

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

Hierarquia de sintomas de Gripe relacionados à COVID-19 de acordo com sexo e cor ou raça em notificações de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave no Brasil

Joao Francisco Severo Santos, Dimitria Dahmer Santos

DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1161

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- O autor submissor declara que todos os autores responsáveis pela elaboração do manuscrito concordam com este depósito.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa estão descritas no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints.
- Os autores declaram que no caso deste manuscrito ter sido submetido previamente a um periódico e estando o mesmo em avaliação receberam consentimento do periódico para realizar o depósito no servidor SciELO Preprints.
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores estão incluídas no manuscrito.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que caso o manuscrito venha a ser postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo estará disponível sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- Caso o manuscrito esteja em processo de revisão e publicação por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2020-08-29

Postado em (AAAA-MM-DD): 2020-09-04

Hierarquia de sintomas de Gripe relacionados à COVID-19 de acordo com sexo e cor ou raça em notificações de pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave no Brasil

Hierarchy of flu-like symptoms related to COVID-19 according to sex and color or race in reports of patients with Severe Acute Respiratory Syndrome in Brazil

João Francisco Severo-Santos*, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Unidade Estadual do Tocantins, Palmas, TO, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8652-5232>

Dimíttria Dahmer Santos, Universidade de São Paulo, Residência Multiprofissional em Atenção Integral à Saúde, Ribeirão Preto, SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-6051-7675>

Resumo

Causada pelo novo Corona vírus (SARS-CoV-2), a COVID-19 é uma doença que apresenta grande variedade de combinações e intensidades de sintomas, característicos de uma Síndrome Gripal (SG), que podem evoluir rapidamente para uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Inúmeros são os estudos sobre sintomas da COVID-19, mas poucos incorporam a perspectiva de sexo e raça. Os objetivos desse estudo foram avaliar a hierarquia de sintomas da SG em pacientes com SRAG causada por SARS-CoV-2 e elaborar um modelo de previsão para casos potenciais em função do sexo e da cor/raça. A modelagem por regressão logística binária foi empregada em 405.419 registros selecionados do banco de dados do Ministério da Saúde do Brasil. Verificou-se que os homens foram mais acometidos pela doença, sendo o seu risco 15,5% superior ao das mulheres. Também morreram mais, com risco de 13,8% e 15% superior para todas as causas e para COVID-19, respectivamente. As chances a mais de um paciente não branco morrer por todas as causas variaram de 18,4% a 38,7% e por Covid-19 variou de 16,7% a 64,3% conforme a cor/raça. Febre, dor muscular e perda de olfato/paladar se alternam nas três primeiras posições da hierarquia de sintomas, conforme sexo e raça. A tosse foi relevante apenas para homens brancos e a dor de garganta para homens negros. Já o vomito foi relevante apenas para mulheres negras. O melhor modelo de previsão elaborado englobou sete sintomas ajustados por idade, sexo e raça, mas foi capaz de explicar apenas 62% dos casos de COVID-19. Possivelmente a diversidade racial (miscigenação), e a desigualdade socioeconômica associada a ela, tornam o desafio de estimar probabilidades de infecção por COVID-19, a partir de sintomas, mais complicado no Brasil do que em outros países.

Palavras-chave: negros, COVID-19, desigualdade, raça, sexo.

Abstract.

Caused by the new Corona virus (SARS-CoV-2), COVID-19 is a disease that presents a wide variety of combinations and intensities of symptoms, characteristic of a Flu-like (FL), which can quickly evolve to a Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). There are countless studies on symptoms of the COVID-19, but few incorporate the perspective of sex and race. The objectives of this study were to evaluate the hierarchy of FL symptoms in patients with SARS caused by SARS-CoV-2 and to develop a prediction model for potential cases based on sex and color / race. Binary logistic regression modeling was used in 405,419 records selected from the database of the Ministry of Health of Brazil. It was found that men were more affected by the disease, with a 15.5% higher risk than women. They also died more, with a 13.8% and 15% higher risk for all causes and for COVID-19, respectively. The chances of more than one non-white patient dying from all causes ranged from 18.4% to 38.7% and for Covid-19 it ranged from 16.7% to 64.3% according to color / race. Fever, muscle pain and loss of smell / taste alternate in the first three positions of the symptom hierarchy, according to sex and race. Cough was only relevant for white men and sore throat for black men. Vomiting was only relevant for black women. The best prediction model developed encompassed seven symptoms adjusted for age, sex and race, but was able to explain only 62% of the cases of COVID-19. Possibly racial diversity (miscegenation), and the socioeconomic inequality associated with it, make the challenge of estimating probabilities of infection by COVID-19, based on symptoms, more complicated in Brazil than in other countries.

Word-keys: Black, COVID-19, Disparity, Race, sex.

*Endereço para correspondência: João Francisco Severo Santos – IBGE, Unidade Estadual do Tocantins, Av. Joaquim Teotônio Segurado, 401 sul s/nº, Ed. Gold Star 1º andar, Palmas, TO, Brasil. CEP: 77.015-550, E-mail: joao.s.santos@ibge.gov.br

Introdução

A síndrome gripal – SG é um estado caracterizado pelo surgimento repentino de sinais e sintomas que englobam dores (de cabeça, de garganta, musculares, articulares e abdominais), febre, calafrios, coriza, tosse seca, náuseas e vômitos, promovendo perda de apetite e mal estar geral. Em razão da ampla quantidade de sinais e sintomas, bem como de suas combinações, esse transtorno de saúde é popularmente chamado de resfriado e configura uma condição, relativamente, comum na população brasileira. A SG, geralmente, se manifesta por sinais e sintomas leves e temporalmente limitados, geralmente de 5 a 7 dias [1-3], mas que podem evoluir com a inclusão de sintomas mais graves como dispnéia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto, caracterizando-se assim como Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG [11, 12].

