

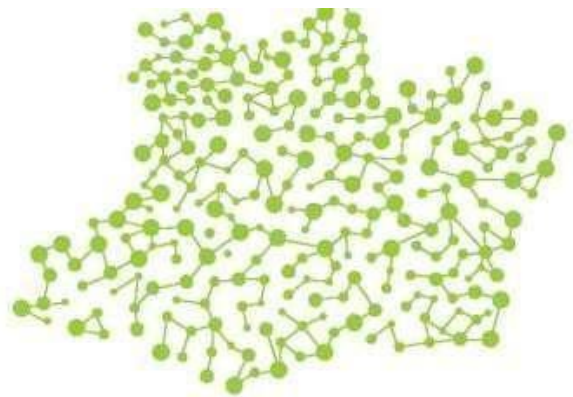


**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**



**MORTALIDADE DOMICILIAR POR COVID 19 NO BRASIL:
UMA AVALIAÇÃO DOS ÓBITOS DESASSISTIDOS ENTRE 2020 E 2021**

JOSUÉ NÉLIO BRUTUS



**MANAUS
2023**

JOSUÉ NÉLIO BRUTUS

**MORTALIDADE DOMICILIAR POR COVID 19 NO BRASIL:
UMA AVALIAÇÃO DOS ÓBITOS DESASSISTIDOS ENTRE 2020 E 2021**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientador(a): Prof^a Djane Clarys Baia da Silva

**MANAUS
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

J84mm Brutus, Josué Nélio
Mortalidade Domiciliar por COVID 19 no Brasil :
Uma avaliação dos óbitos desassistidos entre 2020 e
2021 / Josué Nélio Brutus. Manaus : [s.n], 2023.
64 f.: color.; 30 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical - Universidade do Estado do
Amazonas, Manaus, 2023.

Inclui bibliografia

Orientador: Djane Clarys Baia da Silva

1. SARS-CoV-2. 2. Pandemia. 3. COVID-19. 4.
Mortalidade Domiciliar. I. Djane Clarys Baia da Silva
(Orient.). II. Universidade do Estado do Amazonas. III.
Mortalidade Domiciliar por COVID 19 no Brasil

FOLHA DE JULGAMENTO**MORTALIDADE DOMICILIAR POR COVID 19 NO BRASIL: UMA
AVALIAÇÃO DOS ÓBITOS DESASSISTIDOS ENTRE 2020 E
2021****JOSUÉ NÉLIO BRUTUS**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

**Prof.^a. Dr.^a. Djane Clarys Baia da Silva
PPGMT**

**Prof.^a. Dr.^a. Flor Ernestina Martinez Espinosa
FMT – HVD – FIOCRUZ / AM**

**Prof.^a. Dr.^a. Rosana Pimentel Correia Moysés
UFAM**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, o maior orientador da minha vida, Ele nunca me abandonou nos momentos de necessidade me dando força e direcionamento.

Dedico aos meus pais Joseph Nélio Brutus e Gerda Pierre que estão comigo em todos os passos que me proponho a realizar, tendo carinho, afeto, dedicação e cuidado que me deram durante toda a minha existência, apoiando-me sempre mesmo estando longe de mim no Haiti, nunca cessaram de me aconselhar e me ajuda que qualquer forma e mais importantes nas orações.

Dedico a minhas irmãs e irmãos (Velia, Gerlens, Jouberson, Chedelene e Rachelle) pela confiança que depositaram em mim, dando-me força para chegar até aqui.

Dedico a minha amada filha Joquebede Maxime Nélio Brutus e minha esposa Dine Maxime Nélio Brutus, família que Deus me deu, pessoas que amo e a maior incentivadora dos meus sonhos, sendo a mola propulsora que permitiu o meu avanço.

Dedico ao meu irmão que Deus me deu (Dr. Odiel Brindeiro Sousa), sua família e amigos que acreditaram que seria possível a realização deste objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por oportunizar vivenciar momentos maravilhosos ao lado de pessoas que amo, dando-me o dom da vida.

Agradeço aos meus pais Joseph Nélio Brutus e Gerda Pierre que sempre me incentivaram para prosseguir firme e forte em busca dos meus ideais.

Agradeço a minha esposa Dine Maxime Nélio Brutus que foi compreensiva, incentivadora e grande companheira em todos os momentos desta caminhada, da qual só foi possível com seu carinho, amor e atenção, serei eternamente grato por tudo que vivemos juntos durante esses anos.

Agradeço a minha filha Joquebede Maxime Nélio Brutus a qual dedico-lhe todas as minhas conquistas.

Agradeço especialmente meu irmão Dr. Odiel Brindeiro Sousa e sua esposa Lilia Rosa e filhos (Odilon e Ohana), pessoas as quais me inspiro, acompanhando-me e incentivando a seguir forte e confiante durante meus estudos, bem como em toda a minha trajetória, muito obrigado pelo companheirismo e amizade a qual levarei para a vida.

Agradeço à minha Orientadora Dr^a Prof^a. Djane Clarys Baia da Silva, que me apoiou e incentivou durante a pesquisa.

Agradeço a Universidade Estadual do Amazonas – UEA, a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas, a Superintendência da Zona Franca de Manaus – SUFRAMA, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, entidades que contribuíram para que eu pudesse desenvolver e concluir a pesquisa.

Agradeço a todos os familiares, professores e amigos que de alguma forma, direta ou indiretamente, proporcionaram contribuições importantes. Nomeá-la a todas seria tarefa quase impossível, além de oferecer o risco de uma omissão absolutamente injusta e imperdoável.

A todos a minha eterna gratidão e o meu muito OBRIGADO!

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

O projeto foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) em Ação Emergencial para estudo da COVID-19 por meio de bolsa de estudo.

EPÍGRAFE

“Seja forte e corajoso; não temas, nem te espantes; porque o Senhor teu Deus é contigo, por onde quer que andares.”

Josué 1:9

RESUMO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 infectou uma grande parte da população e consequentemente elevou os números de óbitos em todo o mundo, inclusive no Brasil que ultrapassou mais de 33 milhões de casos confirmados e 600 mil óbitos. Assim, o projeto visa descrever os aspectos relacionados à mortalidade domiciliar por COVID-19 no Brasil e os fatores de risco associados. A pesquisa é um estudo epidemiológico do tipo transversal descritivo, tendo como população de estudo os casos de óbitos notificados por Covid-19 no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), considerando as variáveis: local do Óbito, data do óbito, região, idade, sexo, raça, escolaridade, além de comportamentos relacionados à saúde, muitos dos quais constituem fatores de risco de doenças e agravos à saúde e a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID10). Como resultado obteve-se o excesso de óbitos domiciliares no Brasil de janeiro de 2020 a dezembro de 2021, neste período ocorreram 3.374.732 óbitos por causas independentes no Brasil, sendo 629.113 óbitos por COVID-19 (CID-B34,2), deste total 15.711 foram óbitos em ambiente domiciliar. Ser domiciliado nas regiões Nordeste (OR:1.49; $p < 0.001$; IC95%: 1.38-1.62) e Norte (OR:1.30; $p < 0.001$; IC95%: 1.18-1.43), ser idoso (OR:1.02; $p < 0,001$; IC95%: 1.02-1.02), ser solteiro (OR:1.40; $p < 0.001$; 95%CI: 0.66-0.77) e não ter escolaridade (OR:2.21; $p < 0.001$; 95%CI: 2,04-2.39) são fatores de risco para óbito no domicílio. Os óbitos domiciliares por infecções virais, doenças hipertensivas e diabetes tiveram aumento expressivo durante a pandemia de COVID-19, sendo possível observar redução significativa das mortes domiciliares por agressões, acidentes, gripes e pneumonias. Dessa forma, conclui-se que o aumento da mortalidade domiciliar pode estar associado à circulação do SARS-CoV-2 e aos efeitos diretos da pandemia de COVID-19, como o isolamento social, que pode ter dificultado o acesso aos serviços de saúde, caótico em muitos estados brasileiros.

Palavras chaves: SARS-CoV-2, Pandemia, COVID-19, Mortalidade Domiciliar.

