

Situação: O preprint foi submetido para publicação em um periódico

Português FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A PARTIR DE CASOS CONFIRMADOS

Maria Helena Galvão, Angelo Giuseppe Roncalli

DOI: 10.1590/SciELOPreprints.1175

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](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).
- 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): 2020-09-02

Postado em (AAAA-MM-DD): 2020-09-03

Título: FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A PARTIR DE CASOS CONFIRMADOS

Title: ASSOCIATED FACTORS WITH INCREASED RISK OF DEATH FROM COVID-19: A SURVIVAL ANALYSIS BASED ON CONFIRMED CASES.

Título resumido: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE CASOS CONFIRMADOS DE COVID-19

Maria Helena Rodrigues Galvão, mhrgalvao@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1344-2863>. Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.

Angelo Giuseppe Roncalli, roncalli@terra.com.br, <https://orcid.org/0000-0001-5311-697X>. Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil.

Autor para correspondência: Maria Helena Rodrigues Galvão. E-mail: mhrgalvao@gmail.com. Endereço: Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Departamento de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Av. Sen. Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova, Natal - RN, 59056-000.

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

Fonte de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Colaboração individual dos autores: MHRG contribuiu para a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados do trabalho, elaboração das versões preliminares do artigo e aprovação final da versão a ser publicada. AGR contribuiu para a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados do trabalho, revisão crítica do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

RESUMO

OBJETIVO: Realizar uma análise de sobrevivência de indivíduos diagnosticados com covid-19 identificados pelos sistemas de informação em saúde, analisando os fatores associados ao maior risco de ocorrência de óbitos. **MÉTODOS:** Consistiu em uma análise de sobrevivência de indivíduos notificados por covid-19 no estado do Rio Grande do Norte, utilizando dados dos Sistemas de Informação em Saúde para a vigilância de casos e óbitos por covid-19. A variável dependente foi o tempo até a ocorrência do desfecho. As variáveis independentes foram sexo, cor da pele, faixa etária, residir na capital e presença de comorbidades. Para análise de dados foi utilizado o método de Kaplan-Meier e, na análise multivariada, utilizou-se o Modelo de Regressão de Cox tempo-dependente, utilizando a covariável “tempo desde a notificação do evento em dias”. **RESULTADOS:** Apresentaram maiores riscos de ocorrência de óbitos por covid-19 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 possuem comorbidades (HR=10,44; $p<0,001$) ou que a presença de comorbidades não foi informada (HR=10,87; $p<0,001$). **CONCLUSÕES:** A partir da identificação do perfil de pacientes com maior risco de óbito a partir da identificação pelo sistema de saúde, estratégias e linhas de cuidado específicas devem ser tomadas para prevenir a evolução ao óbito nesses casos. Recomenda-se a utilização da distribuição dessas variáveis na população com a finalidade organizar a oferta e disponibilidade de leitos de atenção à saúde.

Palavras-chave: COVID-19, Análise de Sobrevida, Infecções por Coronavírus

ABSTRACT

OBJECTIVE: To perform a survival analysis of individuals diagnosed with covid-19 identified by health information systems, analyzing the factors associated with the highest risk of death. **METHODS:** Survival analysis of individuals notified with covid-19 in the state of Rio Grande do Norte using data from the Health Information Systems for the surveillance of cases of and deaths by covid-19. The dependent variable was the time to the outcome occurrence. The independent variables were sex, self-reported skin color, age group, living in the capital and the presence of comorbidities. For data analysis was used the Kaplan-Meier method and Cox-time-dependent Regression Model for

multivariate analysis, by the covariable “time since the event notification recorded in days”. **RESULTS:** Highest risk of death were observed in individuals aged 80 years or older (HR = 8.06; p <0.001), male (HR = 1.45, p <0.001), non-white skin color (HR = 1.13; p <0.033) or without information (HR = 1.29; p <0.001), who have comorbidities (HR = 10.44; p <0.001) or that the presence of comorbidities was not reported (HR = 10.87; p <0.001). **CONCLUSIONS:** From the identification of the profile of patients with a higher risk of death through the identification by the health system, specific strategies of health care must be taken to prevent the evolution to death in these cases. These variables are recommended to organize the supply and availability of health care services.

Keywords: COVID-19, Survival Analysis, Coronavirus Infections

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China reportou um surto de pneumonia de causa desconhecida que rapidamente se espalhou pelo país. O patógeno causador da doença foi identificado como um novo coronavírus, que foi denominado como SARS-CoV-2, ou Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave-2. A Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou a doença causada pelo novo vírus de covid-19 (Coronavirus Disease, ano de 2019), sendo declarada uma emergência de saúde pública de importância internacional em 30 de janeiro de 2020, e em 11 de março de 2020 como uma pandemia¹. Desde então, iniciou-se um esforço global na produção de informações com a finalidade de desvendar os aspectos clínicos, epidemiológicos e fatores prognósticos da doença.

Em 22 de Janeiro de 2020 a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, divulgou as primeiras medidas de controle da infecção pelo até então novo coronavírus, divulgando os sinais e sintomas, os critérios de definição de casos suspeitos e o fluxo de notificação, que inicialmente se deu mediante o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde Nacional, migrando para uma plataforma virtual, e posteriormente a partir do Sistema de Registro de Notificações do Ministério da Saúde (e-SUS Notifica), sendo recomendada a notificação imediata de casos suspeitos, prováveis e confirmados da covid-19².