Considerando amplo espectro quantitativo e qualitativo dos sintomas da SRAG, estima-se que mais de 70% deles estão associados a contaminação por agentes virais, tais como: influenza A e B, respiratório-sincicial, metapneumovírus humano, parainfluenza, adenovírus, rinovírus, enterovírus e os coronavírus humanos (HCoV). A característica comum desses vírus é a sua capacidade de infectar células epiteliais das vias aéreas. A partir disso, a célula hospedeira tem suas proteínas cooptadas, o que facilita o desenvolvimento da infecção. Adicionalmente, as reações imunológicas inatas e adaptativas contribuem para evolução dos sintomas que caracterizam a patologia. As similaridades sintomáticas da infecção por esses agentes virais podem levar a limitações de diagnóstico. Contudo, as características específicas relacionadas a conjunção de dois ou mais sintomas de alta prevalência em cada agente viral, em particular, pode fornecer informações importantes no sentido de determinar a suspeita sobre um determinado agente causador [4, 5].

Os HCoVs foram descobertos em 1966, na Universidade de Chicago, a partir de amostras de estudantes com sintomas de SG. Nessa ocasião, dois tipos foram identificados e considerados causadores da SG. Até 2003, mais três HCoVs foram identificados e um deles, o SARS-CoV, foi o responsável pela epidemia de SRAG (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, “SARS”) em 2003. Essa epidemia surgiu em novembro de 2002, na China, e, em apenas 100 dias, se propagou por 29 países, infectando 8098 pessoas e causando 774 óbitos, o que representa uma taxa de mortalidade de 9,6%. Em 2012, outro tipo de HCoV chamou a atenção por causar surtos de doença respiratória aguda grave na Arábia Saudita e Jordânia. Denominada síndrome respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome*, “MERS”), causada pelo MERS-CoV, a doença infectou de 2499 pessoas e causou 858 mortes entre 2012 e 2019 [3, 6-8].

Um novo tipo de corona vírus foi detectado em dezembro de 2019, na China, o SARS-CoV-2. Trata-se do terceiro tipo de HCoV de origem é zoonótica, tal como a SARS e a MERS [8, 9]. No início de 2020, a Organização Mundial da Saúde - OMS adotou oficialmente o nome COVID-19 para se referir a doença causada pelo novo corona vírus e que se configura, principalmente, por infecções respiratórias que variam de condições leves e autolimitadas a distúrbios graves, como pneumonia com comprometimento fisiológico sistêmico. Problemas gastrointestinais têm sido relatados com frequência crescente entre os diagnosticados positivamente para COVID-19 [9, 10].

A OMS classificou a COVID-19 como pandemia em 11 de março de 2020 e nove dias depois o Ministério da Saúde do Brasil publicou a Portaria 454, na qual é declarado estado de transmissão comunitária do corona vírus (covid-19) em todo o território nacional e a presença de dois ou mais sintomas de SG configura caso suspeito de COVID-19, ainda que sem prova sorológica ou internação hospitalar. Isso é importante em razão da escassez de testes para comprovação da infecção por SARS-CoV-2 e para evitar a superlotação das unidades de saúde. Uma vez apresentados os sintomas, os critérios para testagem e internação seguem um fluxo que tem pequenas variações entre as unidades federativas [11, 12].

Com base nos estudos epidemiológicos mais recentes, é possível estimar o risco de infecção por SARS-CoV-2 a partir de alguns sintomas que diferenciam a COVID 19 de outras causas da SG. Nesse sentido, os sintomas clínicos mais comuns, associados a COVID-19, são febre (65% a 99%), tosse (22% a 82%), dificuldade para respirar (17% a 40%) no casos mais graves e dor muscular ou fadiga (11% a 44%) [15-17]. Além disso, a perda do olfato e/ou paladar foi observada em cerca de 65% dos pacientes, sendo o sintoma mais característico da COVID-19, responsável pelo aumento de 531% a 621% no risco de testar positivo para SARS-CoV-2 [16]. O conhecimento atual a respeito dos sintomas iniciais da COVID-19 pode auxiliar na identificação de cerca de 87,5% dos casos, quando a perda do olfato e/ou paladar é somada a febre ou tosse [14].

Considerando que o Brasil é um país de dimensões continentais, com grande diversidade climática e étnica acrescidas de imensas desigualdades sociais e regionais, os modelos provenientes hegemonicamente de estudos asiáticos, europeus e norte-americanos [14-17] podem não refletir com precisão o conjunto de sintomas mais prevalentes e influentes para previsão de contaminação por SARS-CoV-2. Atualmente, tanto o IBGE, que vem levantando os sintomas de SG em amostras representativas da população brasileira [19], quanto o Ministério da Saúde, responsável pela coordenação das notificações de doenças no país, utilizam um modelo europeu [16] para avaliar as probabilidades de contaminação da população. Além disso, as pesquisas sobre a COVID-19 que incorporam a perspectiva de sexo e raça para a análise dos sintomas são escassas, ainda que fortes evidências atestem que tais características exercem expressiva influência no riscos de doença, morte e outros danos associados [29]. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi avaliar a hierarquia de sintomas característicos da Síndrome gripal em pacientes com SRAG, atendidos no sistema de saúde, e elaborar um modelo de previsão para casos potenciais de contaminação por SARS-CoV-2 em função do sexo e da cor/raça da população brasileira.