ABSTRACT

The pandemic caused by SARS-CoV-2 infected a large part of the world's population and consequently increased the number of deaths worldwide, including in Brazil, which exceeded 33 million confirmed cases and 600,000 deaths. Thus, the project aims to describe aspects related to home mortality from COVID-19 in Brazil and the associated risk factors. The research is a descriptive cross-sectional epidemiological study, with the study population as the cases of deaths notified by Covid-19 in the Mortality Information System (SIM) and the variables as: place of death, date of death, region, age, sex, race, education, in addition to health-related behaviors, many of which are risk factors for diseases and health problems and the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD10). The excess of home deaths in Brazil was obtained from January 2020 to December 2021, in this period there were 3,374,732 deaths from independent causes in Brazil, with 629,113 deaths from COVID-19 (ICD B34.2), of which a total of 15,711 were deaths from the home environment. Living in the Northeast (OR:1.49; $p < 0.001$; 95%CI: 1.38-1.62) and North (OR:1.30; $p < 0.001$; 95%CI: 1.18-1.43) regions, being elderly (OR:1.02; $p < 0.001$; 95%CI: 1.02-1.02), being single (OR:1.40; $p < 0.001$; 95%CI: 0.66-0.77) and not schooling (OR:2.21; $p < 0.001$; 95%CI: 2.04-2.39) are risk factors for death at home. Deaths at home due to viral infections, hypertensive diseases and diabetes increased significantly during the COVID-19 pandemic, with a significant reduction in home deaths due to assaults, accidents, flu and pneumonia. Thus, it is concluded that the increase in home mortality may be associated with the circulation of SARS-CoV-2 and the direct effects of the COVID-19 pandemic, such as social isolation, which might have hindered access to health services chaotic in many Brazilian states.

Keywords: SARS-CoV-2, Pandemic, COVID-19, Home Mortality.

RESUMO LEIGO

A COVID-19 é uma doença causada por um vírus chamado SARS-Cov-2. Essa doença é grave e causa muitas mortes, inclusive é possível que as pessoas tenham morrido em casa por COVID-19, mas ainda não é bem conhecido quantas mortes em casa ocorreram no Brasil e estão relacionados a COVID-19. Assim, avaliamos o impacto da pandemia de COVID-19 nos óbitos em casa no Brasil durante os anos de 2020 e 2021. As informações para avaliar as mortes em casa foram obtidas na internet no site do governo, mas especificamente no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). No Brasil ocorreram 3.374.732 óbitos por várias causas, deste total 629.113 óbitos foram por COVID-19, sendo 15.711 que ocorreram em casa. Morar nas regiões Nordeste e Norte, ser idoso, solteiro e não ter escolaridade aumentam o risco de morte domiciliar pela COVID-19. Mortes em casa por infecções virais, doenças hipertensivas e diabetes tiveram aumento durante a pandemia de COVID-19, mas houve redução das agressões, acidentes, gripes e pneumonias. O excesso de mortalidade domiciliar em 2020 e 2021 foi de 57.016 e 60.885, respectivamente. O aumento da mortalidade domiciliar pode estar associado à circulação do SARS-CoV-2 e aos efeitos diretos da pandemia de COVID-19.

Palavras importantes: COVID-19, SARS-CoV-2, morte domiciliar

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Esquema da estrutura do vírus SARS-CoV-2.

Figura 02: Casos notificados de COVID-19 por país.

Figura 03: Aspectos epidemiológicos da COVID-19 no Brasil.

Figura 04: Distribuição de casos e óbitos por COVID-19 em Manaus.

Figura 05: Complicações de múltiplos órgãos do COVID-19.

Figura 06: Comorbidades e fatores de risco dos óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19.

Figura 07: Estimativa de excesso de mortes acumuladas no mundo.

Figura 08: Estimativa de excesso de mortes cumulativas no Brasil durante a pandemia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Casos e óbitos por COVID-19 acumulados conforme as regionais da OMS.

Tabela 2: Variantes de COVID-19.

Tabela 3: Casos e mortes por COVID-19 no Brasil conforme as regiões do IBGE.

Tabela 4: Casos e óbitos por COVID-19 no Estado do Amazonas, conforme as macrorregiões.

Tabela 5: Fatores preditores de gravidade e morte por COVID-19.

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

RNA	Ácido Ribonucleico
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
COVID-19	Doença do Coronavírus
FDA	U.S. Food and Drug Administration/Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA
RBD	Receptor Binding Domain
EUA	Estados Unidos América
WHO/OMS	World Health Organization/Organização Mundial de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
MS	Ministério de Saúde
VOC	Variante Ômicron
SIVEP-Gripe	Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
UF	Unidade Federativa
CECISS	Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde
FVS-RCP	Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto
RT- PCR	Reação em Cadeia Polimerase (em Tempo Real)
PCR	Parada Cardiorrespiratória
OR	Odds Ratio / Razão de chances
IC	Confidence Interval / Intervalo de Confiança
EM	Excesso de Mortes
SUS	Sistema Única de Saúde
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
APS	Atenção Primária à Saúde
SOFA	Avaliação Sequencial de Insuficiência de Órgãos
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ICU / UTI	Intensive Care Unit / Unidade de Terapia Intensiva
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
ECA2	Enzima Conversora de angiotensinogênio 2
EHd / EMD	Excess household mortality / Excesso de Mortalidade Domiciliar
ICD / CID	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
APR / RPA	Attributable Population Risk / Risco Populacional Atribuível

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspecto histórico	1
1.2 Epidemiologia da COVID-19	2
1.3 Preditores de gravidade em morte por COVID-19	9
1.4 Mortalidade por COVID e Excesso de Mortes	13
1.5 Mortes domiciliares ou desassistidas	17
1.6 Justificativa	18
2. OBJETIVOS	19
2.1 Geral	19
2.2 Específicos	19
3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	20
4. LIMITAÇÃO DA PESQUISA	36
5. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspecto histórico

Os coronavírus (NCoV) pertencem a uma ampla família de vírus e ao infectar humanos podem causar desde um resfriado comum a doenças respiratórias mais graves, como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV)¹. Seis tipos de CoVs já haviam sido identificados antes da pandemia de COVID-19: os alfa-CoVs, HCoV-NL63 e HCoV-229E e os beta-CoVs, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)². O primeiro coronavírus causador de resfriado comum foi descrito em 1965 e recebeu o nome de HCoV-229E. Posteriormente, foram isolados os coronavírus HCoV-OC43 (1967), SARS-CoV (2002), HCoV-NL63 (2004), HCoV-HKU1 (2005) causadores de resfriado em humanos e outras doenças em animais²⁻⁴.

SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS) foi identificado no ano de 2002, em Guangdong, na China, e causou uma epidemia importante de SARS entre novembro de 2002 a julho de 2003, com 8.098 casos e 774 mortes relatados em 29 países^{5,6}. MERS-CoV, foi identificado em 2012 no Oriente Médio, inicialmente na Arábia Saudita, mas alcançou posteriormente, países da Ásia (onde houve muitos casos), Europa, África e, por fim, chegou à América em 2014. No final de novembro de 2019, foi contabilizado um total de 2.494 de contaminados e 858 óbitos, de infectados por MERS-CoV, em um âmbito global⁷. Tanto, SARS-CoV e MERS-CoV são altamente infectivos devido à alta capacidade de adaptação ao hospedeiro por alteração e aumento de afinidade a receptores de células humanas^{8,9}.

Em dezembro de 2019, casos desconhecidos de pneumonia de origem viral foram relatados à Comissão Municipal de Saúde de Wuhan, na China¹⁰. Investigações epidemiológicas preliminares sugeriram que a maioria dos casos suspeitos estavam associados à exposição a frutos do mar e animais vivos comercializados no mercado de Huanan, China¹¹. O sequenciamento do genoma do vírus obtido a partir da análise do lavado broncoalveolar de um paciente com pneumonia, identificou um novo coronavírus (2019-nCoV), denominado posteriormente de vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causador da doença COVID-19. O sistema de vigilância local notificou o surto à Organização Mundial de Saúde

(OMS) em 1º de janeiro de 2020, mas o novo coronavírus rapidamente se espalhou por toda a China, países Europeus e Américas, sendo declarado, uma pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹². A disseminação do vírus foi facilitada pela falta de um tratamento antiviral, falta de vacinas, a época, a presença de portadores assintomáticos e a falta de medidas de contenção adequada, a exemplo de quarentenas e isolamentos sociais¹³.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, sentido positivo não segmentado, envelopado, com envelope em forma de espicula, formados por trimeros de proteína Spike, também chamada de proteína S¹⁴. A proteína S possui importante função já que pode mediar a adesão e a interiorização do vírus às células do hospedeiro¹⁵ (Figura 1). Os CoVs, em especial, o SARS-CoV, têm uma boa capacidade adaptativa e podem infectar novos hospedeiros. Pressupõe-se que os morcegos tenham sido um reservatório natural do SARS-CoV-2, mas foi sugerido que os humanos foram infectados por meio de um hospedeiro intermediário, como o pangolim^{9,10}.