Após 8 meses, segundo dados da OMS em 25 de agosto de 2020, já existiam mais de 23 milhões de casos confirmados e 810.492 óbitos decorrentes da doença no mundo. O Brasil é o segundo país com maior número de casos e óbitos pela doença no mundo, com mais de 3,5 milhões de casos confirmados e 115.309 óbitos³. O estado do Rio Grande do Norte, cenário dessa pesquisa, teve o seu primeiro caso confirmado em 12 de março de 2020, e acumula 60.161 casos confirmados e 2.192 óbitos⁴.

Com relação aos fatores de risco para o agravamento da doença, uma revisão demonstrou que os casos mais graves da doença que evoluem para pneumonia têm maior probabilidade de serem de pacientes mais velhos, do sexo masculino e com comorbidades, comparado aos casos mais leves. Entretanto, mais estudos foram recomendados para esclarecer as características epidemiológicas da covid-19, bem como identificar os fatores de risco e prognóstico dos pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2¹.

A maior parte dos estudos desenvolvidos até o presente momento foram provenientes de cenários internacionais e de contexto clínico-hospitalar⁵. Desse modo, ressalta-se a importância da produção de informações que demonstrem as características epidemiológicas da doença em contexto brasileiro, utilizando, para tal, os dados produzidos pelos Sistemas de Informação em Saúde. Desta forma, o presente artigo tem o objetivo de realizar uma análise de sobrevivência de indivíduos diagnosticados com covid-19 identificados pelos sistemas de informação em saúde, analisando os fatores associados ao maior risco de ocorrência de óbitos.

MÉTODO

Consiste em um estudo com dados secundários de análise de sobrevivência em indivíduos notificados por covid-19 no estado do Rio Grande do Norte, região Nordeste do Brasil. A fonte de dados consistiu em dados consolidados dos Sistemas de Informação em Saúde para a vigilância de casos e óbitos por covid-19 em nível estadual. A Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte (SESAP-RN) compõe sua base de dados da covid-19 basicamente a partir da combinação de diferentes sistemas: (a) e-SUS Vigilância Epidemiológica (e-SUS-VE), (b) Sistema de Informação de Vigilância da Gripe (SIVEP-Gripe) e (c) Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial – GAL, notificados até 24 de agosto de 2020 (<https://portalcovid19.saude.rn.gov.br/#dados>).

A variável dependente consistiu no tempo de observação em dias até a ocorrência o desfecho (óbito por covid-19) a partir da detecção deste paciente nos sistemas de informação para vigilância epidemiológica do agravo. O tempo de observação máximo foi de 165 dias e consiste no tempo decorrido desde a identificação do primeiro caso de covid-19 no estado.

Para a composição da variável dependente, considerou-se como a data de entrada no estudo a “data dos primeiros sintomas consolidada”, que consiste na data de detecção dos primeiros sintomas de covid-19 pelo sistema de saúde, e a “data de encerramento” que representa a data de ocorrência do óbito ou final do tempo de observação. O tempo decorrido até o desfecho foi medido em dias até o evento. Considerou-se como critério de inclusão os casos ocorridos até o dia 10 de agosto, com objetivo de eliminar os casos contidos no período de instabilidade dos dados para a investigação do desfecho óbito. Atribuiu-se como critério de exclusão para a análise de sobrevivência os casos registrados somente mediante a declaração de óbitos (*death*

certificate only), onde o óbito ocorreu no dia ou após a detecção dos primeiros sintomas do indivíduo pelo sistema de saúde. A observação dos casos se deu mediante seguimento passivo⁶.

O tempo de sobrevivência foi avaliado a partir das variáveis independentes: (a) faixa etária (até 59 anos, de 60 a 79 anos e 80 anos ou mais), (b) cor da pele (branco, não-branco e sem informação), (c) sexo (masculino, feminino), (d) presença de comorbidades (sim, não e sem informação) e (e) residir na capital ou em municípios do interior, com a finalidade de identificar os fatores de risco e fatores prognósticos para a ocorrência de óbitos por covid-19.

Para análise de dados foram utilizados o método de Kaplan-Meyer, utilizando o teste log-rank para a comparação de curvas de sobrevivência entre dois grupos e o teste de Breslow para a comparação de curvas de sobrevivência entre três grupos. Após a avaliação da proporcionalidade dos riscos através dos avaliação dos resíduos de Schoenfeld, o observou-se a ausência de proporcionalidade dos riscos no decorrer do período de observação. Desta forma, para a avaliação multivariada do efeito, utilizou-se o Modelo de Regressão de Cox tempo-dependente, utilizando a covariável “tempo desde a notificação do evento em dias”. Essa variável representa os diferentes momentos da epidemia no estado, tendo se mostrado estatisticamente significante para estimação da *hazard ratio* (HR) bruta e ajustada no modelo final, segundo os grupos de interesse. Estabeleceu-se como parâmetro para permanência no modelo final as variáveis que apresentaram significância estatística ao nível de 5% a partir da estatística z de Wald.