Métodos

Este estudo pode ser caracterizado por seu caráter descritivo, correlacional e preditivo, bem como pela utilização de dados secundários obtidos em bases de acesso público do Brasil, utilizando como unidade de análise as variáveis independentes de sexo e cor/raça da população brasileira. Nesse sentido, buscou-se avaliar a prevalência de sintomas de SG associados a casos de COVID-19 em pacientes com SRAG atendidos no sistema nacional de saúde, bem como suas taxas de mortalidade. Além da mortalidade, adotou-se como desfecho principal o diagnóstico positivo para o novo corona vírus.

Este estudo foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira, realizou-se a filtragem, limpeza, reclassificação e recodificação dos 540.745 registros disponíveis no Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG- 2020 (incluindo dados da COVID-19) do Ministério da Saúde do Brasil [18], a fim de que os sintomas relatados pelos pacientes atendidos no sistema de saúde fossem harmonizados com os coletados pela PNAD- COVID [19], ou seja, febre, tosse, fadiga, náusea, cefaleia, coriza, dispneia ou dificuldade para respirar, odinofagia ou dor de garganta, mialgia, dor no peito, dor nos olhos e perda de olfato ou paladar. Além desses, a diarreia e o vomito foram incluídos em razão de sua alta frequência nos registros participantes e de sua carga fatorial na análise discriminante.

Na filtragem e limpeza do banco de dados, buscou-se demarcar os registros que continham as informações mínimas de interesse, ou seja, data de surgimento dos primeiros sintomas, data de notificação, idade, sexo, raça, sintomas legíveis, diagnóstico e evolução da doença. Dessa forma, foram excluídos 2081 registros cuja data de aparecimento de sintomas ou de notificação estavam fora do espaço temporal do estudo, ou seja, entre os dias 25 de fevereiro e 31 de julho de 2020, no sistema nacional de saúde. Outros 608 registros foram excluídos por não conter informações legíveis dos sintomas apresentados pelos pacientes ou seu sexo. Os registros com ausência de informações sobre raça, diagnóstico e evolução da doença (53.823) foram mantidos para análise descritiva, mas descartados do processo de modelagem estatística hierárquica.

A tarefa de reclassificação e recodificação foi a que exigiu maior tempo de análise, pois na ficha de notificação do Ministério da Saúde, no bloco de sintomas há 13 entradas objetivas e uma aberta ou qualitativa onde grande parte dos sintomas estão digitados. Dessa forma, além de casos de repetição da entrada objetiva, havia muitos sinônimos e abreviações que precisaram ser avaliadas caso a caso para proceder a classificação e codificação conforme as necessidades desse estudo. Foram analisados 129.539 registros de sintomas digitados, dos quais 7% eram duplicados e 13% ilegíveis ou incompreensíveis, sendo excluídos do estudo.

A fim de elaborar modelos preditivos, a regressão logística com ajustamento binário, primeiro se procedeu a análise de componentes principais reversa, sobre os sintomas não incluídos na PNAD-COVID e aqueles cuja origem era o registro qualitativo na ficha de notificação, para verificar se havia algum sintoma relevante para ser incluído na confecção da modelagem. Assim apenas os sintomas de diarreia (I) e vomito (D) se mostraram potencialmente relevantes (Fig. 1). A escolha da quantidade de variáveis para incluir no modelo preditivo se deu por meio do menor critério de informação de Akaike [33, 34].

O desempenho preditivo dos modelos foi medido pela área sobre a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) – AUC [33], que é composta por medidas de sensibilidade (proporção de indivíduos que têm a condição alvo na comparação com o padrão de referência positivo) e especificidade (proporção de indivíduos com resultado negativo no teste SARS-CoV-2 RT-PCR e que também apresentam negatividade no modelo). As diretrizes gerais para interpretar e avaliar os valores da AUC (Tabela 1) foram descritas por Hosmer e Lemeshow [20]. Além disso, foi realizada uma validação cruzada com 30% dos registros elegíveis, selecionados de forma aleatória dentro do banco de dados de notificações para SRAG do Ministério da saúde.

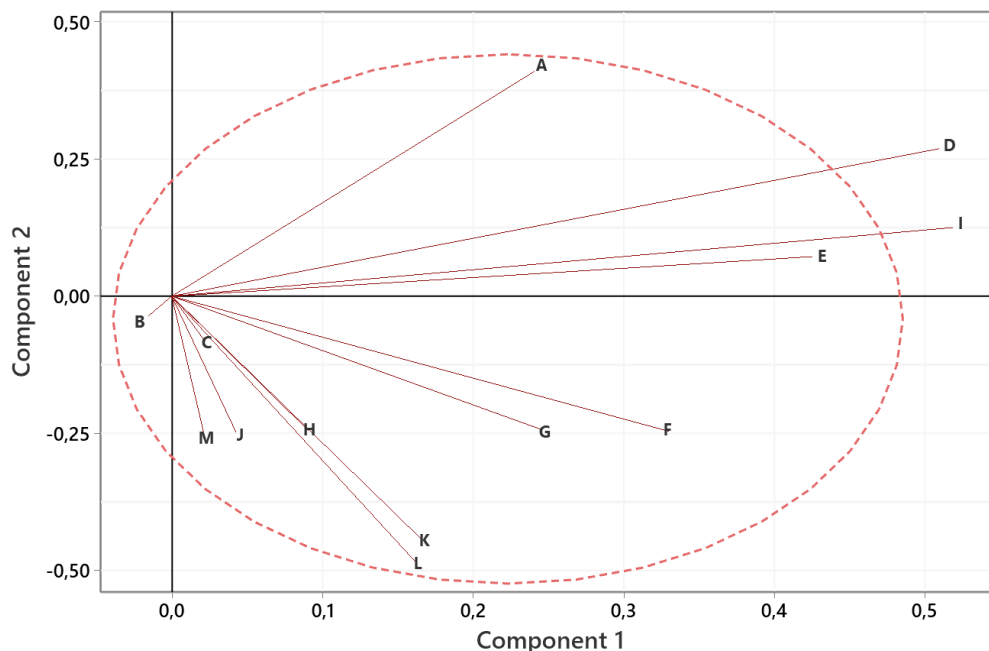


Fig.1. Análise de componentes principais reversa (PCAR). Os sintomas de baixa prevalência são representados por letras. As retas demonstram a distância dos autovalores dos sintomas em relação a testagem negativa para Covid-19 (Ponto central dos eixos). O círculo o perímetro de confiabilidade ao nível de $p < 0,05\%$.