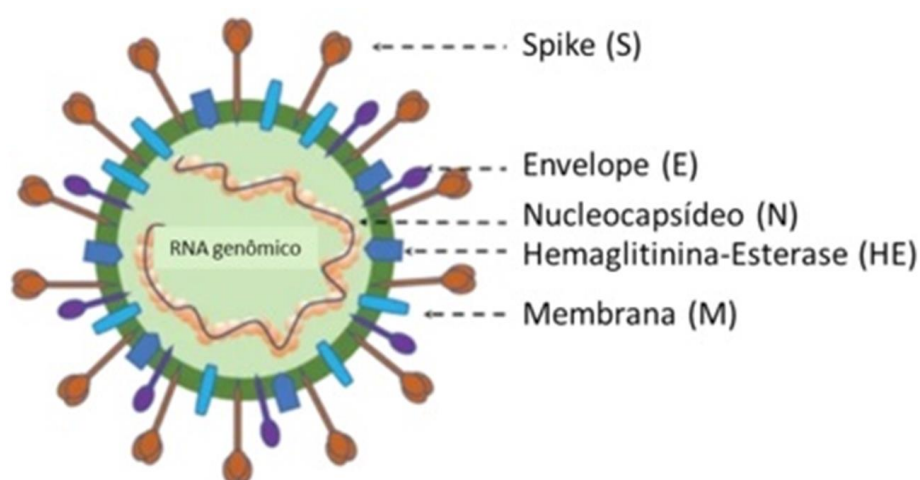


Figura 1. Esquema da estrutura do vírus SARS-CoV-2¹⁶

1.2 Epidemiologia da COVID-19

Mundialmente, a transmissão de SARS-CoV-2 vem causando taxas elevadas de morbidade e mortalidade de forma generalizada, embora neste ano (2022) o número de casos e gravidade tenha reduzido significativamente¹⁷. No início da pandemia, a doença apresentava alta letalidade em adultos com idade avançada, assim como alta taxa de admissão em Unidade de Terapia intensiva (UTI). Entre 31 de dezembro de 2019 a 27 de dezembro de 2020, 79.231.892 casos 1.754.574 mortes foram registrados¹⁸, já entre 3 de janeiro a 28 de dezembro de 2021, 278.714.484

casos e 5.393950 mortes¹⁹. Nos primeiros oito meses de 2022 esse número seguiu crescendo com mais de 572.239.451 casos acumulados e 6.390.401 mortes relatadas (6 de janeiro a 26 de julho de 2022)²⁰. Embora o número de casos esteja variando ao longo do tempo é possível perceber redução importante na mortalidade e isso está intimamente relacionado ao desenvolvimento das vacinas e o desenvolvimento da imunidade²¹.

O crescimento exponencial no número de casos abalou os sistemas de saúde e econômicos, com alarmantes discrepâncias em relação às condições sociodemográficas. Nenhuma das medidas adotadas inicialmente (detecção precoce, isolamento e tratamento dos casos, rastreamento dos contatos e distanciamento social) para contenção da disseminação do vírus foram eficazes, muitas regiões com casos acumulados de SARS-CoV-2 em janeiro de 2020, apresentavam números crescentes de 9.826 casos acumulados (Tabela 1)²².

Tabela 1: Casos e óbitos por COVID-19 acumulados conforme as regionais da OMS.

Regiões	23 de fev. a 31 de dez. 2020		01 de jan. a 31 de dez. de 2021		01 de jan. a 20 de set. de 2022	
	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos	Casos	Óbitos
Américas	34.403.371	840.247	62.956.260	810.482	71.549.076	1.232.486
	43,42%	47,89%	30,11%	21,96%	23,51%	3,54%
Europa	25.271.220	554.716	75.971.935	1.845.019	137.232.284	29.739.110
	31,89%	31,62%	36,34%	50,00%	45,08%	85,43%
Sudeste da Ásia	11.842.422	180.737	4.786.794	25.445	52.108.573	2.627.016
	14,94%	10,30%	2,30%	0,69%	17,12%	7,53%
Oriente Mediterrâneo	4.823.157	119.004	6.239.006	34.742	11.406.350	638.000
	6,08%	6,78%	2,98%	0,94%	3,75%	1,84%
África	1.831.227	40.299	15.262.242	274.650	7.902.778	29.509
	2,31%	2,30%	7,30%	7,45%	2,59%	0,10%
Pacífico	1.059.751	19.558	43.839.923	699.928	24.204.636	545.544
	1,36%	1,11%	20,97%	18,96%	7,95%	1,56%
Global	79.231.148	209.056.160	304.403.697	1.754.561	3.690.266	34.811.665
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Fonte: Relatórios de atualização epidemiológica semanal sobre COVID-19¹⁹.

Até 23 de maio de 2020, dos 195 países do mundo, 192 (Figura 2) relataram casos acumulados, sendo um total de 332.218 casos e 14.510 mortes²³. Nesse mesmo mês, os cinco países com os maiores casos acumulados no mundo foram: China (24,6%), Itália (17,8%), EUA (9,5%), Espanha (8,6%) e Alemanha (7,5%)²⁴.

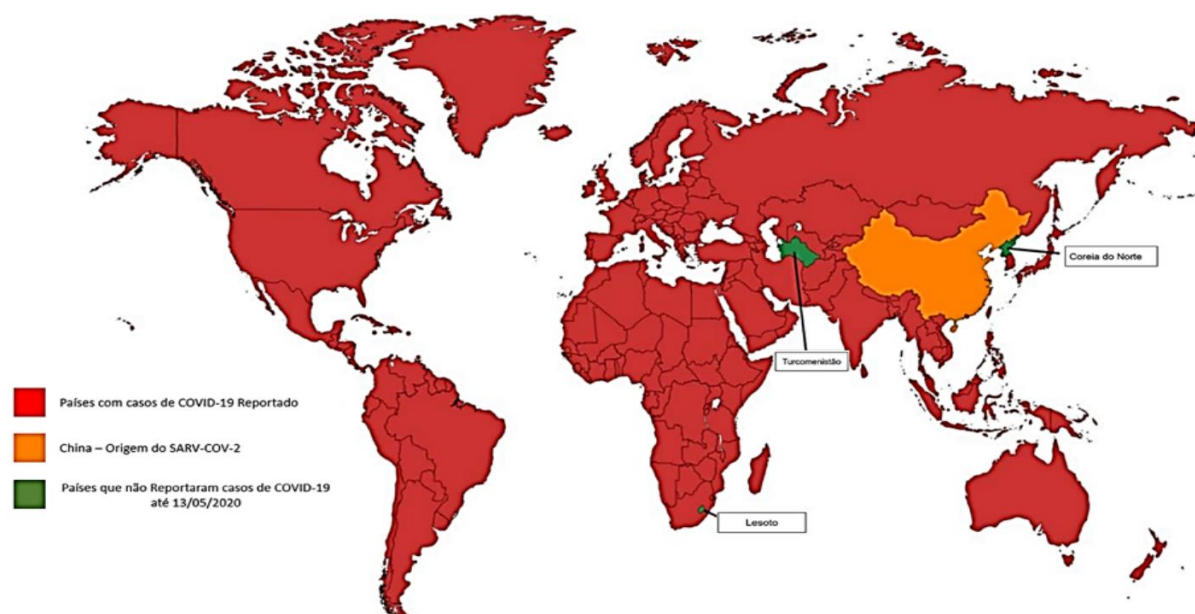


Figura 2. Casos notificados de COVID-19 por país (adaptado do CDC) em março de 2020. O laranja representa a China, local de origem do SARS-CoV-2. Vermelho representa os países que relatam casos de COVID-19. Verde representa os países que não relataram casos de COVID-19 até maio de 2020²³.

Em abril de 2020 ocorreu no mundo o pico da 1ª onda da pandemia, com média diária de 80 mil casos acumulados e 6.824 mortes. O pico da 2ª onda, que foi maior do que o pico da 1ª onda, ocorreu em novembro do mesmo ano, tendo média diária de 575 mil casos acumulados e 8.866 óbitos²⁵ em todo o mundo. Em 2020, houve durante o transcorrer da pandemia, três períodos de instabilidade nos casos e óbitos, em especial na semana epidemiológica de 03 a 09 de fevereiro (23.026 casos e 508 óbitos), semana 13 a 19 de abril (545.223 casos e 46.601 óbitos) e semana 23 a 29 de dezembro (4.068.632 casos e 72.761 óbitos) ocorreram^{18,26,27}.

Em janeiro de 2021, mais de 4 milhões de casos foram registrados, mas houve um declínio de 15% no número de casos em relação ao mês de dezembro de 2020, a diminuição observada foi reforçada com a redução em 3% dos óbitos²⁸. A distribuição dos casos e óbitos por regiões da OMS são resumidos na tabela 1. No mesmo mês de janeiro de 2021, a região das Américas foi responsável por 43,42% de todos os casos e 47,89% de óbitos no mundo (tabela 1).