RESULTADOS

Durante o período de seguimento, foram notificados 52.607 casos e 1.842 óbitos por covid-19 no estado. A maior parte dos casos ocorreu em indivíduos de até 59 anos (81,0%), de cor de pele não branca (59,5%), sexo feminino (52,8%), que residem em municípios do interior (61,7%) e que não possuem comorbidades (75,7%). Com relação aos óbitos, a maior parte ocorreu em indivíduos com faixa etária entre 60 e 79 anos (43,2%), cor de pele não branca (50,9%), sexo masculino (55,4%), que residem no interior (54,6%), que possuem comorbidades (69,4%). Maior letalidade foi observada em idosos com 80 anos ou mais (27,6%), em indivíduos que possuem comorbidades (12,4%) e sem informação sobre a presença de comorbidades (13,5%) (Tabela 1).

As Figura 1, 2 e 3 apresentam as curvas de sobrevivência durante o tempo de observação da epidemia para os grupos avaliados. Considerando como evento de interesse o óbito por covid-19, a probabilidade de sobrevivência de indivíduos sem comorbidades ao final do período de observação foi de 99,4%, enquanto os indivíduos com comorbidades foi de 86,4%. Ao considerar a faixa etária, a probabilidade de sobrevivência acumulada de indivíduos com até 59 anos foi de 98,7%, enquanto entre os indivíduos com 80 anos ou mais foi de 69,7%. Em indivíduos brancos e não brancos a probabilidade de sobrevivência acumulada foi de 96,7%, e em indivíduos sem informação quanto a cor da pele foi de 91,3%. Os indivíduos do sexo feminino obtiveram probabilidade de sobrevivência de 96,8%, superior aos do sexo do masculino (95,5%) ao final do período de observação. Com relação ao município de residência, os indivíduos que residem na capital apresentaram menor probabilidade de sobrevivência acumulada (95,5%) que os indivíduos que residem em municípios do interior (96,6%). Observou-se, para todas as variáveis avaliadas, diferenças estatisticamente significantes entre as curvas de sobrevivência entre os grupos ($p < 0,001$).

Na análise não ajustada, observou-se que o efeito de todas as variáveis independentes foi significativo para explicar o risco de ocorrência de óbitos por covid-19. Após análise ajustada, observou-se que as variáveis faixa etária, sexo, município que reside e presença de comorbidades mantiveram-se significantes para explicar o risco de ocorrência de óbitos. Apresentaram maiores riscos de ocorrência de óbitos por covid-19 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 possuem comorbidades ($HR=10,44$; $p < 0,001$) ou que a presença de comorbidades não foi informada ($HR=10,87$; $p < 0,001$) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo revelaram quais os principais fatores que estão associados ao maior risco de ocorrência de óbito por covid-19, trazendo importantes subsídios para a tomada de decisão clínica e política, uma vez que permitem reconhecer os fatores associados ao prognóstico da doença a partir do momento da identificação do caso pelo sistema de saúde.

Com relação à faixa etária, observou-se um efeito dose-resposta, onde os idosos entre 60 e 79 anos apresentaram risco 3,87 e idosos com 80 anos ou mais apresentaram risco 8,06 vezes maior de morrer por covid-19 que indivíduos até 59 anos. A associação entre idade avançada e sintomas graves da covid-19 foi observada em diversos estudos clínicos^{1,5,7}. Ao comparar pacientes que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em decorrência da covid-19 com paciente sem SRAG, observou-se que os pacientes que desenvolveram sintomas mais graves eram idosos, e a maioria destes possuía comorbidades. Além disso, foram observadas altas taxas de mortalidade nos pacientes com SRAG moderada ou severa⁷.

No Brasil, desde os primeiros meses de pandemia, tem se observado que indivíduos idosos representam o maior percentual dentre os óbitos por covid-19, além disso apresentam taxas de letalidade acumulada superiores às encontradas na população em geral. Também foi observada a influência de fatores sociodemográficos contextuais relacionados à raça e renda nas taxa de mortalidade por covid-19 na população idosa⁸.

A presença de comorbidades mostrou-se o fator com maior efeito para a ocorrência de óbitos por covid-19. A presença de comorbidades aumenta o risco de óbito em 10,44 vezes em comparação aos indivíduos sem comorbidade. Embora a taxa de letalidade por covid-19, seja mais baixa que a observada nas epidemias de doenças causadas por outros coronavírus, como SARS e MERS, observa-se uma letalidade aumentada em grupos específicos. Ao avaliar os apenas os óbitos em decorrência da covid-19, um estudo demonstrou que 31,5% dos casos tinham idade superior à 60 anos ou comorbidades⁵.

Desta forma, população idosa merece atenção especial, por apresentar também maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de comorbidades, como as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer e transtornos mentais, o que pode potencializar o risco de óbitos por covid-19. Dessa forma, existe a necessidade de serem desenvolvidos protocolos preventivos específicos, tendo em vista a heterogeneidade da população idosa, com maior enfoque nos idosos com maior faixa etária e presença de comorbidades⁹.

No intercurso da pandemia, várias intervenções em saúde pública foram necessárias. Dentre estas medidas, foram adotadas restrições de deslocamento e *lockdown* em várias localidades, com a finalidade de achatando a curva da epidemia. O subsídio

essencial para a tomada de decisões saúde pública foram os dados produzidos, permitindo o surgimento da chamada “saúde pública de precisão”¹⁰.