Tabela 1. Regras gerais para interpretar os valores AUC

Classificação	AUC
Sem discriminação	$< 0,5$
Discriminação fraca	$\geq 0,5$ e $< 0,7$
Discriminação aceitável	$\geq 0,7$ e $< 0,8$
Discriminação excelente	$\geq 0,7$ e $< 0,8$
Discriminação fora de série	$\geq 0,9$

Os 405.419 registros que foram incluídos no desenvolvimento e testagem do modelo de previsão tinham como característica a identificação de sexo, raça e desfecho da evolução dos casos. Subgrupos de desfecho foram formados para verificar as diferenças entre as prevalências de sintomas dos diagnosticados como Covid-19 pelo teste de SARS-CoV-2 por RT-PCR e os diagnosticados com outros agentes patológicos. Foram incluídos no modelo final apenas os registros nos quais os indivíduos apresentavam, pelo menos, um dos sete sintomas mais relevantes associados ao diagnóstico positivo para o novo corona vírus. Além disso, na variável cor/raça, a inclusão na modelagem se deu apenas para os brancos e negros (pretos e pardos), pois a quantidade de indígenas e amarelos foi insuficiente.

As características básicas dos sujeitos e sintomas são apresentadas em forma de frequência e proporção, uma vez que são variáveis categóricas, e a significância de suas diferenças foi obtida pelo teste Qui-quadrado, com significância mínima de 95%. Já a variável contínua (idade) é apresentada em forma de média e coeficiente de variação. Todas as análises foram realizadas com o auxílio dos programas Microsoft office Excel 365 versão 1708, Minitab versão 3.19 e PAST - *Paleontological Statistics Software Package*.

Resultados

A distribuição dos indivíduos de acordo com sexo, raça e desfecho (Tabela 2) revela que, entre aqueles com SRAG que buscaram assistência nos serviços de saúde e que houve notificação, aproximadamente 26% foram a óbito pela doença. A proporção de óbitos por outras causas entre esses pacientes foi irrelevante. Contudo, mais de 31% dos casos ainda constavam como ignorados na data de acesso aos dados.

Verificou-se que ocorreram 48.605 casos a mais entre os homens, quando comparados com as mulheres, e a superioridade no número de casos foi independente da cor/raça dos sujeitos (Tabela 2). Nesse sentido, os homens com SRAG foram significativamente mais acometidos por Sars-Cov-2, sendo o seu risco 15,5% superior ao das mulheres. Além disso, os homens morreram mais do que as mulheres, com risco de 13,8% e 15% superior para todas as causas e para Covid-19, respectivamente (Tabela 3).

O fator cor/raça também se mostrou significativo, sendo que os brancos apresentam menor risco em relação as demais raças no sentido de testar positivo para Sars-Cov-2. A maior diferença de risco (43,2%) ocorre entre brancos e indígenas, sendo mais vulneráveis a contaminação por Sars-Cov-2 (Tabela 3). Os pardos foram os que obtiveram menos sucesso na taxa de cura (40,37%) e o contrário ocorreu com os brancos, entre os quais, mais de 49% foram curados. Entre todas as mulheres recuperadas, cuja raça foi auto identificada, as brancas foram 36,6%. Essa proporção é maior do que o somatório de todas as demais raças identificadas (33,6%), embora as brancas sejam a maioria. Já entre os homens, essas proporções foram similares com 35,1% e 35,4% para brancos e demais raças respectivamente (Tabela 2).

Os óbitos por SRAG somaram 56.997 e 76.137 pessoas entre mulheres e homens, respectivamente. A maioria desses (37,9% e 40,6%) eram mulheres e homens negros respectivamente. Já os óbitos por outras causas entre os pacientes de SRAG foi igual (61) entre mulheres brancas e negras/pardas, contudo, entre homens brancos, houve 41 óbitos a mais em relação a homens negros (Tabela 2). Nesse contexto, as chances a mais de um paciente não branco, de raça identificada, acometido por SRAG, morrer por todas as causas variaram de 18,4% a 38,7% e de morrer por Covid-19 variou de 16,7% a 64,3% (Tabela 3).

Aqueles registros cuja raça não era definida somaram 162.608 casos, ou seja, pouco mais de 30% (Tabela 2). Entre esses, o risco de obter resultado positivo para Sars-Cov-2 foi 35,1% maior do que entre os brancos. Contudo, o risco de morte foi inferior, ainda que, estatisticamente não significativo (Tabela 3). As taxas de cura desse grupo foram de 29,9% para mulheres e 29,6% para homens. Já a taxa de óbito foi 1,5% maior para as mulheres desse grupo em relação aos homens (Tabela 2).

A evolução ou o resultado foi ignorado em 169.196 casos. Mulheres pardas (33,5%) e homens brancos (36,8%) foram os grupos que mais tiveram sua evolução, em relação a SRAG, ignorada. Aqueles que tiveram raça e evolução ignoradas somaram 53.823 casos, sendo 46,6% feminino e 53,4% masculino.

Tabela 2. Frequência e proporção de desfechos relativos à Pacientes com SRAG em 2020, até 31 de julho, conforme sexo e raça.