A mutação do SARS-CoV-2 foi responsável pelo aumento dos casos e avanço da pandemia (tabela 2). Novas variantes de interesse (VOIs), definidas como variantes de marcadores genéticos específicos, foram relatadas em diversos países e se espalharam rapidamente, sendo responsáveis pela variação no número de casos

e óbitos²⁹. Em 11 de novembro de 2021, foi descoberto em Botswana, na África, o primeiro caso da variante Ômicron (B.1.351, 501Y.V2)^{30,31}. Em 30 de novembro de 2021, foi registrada uma disseminação importante da variante Ômicron³². O aumento mais significativo se deu até o dia 25 de dezembro de 2021, com 276.436.619 casos e 5.374.744 óbitos no mundo³³. Os Estados Unidos representou o país com o maior número de casos e óbitos 52.098.906 casos e 816.533 óbitos, o segundo país com maior taxa de incidência estava a Índia 34.786.802 casos, seguido pelo Brasil com 22.234.626 casos, Rússia 10.189.722 casos e França 9.133.214 casos, quanto ao número de óbitos seguido dos Estados Unidos encontra-se o Brasil 618.424 óbitos, Índia 479.682 óbitos, Rússia 297.223 óbitos e França 122.608 óbitos. No dia 27 de dezembro de 2021, o mundo chegou a registrar o maior pico de casos (1,4 milhão), possivelmente um dos motivos para isto foi o relaxamento das medidas de restrições, por conta do avanço da cobertura vacinal, (há época 54% da população mundial haviam recebido o esquema vacinal completo)³⁴. De janeiro a 21 de setembro de 2022, mais de 609 milhões de casos acumulados e mais de 6,5 milhões de mortes foram relatados no mundo³⁵.

Tabela 2: Variantes de COVID-19. Adaptado da OMS.

Linhagem	Primeiro isolamento	Local de primeiro report	Característica
Alpha (B.1.1.7 ou 20I/01Y.V1)	Maio de 2020,	Reino Unido	Contém muitas mutações, várias das quais estão na proteína spike. Esta variante está associada ao aumento da transmissibilidade.
Beta (B.1.351 ou 501Y.V2,	Agosto de 2020	África do Sul	Tem as mesmas mutações que Alpha (transmissibilidade aumentada) e também contém duas outras mutações que a tornam mais difícil para os anticorpos se ligarem e destruírem.
Gamma (P1)	Novembro de 2020	Viajantes do Brasil, testados no Japão.	Contém mutações semelhantes à variante B.1.351.
Delta (B.1.617)	Outubro de 2020	Índia	Estudos iniciais mostraram que a mutação Delta se espalhava mais facilmente do que outras variantes e requer mais estudos.
Omicron (B.1.1.529)	Novembro de 2021	África do Sul	Esta variante tem um grande número de mutações. Evidências sugerem um risco aumentado de reinfeção com esta variante, além de rápida transmissão.

Fonte: Tracking SARS-CoV-2 variants³⁶.

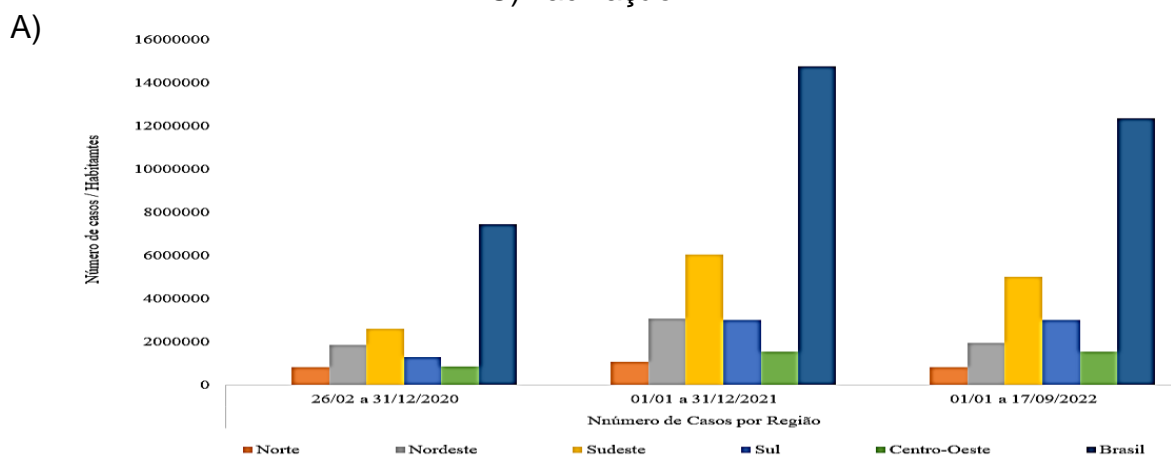
No Brasil, o primeiro caso da infecção pelo SARS-CoV-2 foi registrado em 26 de fevereiro de 2020. O vírus posteriormente se disseminou pelo país, concentrando-

se inicialmente nas grandes áreas urbanas e posteriormente propagou-se para as áreas periféricas e das grandes capitais para as cidades interioranas³⁷. São Paulo, Rio de Janeiro, Amazonas, Ceará e Pernambuco foram as 5 capitais mais afetadas no início da pandemia. De fevereiro a dezembro de 2020 foram acumulados 7.465.806 casos e 190.795 óbitos por COVID-19. O maior registro de novos casos (70.570 casos) ocorreu no dia 16 de dezembro e de novos óbitos (1.595 óbitos) no dia 29 de julho³³. No decorrer de 2020, os casos novos e óbitos relacionados à COVID-19 se mostraram heterogêneos entre as diferentes Regiões do País, conforme demonstrado na tabela 3³⁸. Entre janeiro e dezembro de 2021, 22.234.626 casos e 618.424 óbitos por COVID-19 foram registrados no Brasil³⁹. O maior registro de notificações de casos em um único dia (150.106 casos) ocorreu no dia 18 de setembro de 2021 e de óbitos (4.249 óbitos) em 8 de abril de 2021⁴⁰.

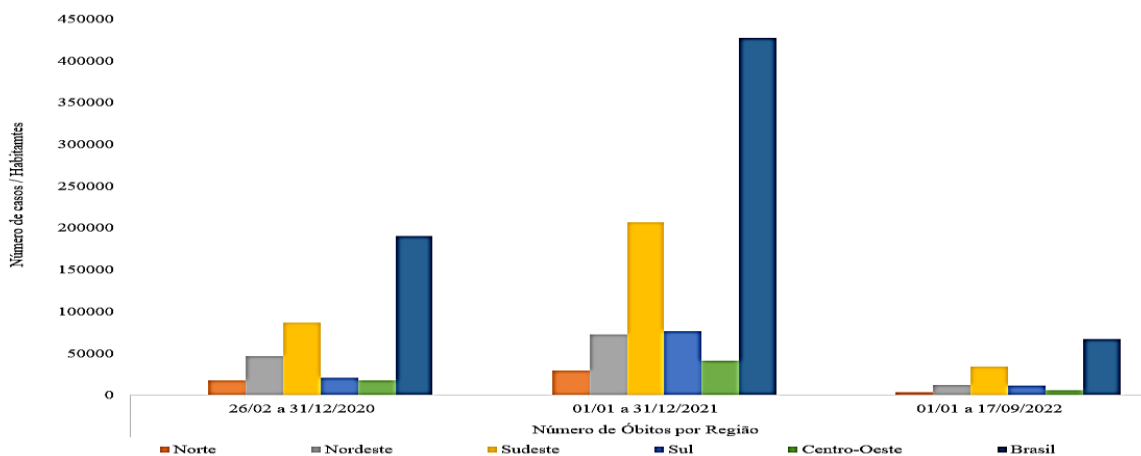
A figura 3, mostra a evolução de casos, óbitos e número de vacinados no Brasil, de janeiro de 2020 a setembro de 2022 foram registrados 34.582.063 casos e 685.334 óbitos acumulados, o número total de vacinados de 17 de janeiro de 2021 a 27 de setembro de 2022 eram 449.096.095 pessoas em todas as regiões do país.

Em 13 de março de 2020 foi registrado o primeiro caso de COVID-19 no Estado do Amazonas, tratava-se de uma mulher de 39 anos que chegou de Londres no dia 11 de março e procurou uma rede de saúde privada com sintomas da doença^{41,42}. Os casos e óbitos por COVID-19 aumentaram rapidamente no estado e no dia 13 de março, o governo declarou emergência de saúde pública e recomendou o isolamento social⁴³. No 23 de março a 30 de maio de 2020 ocorreu o primeiro pico da pandemia, enquanto o segundo pico ocorreu entre dezembro de 2020 a março de 2021.