Diante de tal cenário, ficou mais evidente a importância dos Sistemas de Informação em Saúde (SIS) para a vigilância epidemiológica, com a finalidade de disponibilizar informações atualizadas sobre mortalidade e morbidade pela nova doença, de maneira ágil e confiável para subsidiar ações de prevenção e controle de disseminação da nova doença, bem como a estruturação da rede de atenção à saúde para receber novos casos.

Um importante aspecto da qualidade dos SIS, é o preenchimento adequado de cada variável no sistema. Entretanto, a completude dos dados nem sempre é observada, havendo uma lógica de relevância no preenchimento das informações, a partir do pressuposto da importância atribuída a essa informação para o setor saúde e, dessa forma, algumas informações relevantes não são coletadas, ou dadas como “ignoradas”. Nesse processo, algumas variáveis como sexo e idade são priorizadas e outras como raça/cor e escolaridade são ignoradas¹¹. Esse fenômeno sofre influência especialmente da concepção de saúde adotada, que em muitas situações está desvinculada do conceito dos determinantes sociais da saúde e mais voltado para o modelo biomédico¹².

Entretanto, apesar da importância clínica da variável presença de comorbidades para o prognóstico, observa-se que essa informação está ausente em 4,6% dos casos notificados, tendo maior percentual de omissão em casos que evoluíram para óbito. A omissão desta informação em casos de óbito fica evidente ao observar taxa de letalidade de 13,5% dos casos e o risco de ocorrência de óbito 10,87 vezes maior nesse grupo, em comparação aos casos sem comorbidades.

A presença de dados não informados também foi observada para a variável cor da pele, com 10,6% dos casos não apresentando informações para essa variável. Isso evidencia o preenchimento inadequado do campo raça/cor nos sistemas de informação em saúde, o que prejudica a avaliação de condições de saúde com recorte étnico-racial¹³. Apesar do percentual de ausência de informações nessa variável, optou-se por manter os dados sem informação com o objetivo de expressar a realidade dos sistemas de informação em saúde para vigilância de agravos.

A despeito da presença de casos sem informação de cor da pele, ter cor de pele não branca aumentou o risco de ocorrência de óbito por covid-19 em 13%, comparado

aos indivíduos de pele branca. O efeito da etnia/cor da pele no risco de óbito por covid-19 também foi observado em uma análise de sobrevivência de casos confirmados de covid-19 realizada no Reino Unido, mesmo após o ajuste pelas variáveis sexo, idade, pobreza e região indivíduos de etnias com cor de pele não-branca tiveram risco de óbito até 2 vezes maiores que indivíduos brancos. Entretanto o efeito da presença de comorbidades não foi incluído, o que pode ter interferido nos achados do estudo¹⁴.

Um outro estudo conduzido no Reino Unido, com dados de pacientes com covid-19 admitidos em hospital, observou uma maior admissão de indivíduos negros e de grupos étnicos minoritários comparados aos indivíduos brancos, com relação à proporção desses grupos na população. Ao avaliar a sobrevivência desses pacientes após 30 dias, os indivíduos negros e grupos étnicos minoritários tiveram a mesma ou maior probabilidade de sobrevivência que indivíduos brancos. Além disso, não foram observadas associação entre etnia e sobrevivência em pacientes hospitalizados por covid-19, após ajustes por outros fatores incluindo a presença de comorbidades¹⁵.

No presente estudo, foi observada a manutenção do efeito da cor da pele para a predição do risco de óbito por covid-19 após o ajuste das demais variáveis, incluindo a variável presença de comorbidades. Dessa forma, sugere-se que as pesquisas sobre mortalidade por covid-19 devem considerar fatores biológicos e sociais, com a finalidade de identificar disparidades étnicas e raciais relacionadas ao agravo¹⁶.

Ser do sexo masculino foi um fator associado a um maior risco de morrer em decorrência da covid-19. Homens apresentaram probabilidade de sobrevivência acumulada menores que mulheres, bem como um risco de óbito 45% maior que o das mulheres. Uma revisão sistemática, com meta-análise incluindo nove estudos, demonstrou que os homens representam 60% dos pacientes com covid-19, sugerindo uma maior susceptibilidade para infecção pelo vírus nessa população⁵. Entretanto, no presente estudo a maior proporção de casos observada foi do sexo feminino.

Esse achado, além de possuir relevância clínica com relação ao prognóstico da doença, também apresenta uma relevância para a política de saúde, tendo em vista que o sexo masculino historicamente apresenta menor acesso aos serviços de saúde. Além disso, a maior probabilidade de ocorrência de óbito em homens pode ser explicado por homens procurarem os serviços de saúde em casos mais graves¹⁷.

Um importante resultado, não investigado em demais estudos, é o efeito do município de residência na mortalidade por covid-19. Na análise não ajustada, residir em municípios do interior mostrou-se um fator de proteção à ocorrência de óbito, entretanto este efeito não foi significativo para a predição do risco de óbito por COVID-19 após o ajuste das demais variáveis. Apesar baixa oferta de leitos especializados que resulta em uma distância muito grande a ser percorrida pelos pacientes para atendimento especializado nos casos mais graves, a propagação mais tardia da covid-19 em municípios do interior do Brasil possibilitou a reorganização do sistema de saúde local e a adoção de medidas de contenção da propagação da infecção da doença, que explicam o menor risco de óbito observado nessa população¹⁸.