Sexo	Raça/cor	Cura	Óbito SRAG	Óbito outras	Ignorado	Total
		Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)	Freq. (%)
Feminino	Branca	40660 (36,56)	17842 (31,3)	61 (43,88)	22592 (27,46)	81155 (32,99)
	Preta	4714 (4,24)	2922 (5,13)	14 (10,07)	3559 (4,59)	11209 (4,56)
	Amarela	999 (0,9)	612 (1,07)	00	719 (1,01)	2330 (0,95)
	Parda	31366 (28,2)	18654 (32,73)	47 (33,81)	25453 (33,47)	75520 (30,7)
	Indígena	283 (0,25)	148 (0,26)	1 (0,72)	191 (0,34)	623 (0,25)
	Ignorada	33201 (29,85)	16819 (29,51)	16 (11,51)	25093 (33,03)	75129 (30,55)
	Total	111223 (45,22)	56997 (23,17)	139 (0,06)	77607 (31,55)	245966 (100)
Masculino	Branca	44405 (35,06)	22860 (30,02)	108 (54,55)	26053 (36,80)	93426 (31,72)
	Preta	5695 (04,50)	3953 (05,19)	13 (06,57)	4432 (04,96)	14093 (04,78)
	Amarela	1284 (01,01)	852 (01,12)	2 (01,01)	966 (01,14)	3104 (01,05)
	Parda	37468 (29,58)	26927 (35,37)	54 (27,27)	31139 (34,98)	95588 (32,45)
	Indígena	323 (00,26)	289 (00,38)	0 (00,00)	269 (00,35)	881 (00,30)
	Ignorada	37472 (29,59)	21256 (27,92)	21 (10,61)	28730 (31,78)	87479 (29,70)
	Total	126647 (42,99)	76137 (25,85)	198 (00,07)	91589 (31,09)	294571 (100)
Total	237870 (44,01)	133134 (24,63)	337 (0,001)	169196 (31,30)	540537 (100)	

Tabela 3. Razão de Chances (Odds Ratio) para diagnóstico de Covid-19 e de Morte por SRAG em 2020, até 31 de julho, conforme sexo e raça.

		Covid-19		Óbitos		Óbitos com Covid-19	
		Odds	IC de 95%	Odds	IC de 95%	Odds	IC de 95%
Sexo	Masculino ¹	1,155	(1,1399 - 1,1695)	1,150	(1,1330; 1,1673)	1,138	(1,1165; 1,1607)
	Preta	1,116	(1,0810 - 1,1514)	1,229	(1,1855; 1,2730)	1,307	(1,2467; 1,3701)
Cor/Raça ²	Amarela	1,343	(1,2588 - 1,4329)	1,184	(1,1003; 1,2736)	1,167	(1,0627; 1,2813)
	Parda	1,205	(1,1860 - 1,2245)	1,191	(1,1697; 1,2136)	1,271	(1,2402; 1,3021)
	Indígena	1,432	(1,2678 - 1,6166)	1,387	(1,2160; 1,5830)	1,643	(1,3937; 1,9376)
	Ignorada	1,351	(1,3293 - 1,3731)	0,994*	(0,9752; 1,0131)	0,998*	(0,9732; 1,0226)

¹Em relação ao sexo feminino; ²Em relação a raça branca; *Não significativo (p>0,05).

Sobre a sintomatologia, constatou-se que três sintomas (febre, dor muscular e perda de olfato/paladar) se alternam nas três primeiras posições, em termos de discernimento da Covid-19 em relação as demais causas de SRAG, em todas as estratificações realizadas (Fig. 2). Ainda que a dispneia tenha obtido a maior prevalência (78,2%-81,1%), esse sintoma não tem capacidade de discernimento, pois é condição extremamente comum na SRAG por todas as causas (Tabela 4). Já a Anosmia/Ageusia, apesar de ter sido o quarto sintoma menos prevalente (2,66% - 3,31%), recebeu uma alta carga fatorial (Fig. 2), uma vez que é raro em pacientes com SRAG oriunda de outras causas (Tabela 4).

Outros cinco sintomas apresentaram relevância para sinalizar infecção por covid-19 na população brasileira, são eles: cefaleia, fadiga, vômito, diarreia e tosse (Fig. 2). Entretanto, alguns deles são específicos para determinados grupos. A tosse (67,7% - 75,1%), por exemplo, foi relevante para os sujeitos brancos do sexo masculino. No entanto, entre as mulheres brancas, o sintoma não teve relevância, assim como para os demais grupos (Tabela 4). Outro sintoma que parece mais relacionado a um grupo específico foi a odinofagia, mas conhecida como dor de garganta (19,5% - 22,6%), que apresentou relevância apenas para homens negros (Fig. 2). No conjunto, a soma dos seis ou sete sintomas mais relevantes para cada grupo chega a predizer 62% da possibilidade de infecção por covid-19 (Fig. 3B) e aumentam em 221% a chance de testar positivo para essa doença quando comparado com pacientes sem tais sintomas (Fig. 3A).

Tabela 4. Sintomas apresentados por pacientes com SRAG, conforme sexo e raça, causada por SARS-COV-2 e outros agentes patológicos¹.