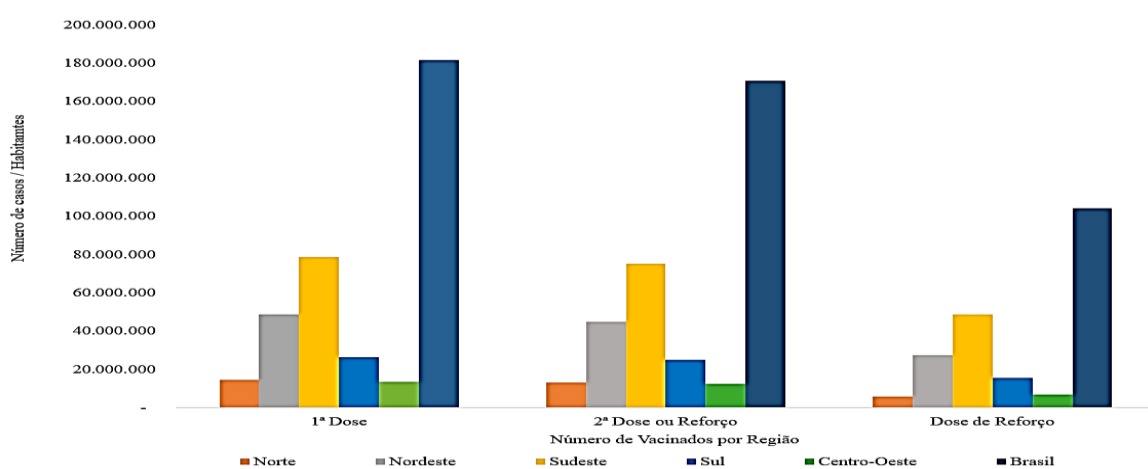
Figura 3. Aspectos epidemiológicos da COVID-19 no Brasil. A) Casos, B) óbitos e C) vacinação.^{39,44}



B)



C)



Em abril de 2020, Manaus foi palco de elevadas taxas de casos e mortalidade pela COVID-19, ocasionado pelo controle tardio das medidas preventivas, o que acarretou uma transmissão comunitária⁴⁵ em grande escala, causando colapso do sistema de saúde durante a primeira onda da pandemia. Entre maio e novembro, apesar do relaxamento das medidas de controle da COVID-19 durante esse período, as internações permaneceram estáveis. Oito meses após o primeiro caso relatado aproximadamente 76% da população já havia sido infectada com SARS-CoV-2⁴⁶. É importante destacar, que em julho de 2021, durante o primeiro pico pandêmico, o número de casos de COVID-19 na capital diminuiu significativamente, entretanto, os municípios do interior do Amazonas registraram um aumento contínuo de casos desde o início da pandemia, com 21.619 casos⁴⁷.

Observou-se aumento gradual dos casos nas últimas semanas de dezembro, devido a uma segunda onda epidêmica que coincidindo com o surgimento de uma nova variante preocupante do SARS-CoV-2⁴⁸ (variante Gamma, P.1, isolada em 2 de

janeiro de 2021), deixando a cidade em choque, trazendo o colapso do sistema municipal de saúde por falta de leitos nas enfermarias, leitos de UTI e oxigênio nos primeiros meses de 2021⁴⁹⁻⁵¹. Além disso, devido às férias escolares e festas de final do ano, entre os meses de dezembro de 2020 a janeiro de 2021, houve um aumento significativo dos casos acumulados e óbitos. Durante a segunda onda (janeiro 2021 a abril 2021) 87.343 casos e 7.423 óbitos foram registrados em Manaus e 9.1962 casos e 5.620 óbitos, respectivamente nas cidades do interior⁴⁷.

Em janeiro de 2022 com o aparecimento da nova variante Ômicron os casos começaram a subir subitamente no Amazonas. A entrada da Ômicron em dezembro de 2021 provocou um aumento na incidência da COVID-19, chegando a 1.018 casos por 100.000 mil habitantes em janeiro de 2022. Nesse período, o estado contava com mais de 50% da cobertura vacinal na população, o que explica a baixa taxa de mortalidade³⁶. A partir de abril houve diminuição no número de casos acumulados e óbitos, notou-se um aumento gradual a partir de junho com casos acumulados de 1.557 e nenhum óbitos registrado no período, até 09 de setembro de 2022 a evolução dos casos acumulados foi para 30.101 e 119 óbitos⁵². Em junho, variantes de BA.4 e BA.5 de Ômicron foram detectadas⁵³. Contudo, apesar da estabilidade de casos e óbitos registrados, redução das internações e positividade por COVID-19, o estado se encontrava, entre maio a junho de 2022, no cenário de “Moderado Risco” devido a taxa de incidência de casos e mortes nos municípios do interior⁵⁴.

O Estado do Amazonas até 09 de setembro de 2022 registrou 614.752 casos acumulados e 14.304 óbitos por COVID-19³⁹, sendo os casos e óbitos distribuídos de forma não homogênea entre as distintas macrorregiões do Amazonas e bairros de Manaus (Tabela 3 e Figura 3 e 4)⁵⁵.

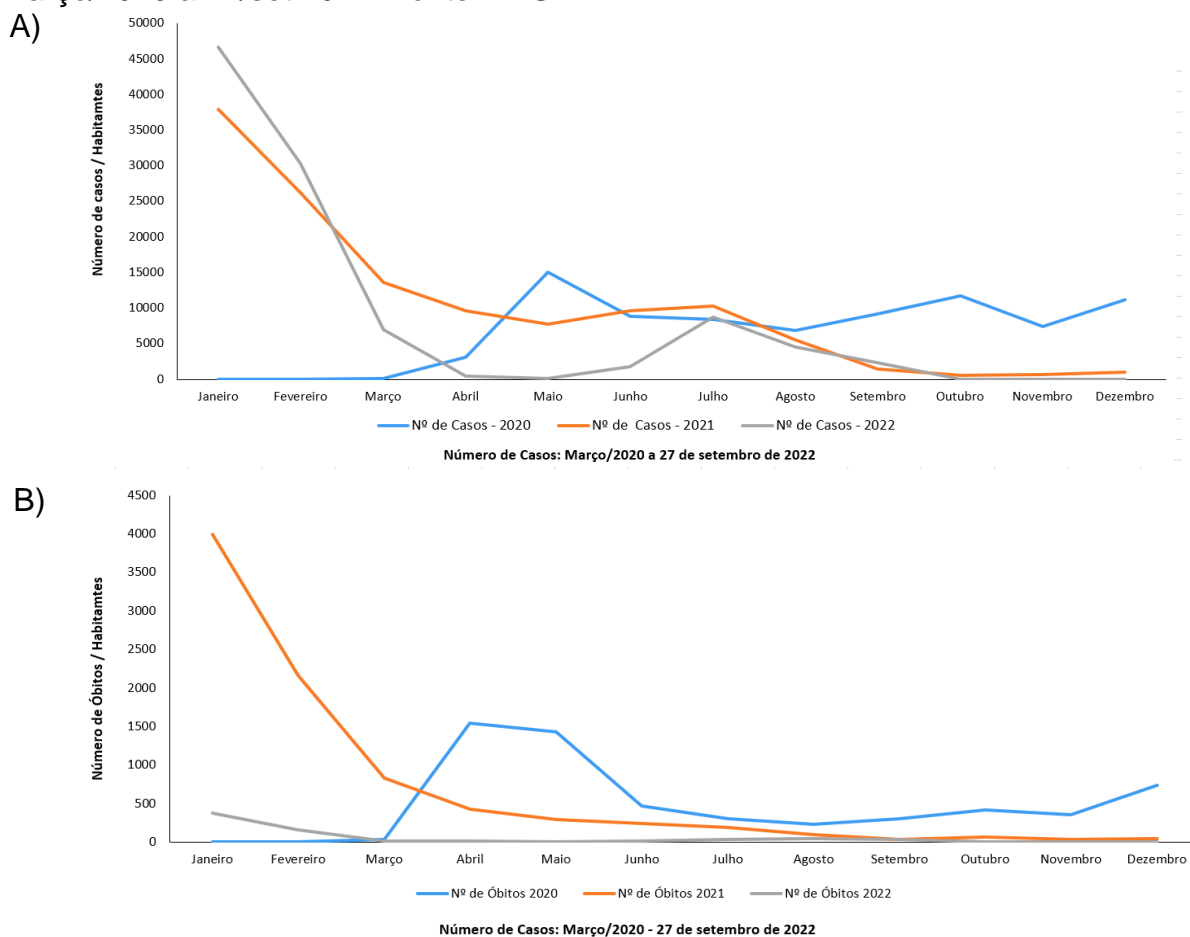
Tabela 3: Casos e óbitos por COVID-19 no estado do Amazonas entre de 27 de março de 2020 a 9 de setembro de 2022, conforme as macrorregiões.

Macrorregião	Região	Total de Casos	Total de Óbitos	Taxa de Incidência	Taxa de Letalidade	Taxa de Mortalidade
Central	Manaus, Entorno e Alto Rio Negro	375.426	10.766	14.573,70	2,90%	417,9
	Regional Purus	22.575	178	17.026,40	0,80%	134,3
	Rio Negro e Solimões	40.222	832	13.499,60	2,10%	279,2
Leste	Baixo Amazonas	27.877	619	11.124,10	2,20%	247
	Médio Amazonas	32.568	517	18.825,80	1,60%	298,8
	Rio Madeira	29.591	405	14.824,50	1,40%	202,9
Oeste	Alto Solimões	34.292	490	13.615,10	1,40%	194,5

Regional Juruá	27.231	169	19.758,70	0,60%	122,6
Triângulo	24.970	328	19.956,70	1,30%	262,1

Fonte: Adaptado de <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19>³⁹.