O presente estudo apresenta como potencialidade a capacidade de produção de dados de sobrevivência por covid-19, utilizando dados locais. As limitações do estudo estão relacionadas à utilização de dados secundários, que são passíveis de sofrer efeito do viés de informação, embora essa seja a fonte de dados mais comum para estudos com análise de sobrevivência^{6,15}. Uma das estratégias metodológicas utilizadas para redução do viés, foi a exclusão dos casos notificadas nas duas últimas semanas do período de observação, que é considerado o período necessário para estabilidade dos casos. Além disso, realizou-se a inclusão do tempo desde a notificação a partir do modelo de regressão tempo-dependente, com a finalidade controlar o viés tempo-concorrente durante os vários estágios da epidemia.

O maior risco de ocorrência de óbitos por covid-19 foi observado em indivíduos idosos, sobretudo os com idade acima de 80 anos, pacientes que possuem comorbidades, homens e ter cor de pele não branca. Após o ajuste pelas demais variáveis, não foi observado o efeito de residir em municípios do interior do estado no risco de óbito por covid-19 no presente estudo. Atualmente, o efetivo controle de infecção é a única forma de prevenir a disseminação da SARS-CoV-2¹. Entretanto, ao conhecer as populações com maior risco de agravamento e óbito pela doença, pode-se lançar mão de estratégias terapêuticas que previnam o agravamento da doença nessas populações. Além disso, contribui para que se prepare a rede de atenção hospitalar, a partir do momento do reconhecimento do perfil epidemiológico dos casos diagnosticados, prevendo a demanda de utilização de leitos hospitalares e óbitos em decorrência da doença.

REFERÊNCIAS

1. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.012
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico N° 04 de Janeiro de 2020.*; 2020. Accessed August 14, 2020. https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/23/Boletim_epidemiologico_SVS_04.pdf
3. World Health Organization. Coronavirus disease (covid-19). Published 2020. Accessed August 26, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. SESAP. Secretaria de Estado da Saúde Pública - Informações importantes para a população em geral e profissionais de saúde sobre o novo coronavírus. Accessed August 26, 2020. <https://portalcovid19.saude.rn.gov.br/>
5. Li L quan, Huang T, Wang Y qing, et al. covid-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583. doi:10.1002/jmv.25757
6. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saude Publica.* 2002;18(3):579-594.
7. Liu Y, Sun W, Li J, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. *medRxiv.* Published online February 27, 2020:2020.02.17.20024166. doi:10.1101/2020.02.17.20024166
8. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA, Gomes SM, Medeiros A de A, Lima KC. Incidência e mortalidade por covid-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico Incidence of and mortality from covid-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: *Orig Artic Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2020;23(1):200171. doi:10.1590/1981-22562020023.200171
9. Zaslavsky C, Gus I. Idoso. Doença cardíaca e comorbidades. *Arq Bras Cardiol.*

- 2002;79(6):635-639. doi:10.1590/s0066-782x2002001500011
10. Rasmussen SA, Khoury MJ, del Rio C. Precision Public Health as a Key Tool in the covid-19 Response. *JAMA*. Published online August 12, 2020. doi:10.1001/jama.2020.14992
 11. Helena Prado de Mello Jorge M, Laurenti R, Léa Davidson Gotlieb S. Evaluation of Health Information Systems in Brazil Palavras-chave. *cadernos.iesc.ufrj.br*. 2010;18(1):7-18. Accessed August 18, 2020. http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2010_1/artigos/Modelo Livro UFRJ 1-a.pdf
 12. Moraes IHS. Sistemas de Informação em Saúde: patrimônio da sociedade brasileira. In: Paim J, Almeida-Filho N, eds. *Saúde Coletiva: Teoria e Prática*. 1°. Medbook; 2014:649-665.
 13. Braz RM, Oliveira P de TR de, Reis AT dos, Machado NM da S. Avaliação da completude da variável raça/cor nos sistemas nacionais de informação em saúde para aferição da equidade étnico-racial em indicadores usados pelo Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde. *Saúde em Debate*. 2013;37(99):554-562. doi:10.1590/s0103-11042013000400002
 14. Public Health England. *Disparities in the Risk and Outcomes of covid-19*; 2020. Accessed August 18, 2020. www.facebook.com/PublicHealthEngland
 15. Harrison E, Docherty A, Semple C. *Investigating Associations between Ethnicity and Outcome from covid-19*; 2020. Accessed August 18, 2020. <https://www.ethnicity-facts-figures.service.gov.uk/uk-population-by-ethnicity/national-and-regional->
 16. Ravi K. Ethnic disparities in covid-19 mortality: are comorbidities to blame? *Lancet*. 2020;396(10243):22. doi:10.1016/S0140-6736(20)31423-9
 17. Teixeira D, Teixeira DBS. Atenção à saúde do homem: análise da sua resistência na procura dos serviços de saúde. *Rev Cubana Enferm*. 2016;32(4). Accessed August 18, 2020. <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/985>
 18. Noronha KVM de S, Guedes GR, Turra CM, et al. Pandemia por covid-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de

ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cad Saude Publica*.
2020;36(6):115320. doi:10.1590/0102-311x00115320

Tabela 1: Frequências absolutas e relativas de casos, óbitos e letalidade por Covid-19 no estado do Rio Grande do Norte em 10 de agosto de 2020, Brasil, 2020.