Sintoma	Mulheres (%)				Homens (%)			
	Brancas		Negras		Brancos		Negros	
	Covid-19	Outros	Covid-19	Outros	Covid-19	Outros	Covid-19	Outros
Anosmia/Ageusia	3,27	0,85	3,31	1,23	2,67	0,78	2,66	1,11
Cefaleia	9,83	6,06	9,9	6,64	7,93	4,6	7,89	4,82
Coriza	26,6	26,7	25,2	27,8	24,1	24,9	21,7	25,4
Diarreia	16,4	12,54	14,48	12,41	14,1	10,99	12,86	10,8
Dispneia	78,2	81,08	78,17	80,11	78,97	80,39	80,16	81,03
Dor No Peito	0,46	0,5	0,54	0,55	0,49	0,53	0,48	0,56
Dor Nos Olhos	0,07	0,02	0,08	0,02	0,07	0,02	0,07	0,02
Fadiga	3,83	2,07	3,67	2,34	3,8	2,07	3,53	2,43
Febre	62,1	55	65,55	59,38	69,85	59,42	71,89	63,02
Mialgia	10,4	5,58	9,08	5,57	10,71	5,1	8,73	5,16
Náusea	1,74	1,19	1,24	0,98	1,27	0,9	0,89	0,64
Odinofagia	21	19,63	22,6	20,87	19,46	16,73	21,8	18,51
Outro Sintoma	46,6	36,66	45,17	37,82	44,05	34,86	41,72	35,37
Tosse	72,7	67,72	72,85	69,81	74,93	69,51	75,08	71,44
Vômito	10,1	11,18	12,1	9,59	7,33	9,73	7,05	9,5

¹ Células de cores iguais sinalizam diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$) entre Covid-19 e outros agentes patológicos causadores de SRAG, conforme o teste qui-quadrado.

Ranking	Mulheres		Homens		LEGENDA	
	Branças	Negras	Branços	Negros		
1	10	1	10	9	1	Anosmia/Ageusia
2	1	10	9	10	2	Cefaleia
3	9	9	1	1	3	Coriza
4	2	2	8	2	4	Diarreia
5	8	8	4	8	5	Dispneia
6 ¹	4	4	2	4	6	Dor No Peito
7 ²	13	14	13	12	7	Dor Nos Olhos
8	5	13	14	14	8	Fadiga
9	14	5	3	13	9	Febre
10	3	7	11	3	10	Mialgia
11	11	11	12	5	11	Náusea
12	12	3	7	11	12	Odinofagia
13	7	12	5	7	13	Tosse
14	15	15	6	15	14	Vomito
15	6	6	15	6	15	Outros Sintomas

Fig. 2. Hierárquica dos sintomas apresentados por pacientes com SRAG causada por SARS-COV-2, até 31 de julho, conforme sexo e raça. ¹Ultimo sintoma estatisticamente relevante na hierarquia. ²Prevalência do sintoma entre todos os pacientes que testaram positivo para Covid-19.

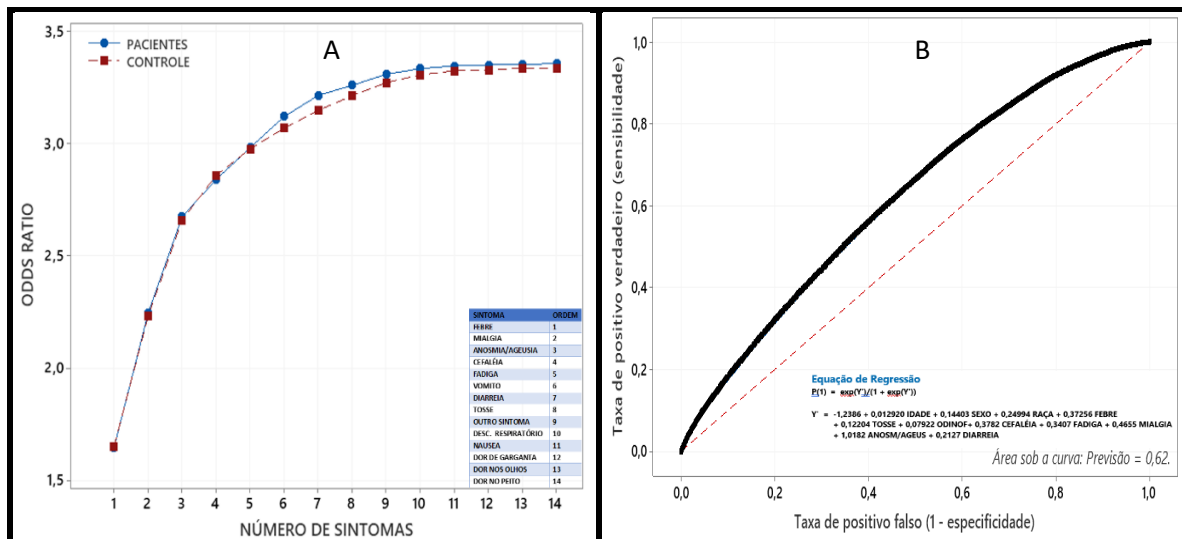


Fig. 3. Razão de chances conjugada e hierárquica, de acordo com o número de sintomas, ajustada por sexo e raça, comparada com grupo controle, aleatório, de 30% dos pacientes para testar o efeito do tamanho amostral (A). Equação, curva ROC e AUC do modelo de previsão (B).

Discussão

O número de hospitalizações por SRAG no Brasil, em 2020, desde o registro do primeiro caso de COVID-19, extrapolou muito o limite superior do intervalo de confiança da curva de tendência dos últimos dez anos [23]. Para Bastos et al. [10], o sistema de vigilância de SRAG no Brasil apresenta problemas no registro de informações das notificações e carência de testes para o novo corona vírus, o que pode levar a subnotificação dos casos e óbitos por Sars-Cov-2. Isso se reflete nos dados da Tabela 2, onde aqueles que tiveram raça e evolução ignoradas somaram 53.823 casos, sendo 46,6% feminino e 53,4% masculino. Esses casos foram excluídos da modelagem desse estudo por questões óbvias, mas devem ser considerados no sentido de conscientizar os profissionais de saúde sobre a importância do correto registro e notificação dos casos, ainda sob a pressão anormal causada pelo novo corona vírus.