Figura 4. Distribuição de casos (A) e óbitos por COVID-19 (B) em Manaus entre março/2020 a 27/set 2022. Fonte: FVS⁴⁷



1.3 Preditores de gravidade em morte por COVID-19

A fisiopatologia da COVID-19 é complexa. A doença pode se apresentar de forma assintomática, leve e pode evoluir para formas mais graves, associada a diversas manifestações extrapulmonares⁵⁶. Os sinais e sintomas mais evidenciados nesta doença são febres, tosse, sendo estes os mais comuns, fadiga, dispneia, desconfortos gastrointestinais como náuseas e vômito, anosmia, disgeusia, hiperemia ocular, tontura ansiedade, entre outras^{57,58}.

O vírus pode comprometer vários órgãos (Figura 5). Inicialmente, o SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira e conectando-se à proteína S aos receptores ECA2 do epitélio do trato respiratório (células epiteliais alveolares do tipo II) e de outros

tecidos. O processo de fixação viral é seguido pela preparação da subunidade S2 da proteína Spike pela serinoprotease transmembrana tipo II (TMPRSS2), que facilita a entrada na célula, a endocitose e a replicação viral com a montagem de vírions. O vírus é responsável por um dano celular que causa a desregulação do sistema renina angiotensina aldosterona, tendo como consequência a regulação negativa do receptor ECA2, dano celular endotelial, tromboinflamação e desregulação da imune com consequente hiperinflamação⁵⁶.

A hiperinflamação faz com que o paciente evolua para um quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), podendo apresentar diversos mecanismos de desregulação da perfusão pulmonar⁵⁹. Evidências recentes mostram que uma série de sintomas pode permanecer após a eliminação da infecção aguda em muitas pessoas que tiveram COVID-19, e essa condição é conhecida como Covid longa. Covid longa é definida como os sintomas que continuam ou se desenvolvem após a infecção aguda por COVID-19 e que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo. Numerosos sintomas da COVID-19 e COVID-19 longa foram relatados e atribuídos a vários órgãos, uma visão geral dos quais pode ser visto na figura 5.

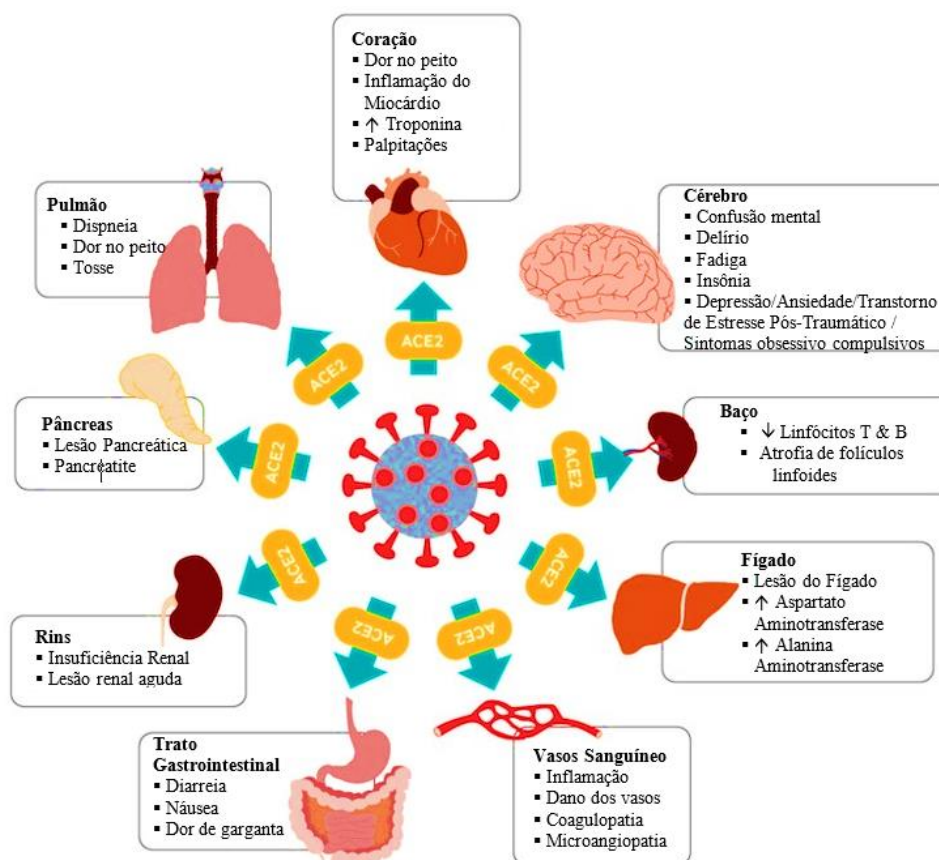


Figura 5: Complicações de múltiplos órgãos do COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 entra nas células de vários órgãos através do receptor ACE2. Uma vez que essas células tenham sido invadidas, o vírus pode causar uma infinidade de danos, levando

a vários sintomas persistentes. Adaptado de Crook et al. 2021 (<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1648>)⁶⁰.

Vários estudos identificaram fatores que predizem a progressão da doença para gravidade ou morte (Tabela 4). No início da pandemia, a doença possuía alta taxa de letalidade em adultos com idade igual ou superior a 85 anos (10-27%), com 50% de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), em geral, de pessoas com idade igual ou superior a 65 anos⁵⁶. Inicialmente, idade avançada, pessoas com condições médicas crônicas, a exemplo de hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma⁶¹⁻⁶⁵, além de níveis elevados de D dímero e ferritina foram considerados fatores preditivos de mortalidade.

A identificação de fatores que predizem as complicações do COVID-19 é fundamental para orientar os cuidados clínicos e melhorar os resultados⁶⁶. A tabela 5 resume os principais fatores de risco e preditores associados à gravidade e mortalidade por COVID-19 documentado em diferentes estudos. Atualmente, pessoas com idade ≥ 60 anos e com comorbidades (45,4%) possuem maior risco de gravidade e mortalidade. Além disso, estima-se que os homens têm risco elevado de desenvolver as formas graves da doença e evoluírem a morte⁶⁷.

Tabela 4: Fatores preditores de gravidade e morte por COVID-19

Ano	Local do estudo	Tipo de Estudo	Número de Avaliados	Fatores de Risco
2020 ⁶²	Wuhan / China	Coorte retrospectiva	191	Comorbidades (diabetes, hipertensão e doenças cardíacas), idade avançada, d-dímero.
2020 ⁶⁸	Itália,	Coorte retrospectiva	1591	Idade avançada, sexo masculino, hipertensão.
2020 ⁶⁹	Nova York	Coorte retrospectiva	200	Idade, sexo masculino, IMC ≥ 35 kg/m ² e tabagismo.
2020 ⁷⁰	Wuhan	Coorte retrospectiva	548	Sexo masculino, idade avançada, leucocitose, alto nível de lactato desidrogenase, lesão cardíaca, hiperglicemia e uso de corticosteroides em altas doses foram associados à morte em pacientes com COVID-19 grave.
2020 ⁷¹	EUA	NA	NA	Câncer, doença renal crônica, doença hepática crônica, fibrose cística, demência ou outras condições neurológicas, diabetes (tipo 1 ou tipo 2), deficiências, doenças cardíacas, vírus da imunodeficiência humana (hiv), condições de saúde mental, sobrepeso e obesidade, inatividade física, gravidez, doença falciforme ou talassemia, tabagismo, transplante de órgãos, acidente vascular cerebral, transtornos por uso de drogas ilícitas, tuberculose.
2020 ⁷²	México	Caso-controle	32.583 pacientes (12.304 casos e	Obesidade representa o mais forte preditor de COVID-19, seguido por diabetes e hipertensão em ambos os sexos e insuficiência renal crônica apenas no sexo feminino