	Casos de covid-19		Óbitos por covid-19		Letalidade
	n	%	n	%	%
<i>Total</i>	52607	100	1842	100	3,5
<i>Faixa etária</i>					
Até 59 anos	42634	81,0	520	28,2	1,2
60 anos a 79 anos	8061	15,4	795	43,2	9,9
80 anos ou mais	1912	3,6	527	28,6	27,6
<i>Cor da pele</i>					
Branco	15746	29,9	446	24,2	2,8
Não branco	31271	59,5	938	50,9	3,0
Não informado	5590	10,6	458	24,9	8,2
<i>Sexo</i>					
Feminino	27797	52,8	822	44,6	3,0
Masculino	24810	47,2	1020	55,4	4,1
<i>Município que reside</i>					
Capital	20147	38,3	837	45,4	4,2
Interior	32460	61,7	1005	54,6	3,1
<i>Presença de Comorbidades</i>					
Não	39830	75,7	234	12,7	0,6
Sim	10333	19,6	1278	69,4	12,4
Não informado	2444	4,6	330	17,9	13,5

Tabela 2: Análise de sobrevivência de casos de Covid-19 no estado do Rio Grande do Norte. Ajuste feito pela regressão múltipla de Cox com variável tempo dependente., Brasil, 2020.

	Análise não ajustada		Análise ajustada	
	p	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)
<i>Faixa etária</i>				
Até 59 anos		1		1
60 anos a 79 anos	<0,001	7,43 (6,65-8,31)	<0,001	3,87 (3,45-4,34)
80 anos ou mais	<0,001	18,41 (16,28-20,82)	<0,001	8,06 (7,08-9,16)
<i>Cor da pele</i>				
Branco		1		1
Não branco	0,046	1,12 (1,01-1,26)	0,033	1,13 (1,01-1,27)
Não informado	<0,001	1,99 (1,71-2,30)	<0,001	1,29 (1,12-1,48)
<i>Sexo</i>				
Feminino		1		1
Masculino	<0,001	1,49 (1,35-1,63)	<0,001	1,45 (1,32-1,59)
<i>Município que reside</i>				
Capital		1	-	-
Interior	<0,001	0,66 (0,60-0,72)	-	-
<i>Presença de Comorbidades</i>				
Não		1		1
Sim	<0,001	19,60 (17,03-22,56)	<0,001	10,44 (9,01-12,09)
Não informado	<0,001	14,3 (12,61-17,68)	<0,001	10,87 (9,16-12,90)
<i>Covariável Tempo*</i>	<0,001	1,00	<0,001	1,00

*Tempo de sobrevida (dias) x Tempo desde a notificação (dias). Omnibus Test de significância do modelo: $Qui^2 = 12240,9$; $p < 0,001$.