O Brasil é um país amplamente reconhecido pelas imensas diferenças de condições de vida dos vários grupos de sua população. A herança secular de escravidão, baseada no critério racial, está associada ao fato de que a maior parte da população negra (Pretos e Pardos) seja pobre ou esteja em situação de extrema pobreza [25, 26]. Essa condição pode afetar a prevalência e evolução dos sintomas de doenças contagiosas como a Covid-19 [27, 28]. Nosso estudo mostrou que a proporção de curados foi menor entre negros em relação a brancos e a de óbitos foi maior (Tabela 2). Dessa forma, as chances de um negro morrer por SRAG causada por Sars-Cov-2 foi quase 30% maior. Adicionalmente, a situação do grupo indígena foi ainda pior, com chance 64,3% maior em relação aos brancos (Tabela 3).

Existe quase consenso universal entre os profissionais de saúde de que os sintomas primários, que servem de indicadores para a infecção causada pelo novo corona vírus, sejam problemas respiratórios e febre [14, 21]. Contudo, na medida em que a pandemia persiste e avança internacionalmente, novos registros indicam uma grande variedade de sintomas desconhecidos até então [9]. Com o passar do tempo, o novo vírus foi se difundindo em diferentes regiões e atingindo pessoas das mais variadas etnias, estilos e condições de vida. Com isso, surgiram diferentes sinais e sintomas como perda de olfato e paladar, fadiga, dores musculares ou articulares, dor de cabeça, queda de cabelo e erupções cutâneas, inclusive na boca [9, 22].

Como o Brasil é um país de escala continental, que apresenta grande diversidade ambiental, cultural e de composição étnico-racial, além de imensa desigualdade de condições de vida na sua população [24], o conjunto de sintomas em resposta a infecção por covid-19 também apresenta grande variabilidade (Fig. 2) e dificulta a previsão de casos positivos baseados em sintomas, mesmo em pacientes com SRAG [16, 19]. Conforme a GENDRO [29], as evidências de que a incidência, prevalência e mortalidade da Covid-19, bem como seus determinantes e impactos socioeconômicos são fortemente influenciados pelas desigualdades de sexo e raça. Nesse sentido, a figura 2 demonstrou que, embora os três sintomas mais relevantes sejam comuns a todos os grupos, sintomas tidos como relevantes em outros estudos [9, 10, 14, 15, 22, 30], como a tosse, podem estar relacionados a sexo e raça específicos (homens brancos). Por outro lado, a odinofagia parece ser um sintoma relevante apenas para homens negros (Tabela 4).

No Brasil a testagem em massa ainda não é uma ação adotada em todos os estados. Por isso, até o final de julho de 2020, ainda não havia informações sobre o contágio em escala populacional. Estudos realizados com populações na Europa, EUA e Israel confeccionaram modelos bem ajustados para estimar o risco de infecção por covid-19 [14-16, 31]. Embora esses estudos sejam passíveis de vieses, uma vez que as amostras não são aleatórias, eles obtiveram AUC acima de 70%, o que não foi o nosso caso (Fig. 3B). Provavelmente, a dificuldade para modelar o risco de infecção por Sars-cov-2 para população brasileira com base em sintomas relatados na PNAD-COVID, esteja relacionada ao viés de seleção dos registros elegíveis do sistema de vigilância da SG e SRAG, além da maior diversidade e desigualdade ambiental, racial e socioeconômica da população brasileira em relação aos países que obtiveram sucesso nesse tipo de modelagem [27-32].

Portanto, conclui-se que os fatores sexo e raça, caracterizados por grande diversidade e desigualdade no Brasil, podem influenciar a hierarquia e variabilidade dos sintomas de infecção pelo novo corona vírus em pacientes com SRAG. Em razão disso, a elaboração de um modelo estatístico de predição da probabilidade de casos positivos com base em sintomas referidos pela população pode ser um desafio mais complicado do que em outros países. Essa constatação ressalta a urgência da necessidade de ampliação dos inquéritos populacionais como a PNAD-COVID, incluindo informações sobre testagem individual em amostras probabilísticas e representativas dos principais estratos étnico-raciais, socioeconômicos e territoriais, a fim de produzir modelos capazes de estimar as probabilidades específicas de contaminação por esse agente patológico e municiar os tomadores de decisão com informações relevantes e claras para auxiliá-los a alocar com mais precisão os escassos recursos públicos, especialmente os destinados a testagem em massa e ampliação preventiva do número de leitos disponíveis para tratar das vítimas da covid-19.

Referencias

- (1) Alfradique, M. E. et al. (2009). Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP - Brasil). *Cadernos de Saúde Pública*, 25(6), 1337-1349. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000600016>
- (2) Cardoso, C. Silva. et al. (2013) Contribuição das internações por condições sensíveis à atenção primária no perfil das admissões pelo sistema público de saúde. *Rev Panam Salud Publica*; 34 (4), 227-234, out. 2013. Retrieved from http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892013001000003
- (3) Stellrecht, K.A. Molecular Testing for Respiratory Viruses. In: Coleman, W. B. and Tsongalis, G. J. (Eds) (2017). *Diagnostic Molecular Pathology: A Guide to Applied Molecular Testing*. Academic Press, 123-137.
- (4) Dong, J; Ismail, N; Walker, D.H. Molecular Testing in Emerging Infectious Diseases. In: Coleman, W. B. and Tsongalis, G. J. (Eds) (2017). *Diagnostic Molecular Pathology: A Guide to Applied Molecular Testing*. Academic Press, 179-200.