			20.279 controles)	
2020 ⁷³	Wuhan / China	Caso retrospectivo	28 pacientes com câncer dos 1.276 pacientes	Câncer, doenças crônicas coexistentes, leucopenia, linfopenia, baixos níveis de albumina sérica, altos níveis de globulina sérica, altos níveis de lactato desidrogenase, proteína C reativa altamente sensíveis, velocidade de hemossedimentação elevada, níveis séricos normais de procalcitonina, D-dímero elevado.
2020 ⁷⁴	NA	Revisão	NA	Desnutrição, doenças não transmissíveis (DCNT) preexistentes, como diabetes mellitus, doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares (DCV) e obesidade
2020 ⁷⁵	Acre / Brasil	Caso retrospectivo	57700	Sexo masculino, idade ≥60 anos, sintoma de dispneia e apresentar multimorbidade, com cardiopatas e diabetes mellitus.
2020 ⁷⁶	Reino Unido	Coorte prospectivo	387109	Idade (anos), Sexo (% homens), Fumantes, Inatividade física, Ingestão moderada de álcool, escolaridade, etnia branca, Diabetes, Hipertensão, Doença cardiovascular, Índice de massa corporal (kg/m ²), Relação cintura quadril, Colesterol total (mmol/l), Colesterol HDL (mmol/l), Hemoglobina glicada (mmol/mol), Proteína C reativa (unidades log), obesidade.
2020 ⁷⁷	Reino Unido	Observacional prospectivo	800	Sexo masculino, comorbidades e idade avançada, quimioterapia ou intervenções citotóxicas.
2019-2020 ⁷⁸	Nova York	Estudo de Coorte	5.051	Sexo masculino, hipertensão, diabetes, obesidade, câncer, asma, DPOC, fumante.
2020 ⁷⁹	NA	Revisão de Literatura	NA	Idade > 55 anos, múltiplas comorbidades pré-existentes, hipóxia, achados específicos de tomografia computadorizada indicativos de envolvimento pulmonar extenso, diversas anormalidades em testes laboratoriais e biomarcadores de disfunção de órgãos-alvo.
2020 ⁸⁰	NA	Revisão de Literatura	NA	Idosos, doenças crônicas, DPOC, hipertensão, diabetes, disfunção cardiovascular e cerebrovascular, imunidade comprometida, comorbidades renais, problemas hepáticos, de obesidade etc., e complicações tromboticas.
2020 ⁸¹	Chengalpattu, Sul da Índia	Caso retrospectivo	746	Sexo masculino, idade avançada, neutrófilo-linfocitário (NLR) >3, Diabetes Mellitus coexistente, hipertensão.
2019-2020 ⁸²	Hospital Wuhan Jinyintan na China	Coorte retrospectiva	201	Idade avançada, aumento do dímero D e aumento da avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA) foram preditores independentes de morte e que os pacientes evoluíram da SARS para a morte eram mais velhos, uma minoria tinha febre alta (≥39) e tinha bilirrubina, uréia, proteína C reativa e D-dímero elevados
2020-2021 ⁸³	Kayseri / Turquia	Descritivo transversal	656	Ansiedade, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença coronariana, doença arterial (DAC), hiperlipidêmica, doenças neurológicas, doenças da tireoide e doenças reumáticas.
2019-2021 ⁸⁴	China	Coorte retrospectiva	2007	Neoplasias hematológicas e pulmonares, têm maior probabilidade de desenvolver complicações graves de COVID-19, idade avançada e histórico de tabagismo.
2020-2022 ⁸⁵	Brasil	NA	NA	Cardiopatia, Diabetes, Doença Neurológica, Pneumopatia, Doença Renal, Obesidade, Imunodepressão, Asma, Doença Hepática, Doença Hematológica, Síndrome de Dow e Idade avançada.

No Brasil, alguns fatores de risco para mortalidade por COVID-19 foram sugeridos, a exemplo de, linfopenia grave, altos níveis de proteína C reativa

(correlacionada com a gravidade da hipoxemia), idade mais avançada (≥ 60 anos), sexo masculino, raça/cor da pele não branca, menor nível socioeconômico, presença de comorbidades (e.g., diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial e câncer, presença de febre, dispnéia, tosse e estado imunocomprometido), assim como obesidade e estilo de vida não saudável^{75,76}. Segundo o Ministério da Saúde, as comorbidades e fatores de risco a óbitos por síndrome respiratória aguda associadas a COVID-19, de janeiro de 2020 a 27 de setembro de 2022, foram idade, sendo os maiores de 60 anos com comorbidades foram os mais acometidos (Figura 6). Nas pessoas com idade maior que 60 anos: cardiopatia (20.235 óbitos), diabetes (12.682 óbitos), doenças neurológicas (5.003 óbitos), pneumopatia (3.992 óbitos), doença renal (3.569 óbitos), imunodepressão (2.093 óbitos), obesidade (2.044 óbitos), asma (864 óbitos), doenças hepáticas (638 óbitos) e doenças hematológicas (586 óbitos) foram consideradas fatores de risco para óbito, quando comparados a pessoas com idade menor que 60 anos (Figura 6).

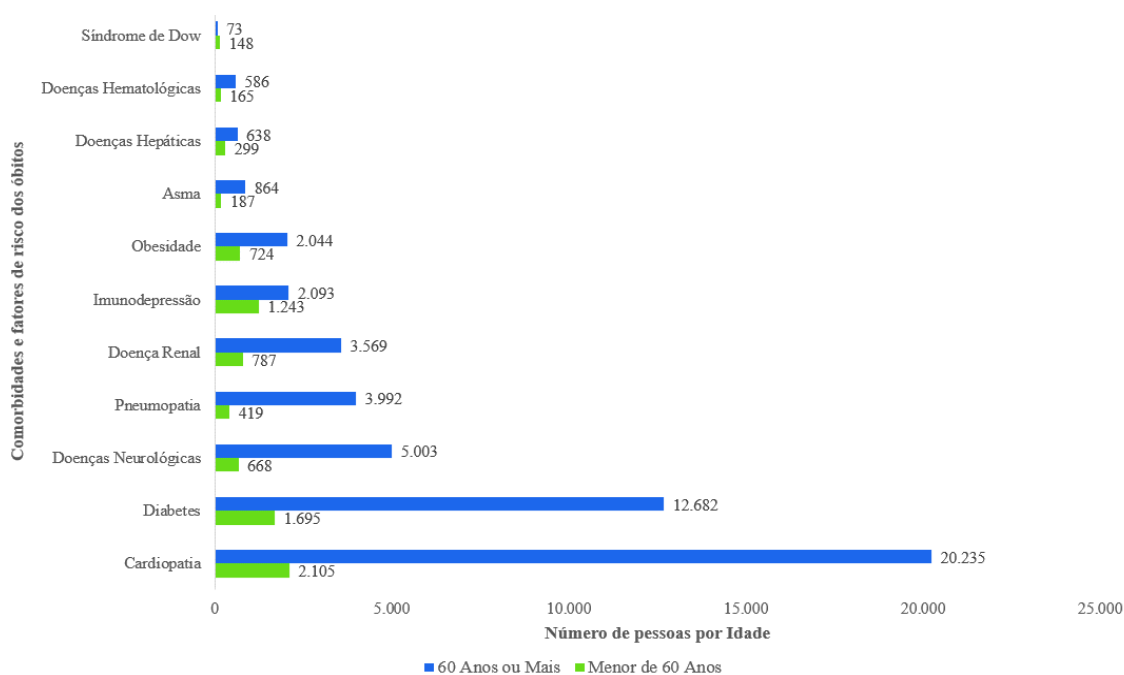


Figura 6: Comorbidades e fatores de risco dos óbitos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por COVID-19, de janeiro de 2020 a 27 de setembro de 2022. **Fonte:** Ministério da Saúde⁸⁵.

1.4 Mortalidade por COVID e Excesso de Mortes

Muitos esforços foram feitos para quantificar o número de mortes causadas diretamente pela COVID-19 ou em decorrência da COVID-19, a exemplo, das mortes sem assistência médica, como a morte fora do ambiente hospitalar, na rua ou em

casa⁸⁶. As estimativas são importantes para que cada país e região entendam o impacto e magnitude da pandemia na saúde pública⁸⁷. Estudos ao redor do mundo buscam respostas sobre o quantitativo de mortes em decorrência direta ou indireta da COVID-19 para explicar o impacto da pandemia em diferentes povos e áreas ao longo do tempo⁸⁸.

A mortalidade por COVID-19 no mundo mostrou-se um parâmetro importante para entender o alto grau de desigualdade sociais, econômicas e ao acesso a serviços especializados de saúde. Oportunamente, é sugestivo que o risco diferenciado de morte nas diferentes localidades refere-se à dimensão potencial de disseminação viral, a alta densidade populacional, maior grau de urbanização e a baixa renda⁸⁹. Em 2020, o Brasil foi o segundo país no mundo com maior número de mortes por COVID-19⁹⁰. Contudo, apesar do elevado número de óbitos registrados naquele ano, era provável a subnotificação, principalmente, pela incerteza do diagnóstico nos primeiros meses de 2020^{91,92}, dificuldade de identificação da causa básica da morte e o colapso da rede de saúde³, conforme relatado em alguns estado⁹³.

O excesso de mortes (EM) é uma medida abrangente do impacto da pandemia de COVID-19, já que pode dar a dimensão das mortes, além das confirmadas, mas das que foram decorrentes de outras causas atribuíveis às condições gerais da pandemia, assim como das mortes por COVID-19 que não foram diagnosticadas e relatadas corretamente⁹⁴. Os números de mortes confirmadas podem diferir do número de EM, por vários motivos, (I) alguns (mas não todos) países relatam apenas mortes por COVID-19 que ocorrem em hospitais, (II) alguns países relatam apenas mortes para aqueles que tiveram um teste positivo para COVID-19, (III) os sistemas de notificação de óbitos podem ser insuficientes para medir com precisão a mortalidade – isso é particularmente verdadeiro em países mais pobres; (IV) a pandemia pode resultar em aumento de mortes por outras causas; por várias razões, incluindo sistemas de saúde enfraquecidos; menos pessoas procurando tratamento para outros riscos à saúde; ou menos financiamento disponível e tratamento para outras doenças (por exemplo, HIV/AIDS, malária, tuberculose) e a (V) pandemia também pode resultar em menos mortes por outras causas. Por exemplo, as restrições de mobilidade durante a pandemia podem levar a menos mortes por acidentes rodoviários⁹⁴.