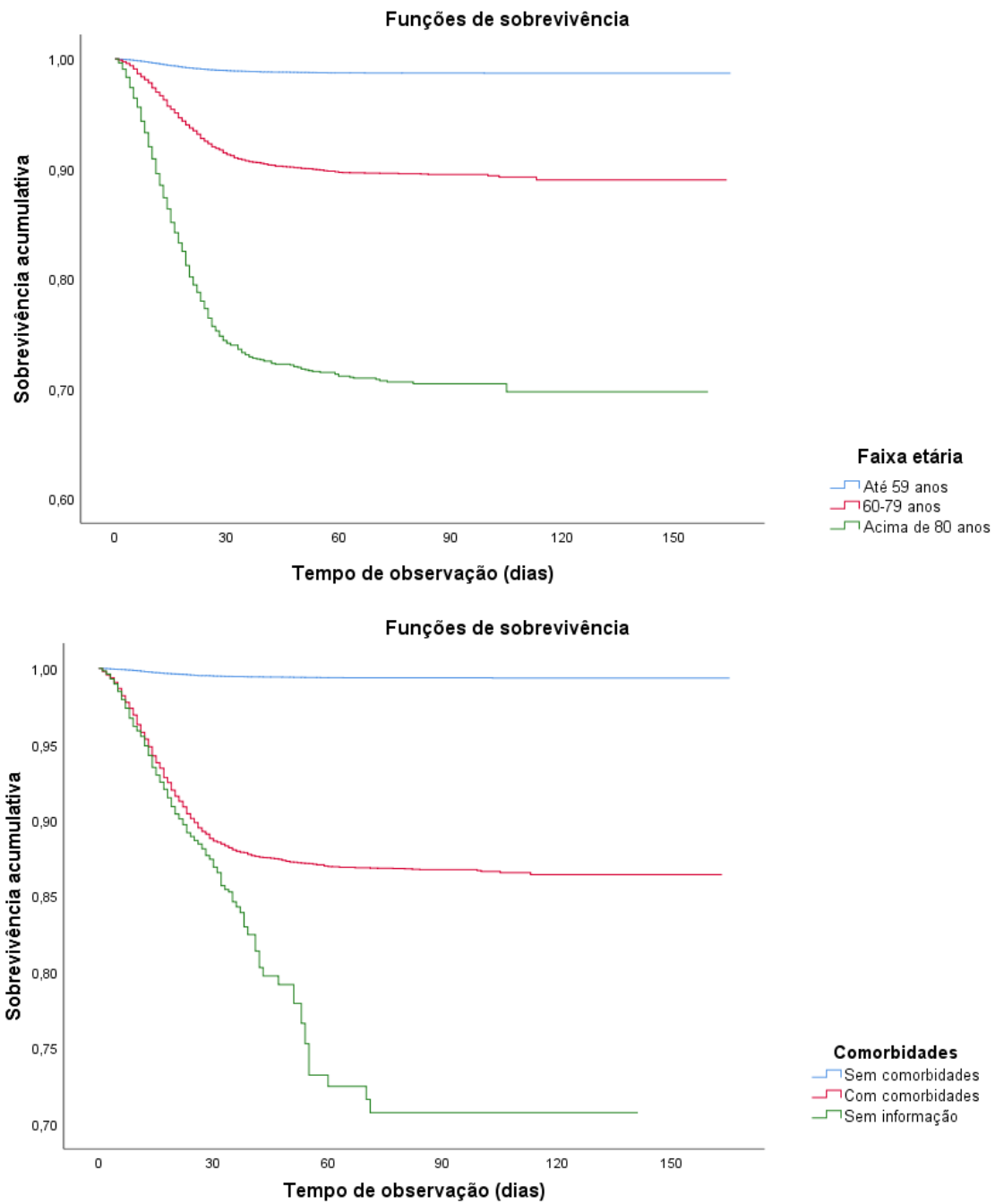


Figura 1: Curvas de sobrevivência acumulada por covid-19 por faixa etária e presença de comorbidades no estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2020.

Legenda: Teste de Breslow para diferença entre as curvas ($p < 0,001$).

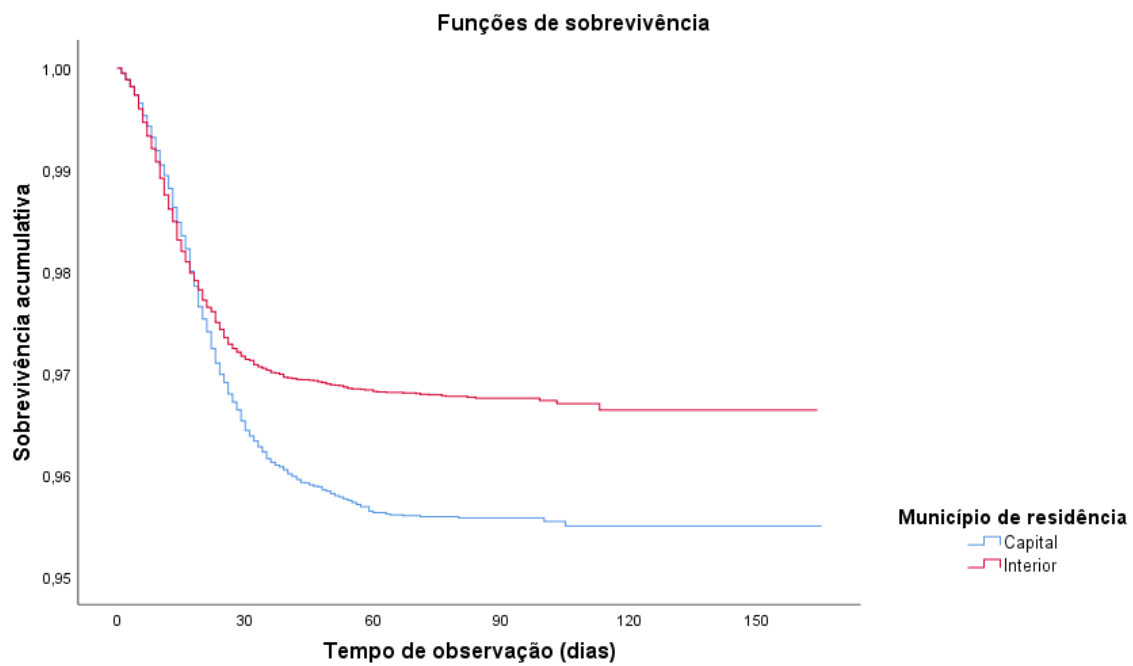
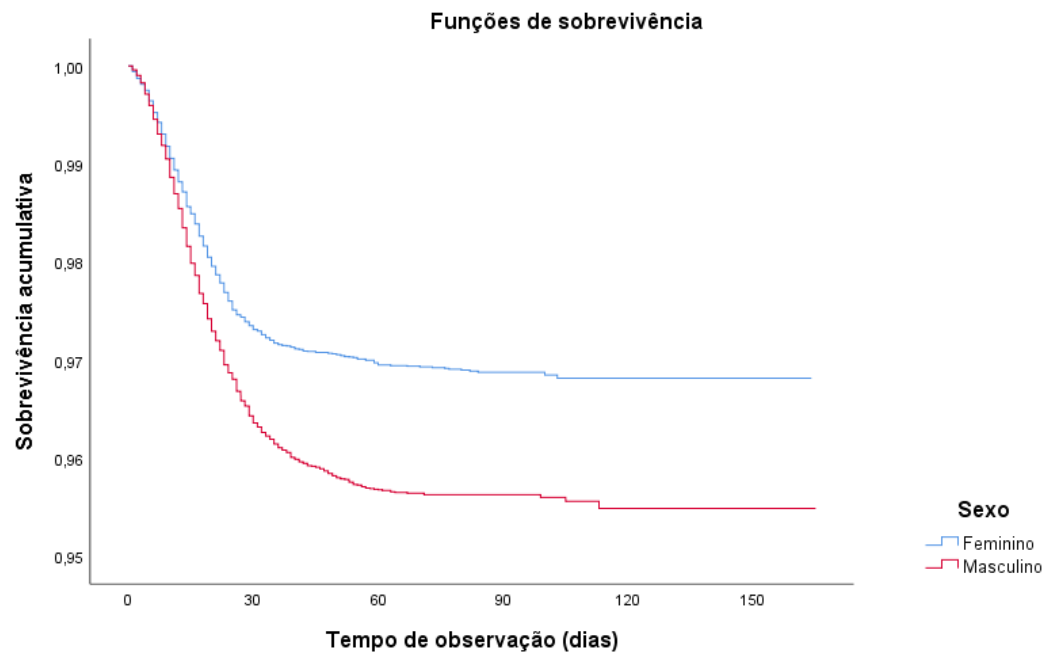