- (5) Nedel, F. B. et al. (2010). Características da atenção básica associadas ao risco de internar por condições sensíveis à atenção primária: revisão sistemática da literatura. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 19(1), 61-75. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742010000100008>
- (6) Hamre, D; Procknow, J. J. (1966). Um novo vírus isolado do trato respiratório humano. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 121,190-193.
- (7) Oliveira, F. M. S. (2014). Detecção de Coronavírus humanos em pacientes pediátricos com pneumonia atendidos em um hospital de referência em Fortaleza-CE nos anos de 2011 e 2012. 84 f. Tese (Doutorado em Microbiologia médica) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- (8) Ziad, A. et al. (2020). Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*, 395 (10229), 1063-1077. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0).
- (9) Aishwarya. Gulati. Et al. (2020). A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *The American Journal of the Medical Sciences*, 360 (1), 5-34, <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.05.006>.
- (10) Bastos, L.S. et al. (2020). COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(4), e00070120. Epub April 22, 2020.<https://doi.org/10.1590/0102-311x00070120>
- (11) Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº454, de 20 de março de 2020. Declara, em todo o território nacional, o estado de transmissão comunitária do coronavírus (COVID-19). *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil*. Brasília, 20 mar. 2020.
- (12) Paraíba. Secretaria de Estado da Saúde. Protocolos: Centro Estadual de Disseminação de Evidências em Saúde do COVID-19 da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba (CED-COVID19). João Pessoa. 2020.
- (13) Penna, G.O. et al. (2020). PNAD COVID-19 – Um novo e poderoso instrumento para Vigilância em Saúde no Brasil. *Cien Saude Colet*. Está disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/pnad-covid19-um-novo-e-poderoso-instrumento-para-vigilancia-em-saude-no-brasil/17673>
- (15) Liping, S. et al, (2020). Combination of four clinical indicators predicts the severe/critical symptom of patients infected COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, (128) 104431, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104431>.
- (16) Menni, C. et al. (2020). Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.*, (26), 1037–1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- (14) Menni, C. et al. (2020). Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. *Lancet* 2020; published online June 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31281-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31281-2).
- (17) Liu, L. et al. (2020). A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article, *International Journal of Surgery*, (81), 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.07.032>.

- (18) Brasil. Ministério da saúde. SRAG 2020 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19. Disponível: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>
- (19) Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD) COVID-19. Microdados. Rio de Janeiro, maio de 2020. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/investigacoes-experimentais/estatisticas-experimentais/27946-divulgacao-semanal-pnadcovid1?t=microdados&utm_source=covid19&utm_medium=hotsite&utm_campaign=covid_19
- (20) Hosmer, D and Lemeshow, S. (2013) Applied Logistic Regression, 3rd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc. https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=64JYAawAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR13&dq=Applied+Logistic+Regression.+2nd+ed.+John+Wiley+%26+Sons&ots=DskR4_bphJ&sig=WW1nXjxcmh4PBj1Pm1pSGgkHM1s#v=onepage&q=Applied%20Logistic%20Regression.%202nd%20ed.%20John%20Wiley%20%26%20Sons&f=false
- (21) Zhou, F. et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062.
- (22) Jiang, F. et al. (2020). Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Gen. Intern. Med.*, 35, 1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
- (24) Pires, L. N; Carvalho, L; Xavier, L. L. (2020). COVID-19 e desigualdade: a distribuição dos fatores de risco no Brasil. *Experiment Findings*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27014.73282>
- (23) Cota, W. (2020). Monitoring the number of COVID-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level. *SciELO Preprint*. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.362>
- (25) Calmon, T. V. L. (2020). Objective conditions for confronting COVID 19: Brazilian social abyss, racism, and social development perspectives as determinants. *Revista NAU Social*, 11(20), 131 – 136.
- (26) Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2019). Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil. Rio de Janeiro, Estudos e Pesquisas. Informação Demográfica e Socioeconômica, 41. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101681_informativo.pdf
- (27) De Ver Dye, T. et al. (2020). Critical medical ecology and SARS-COV-2 in the urban environment: a pragmatic, dynamic approach to explaining and planning for research and practice. *Infect Dis Poverty*, 9 (71). <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00694-3>

- (28) Victora, C.G. (2016). Socioeconomic inequalities in Health: Reflections on the academic production from Brazil. *Int J Equity Health.*; 15 (1): 164. <https://doi.org/10.1186/s12939-016-0456-z>
- (29) Advancing Sex and Gender Equity in Research – GENDRO (2019). A call for urgent action: a renewed commitment to gender responsive research for health equity and human rights in the context of COVID-19 pandemic [Internet]. [S.l.]: Advancing Sex and Gender Equity in Research. <https://www.gendro.org/statements>
- (30) Spinato, G. et al. (2020). Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 323(20):2089–2090. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
- (31) Rossman, H. et al. (2020). A framework for identifying regional outbreak and spread of COVID-19 from one-minute population-wide surveys. *Nat. Med.*, 26, 634–638. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0857-9>
- (32) Eslami, H. and Jalili, M. (2020). The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). *AMB Expr* 10, 92. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01028-0>
- (33) Byrne, S. (2016). A note on the use of empirical AUC for evaluating probabilistic forecasts. *Electronic Journal of Statistics*, 10, 380–393. <https://doi.org/10.1214/16-EJS1109>
- (34) LeDell, E; Petersen, M. and Van der Laan, M. Computationally efficient confidence intervals for cross-validated area under the ROC curve estimates. *Electronic Journal of Statistics*, Vol. 9 (2015) 1583–1607. <https://doi.org/10.1214/15-EJS1035>

Contribuições: JFSS desenhou o estudo, tratou, analisou e discutiu os dados. DDS auxiliou na discussão dos dados e na revisão do resumo e abstract, bem como na tradução para o idioma inglês .

Conflito de interesses: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.