Figura 3: Curvas de sobrevivência acumulada por covid-19 por sexo e município de residência no estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2020.

Legenda: Teste Log-rank para diferença entre as curvas ($p < 0,001$).

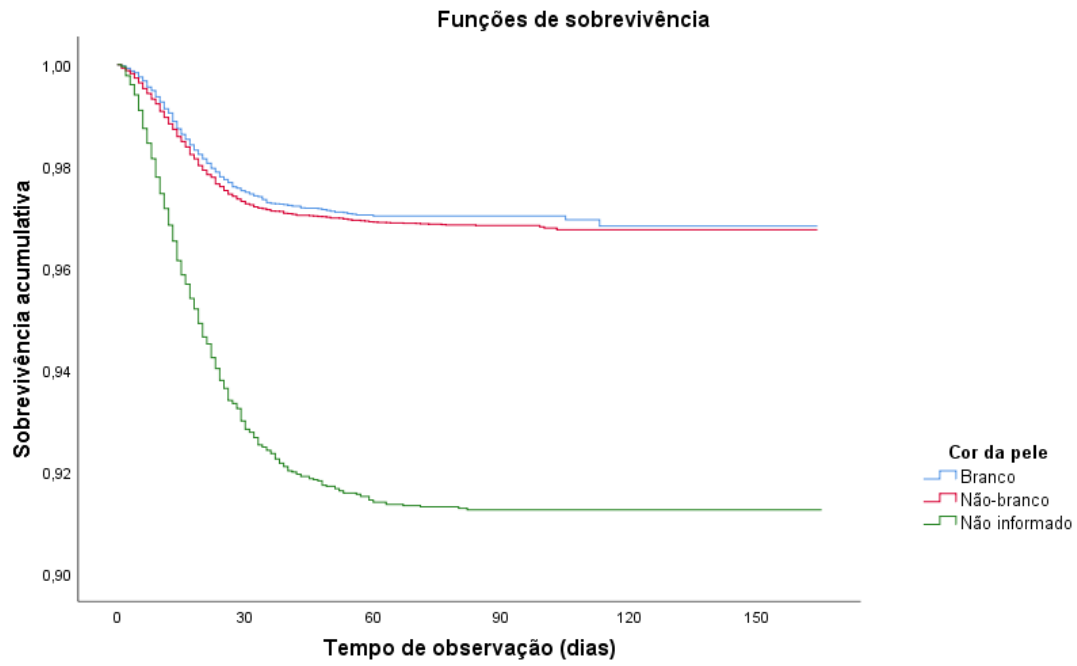


Figura 3: Curvas de sobrevivência acumulada por covid-19 por cor da pele no estado do Rio Grande do Norte, Brasil, 2020.


Legenda: Teste de Breslow para diferença entre as curvas ($p < 0,001$).

Declaração de contribuição dos autores

Nós, **Maria Helena Rodrigues Galvão** e **Angelo Giuseppe Roncalli** , autores do artigo intitulado “FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A PARTIR DE CASOS CONFIRMADOS”, declaramos que ambos os autores foram responsáveis pela concepção do trabalho, revisão de literatura, escrita e revisão do texto do artigo.

Natal, 27 de agosto de 2020.


Angelo Giuseppe Roncalli
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5311-697X>



Maria Helena Rodrigues Galvão
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1344-2863>

Declaração de conflito de interesse

Nós, **Maria Helena Rodrigues Galvão** e **Angelo Giuseppe Roncalli**, declaramos não haver conflitos de interesse no artigo intitulado “FATORES ASSOCIADOS A MAIOR RISCO DE OCORRÊNCIA DE ÓBITO POR COVID-19: ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA A PARTIR DE CASOS CONFIRMADOS”.

Natal, 27 de agosto de 2020.


Angelo Giuseppe Roncalli
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5311-697X>


Maria Helena Rodrigues Galvão
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1344-2863>