O número global de mortes por COVID-19, pode ser o triplo do que descrito nos registros oficiais, atingindo 18,2 milhões de pessoas até o final de 2021, acima dos 5,9 milhões divulgados oficialmente. Estas são as primeiras estimativas globais revisadas por pares de excesso de mortes relacionadas a doenças, com base em dados de 74 países e 266 localidades subnacionais, incluindo o Brasil, entre 1º de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021. A região Sul da Ásia apresentou maior número de subnotificações com aproximadamente 5,3 milhões, seguido pelo Norte da África e Oriente Médio (1,7 milhão) e Leste Europeu (1,4 milhão). Em termos de países, as maiores estimativas foram na Índia (4,1 milhões), Estados Unidos (1,1 milhão), Rússia (1,1 milhão), México (798 mil), Brasil (792 mil), Indonésia (736 mil) e Paquistão (664 mil). Esses sete países podem ter sido responsáveis por mais da metade do excesso global de mortes por COVID-19 em 24 meses, relatam os autores. A proporção de mortes não relatadas é muito maior no sul da Ásia (9,5 vezes maior) e na África subsaariana (14,2 vezes maior) do que em outras regiões. Segundo os autores, as diferenças podem ser explicadas pela falta de testes diagnósticos e problemas na notificação de óbitos por COVID-19⁹⁵.

No Brasil, existem lacunas entre as mortes registradas e os excessos de mortes (EM) relacionadas à pandemia de COVID-19 por vários motivos^{96,97}. Em primeiro lugar, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Brasil geralmente não incluem o COVID-19 como causa de morte sem um teste positivo para SARS-CoV-2, portanto, em alguns casos as mortes por COVID-19 são perdidas nas estatísticas oficiais em ambientes de baixa renda⁹⁷⁻⁹⁹. Em segundo lugar, o SIM varia em qualidade e escopo, bem como as definições usadas para contar as mortes por COVID-19. Terceiro, dentro da comunidade médica, não há um acordo universal sobre quando uma morte por SARS-CoV-2 deve ser relatada como uma morte por COVID-19. Quarto, outros fatores, incluindo considerações políticas, parecem ter impedido o relato preciso de mortes em algumas áreas. Quinto, a magnitude e a distribuição de muitas outras causas de morte podem ter mudado como resultado de respostas sociais, econômicas e comportamentais à pandemia, incluindo bloqueios rigorosos¹⁰⁰.

Em 5 de maio de 2022, a OMS publicou estimativas do número de EM para 194 países e regiões, bem como um total global. Essas estimativas cobrem o período

desde o início de 2020 até o final de 2021 (figura 7). A estimativa de excesso para o Brasil é mostrada na figura 8. A OMS estima que o número total de EM é substancialmente maior do que o número de mortes confirmadas devido ao COVID-19^{101,102}.

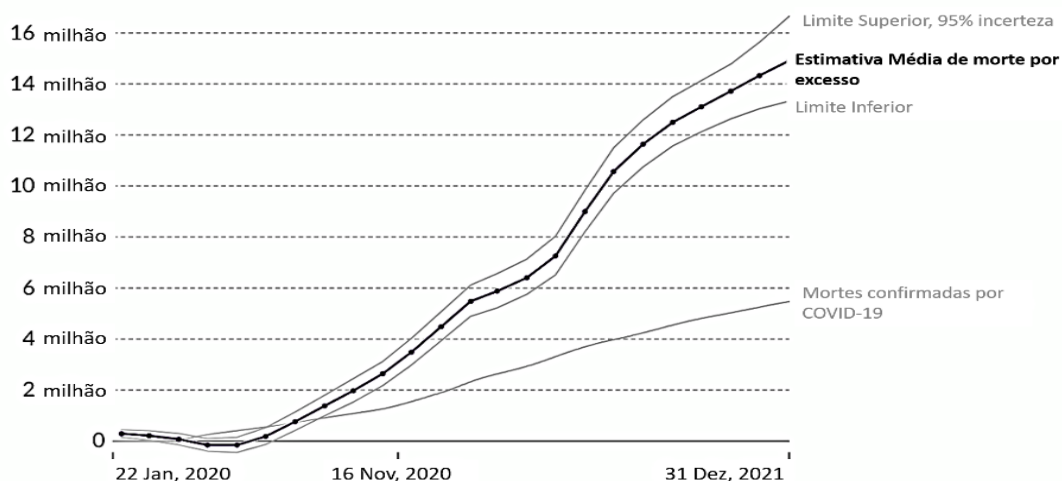


Figura 7: Estimativa de EM cumulativas no mundo durante a pandemia de COVID-19 (22 de janeiro, 2020 e dezembro de 2021), conforme estimativas da OMS¹⁰³.

Estimativas precisas de mortes por COVID-19 representam um grande desafio para a vigilância da pandemia, principalmente em países de baixa e média renda, onde a letalidade da doença é agravada pelo acesso limitado a serviços de saúde, dinâmica política e maior incidência de doença em grupos com nível socioeconômico mais baixo, assim as populações socialmente desfavorecidas enfrentam maiores dificuldades em implementar isolamento efetivo quando infectadas, pois vivem em domicílios densamente povoados e em condições sanitárias incertas, que favorecem a disseminação do SARS-CoV-2¹⁰⁴.

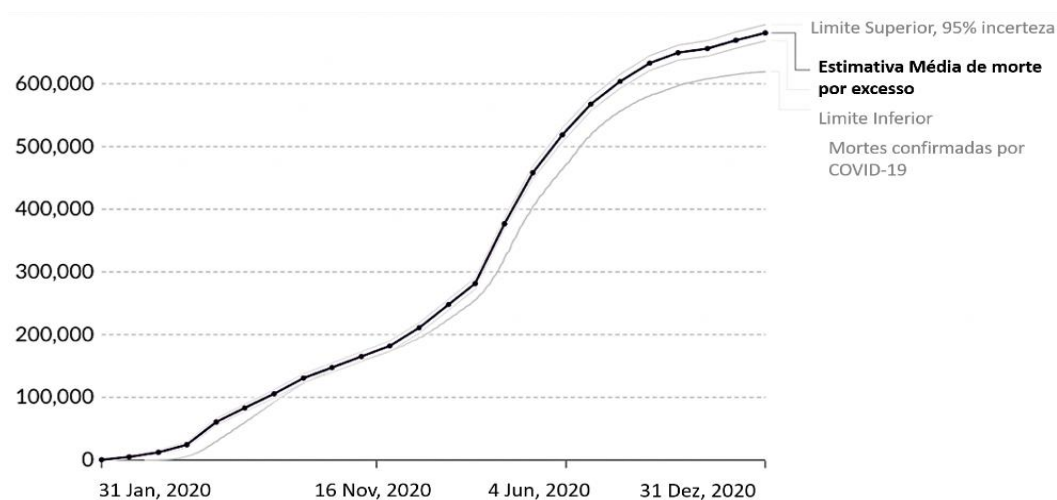


Figura 8: Estimativa de EM cumulativas no Brasil durante a pandemia de COVID-19

(22 de janeiro, 2020 e dezembro de 2021), conforme estimativas da OMS¹⁰³.

O alto percentual de EM e extra-hospitalares, bem como a possibilidade de mortalidade significativamente subestimada por COVID-19 em quatro cidades nos primeiros quatro meses da epidemia no Brasil, reforçam a ampla disseminação do SARS-CoV-2 no país¹⁷ e o fracasso das políticas públicas para combatê-la^{105,106}. É necessário que revisem todas as causas de morte associadas aos sintomáticos respiratórios pelos serviços de vigilância epidemiológica, principalmente nos primeiros meses da pandemia, além disso, destaca a necessidade de estudos sobre o EM, pois é um indicador muito importante para monitoramento, principalmente em países em desenvolvimento, onde são conhecidas as dificuldades no diagnóstico e manejo da doença.

1.5 Mortes domiciliares ou desassistidas

A falta de conhecimento sobre como lidar com a nova doença que crescia em número exponencial, prejudicou a capacidade de assistência médica em muitas partes do mundo¹⁰⁷, isso pode ter culminado, no aumento significativo de mortes domiciliares e/ou mortes sem assistência médico-hospitalar¹⁰⁸. Somente na cidade de Nova York, o corpo de bombeiros atendeu entre 20 de março e 5 de abril, 2.192 chamadas relacionadas a óbitos domiciliares, o que correspondeu um aumento de 400% em relação ao mesmo período do ano anterior¹⁰⁹. Cidades como Detroit, Boston e Miami-Dade, na Florida, também notaram o elevado número de mortes domiciliares durante a pandemia de COVID-19^{110,111}. Na Inglaterra e no País de Gales, em 2020, cerca de 41 mil pessoas a mais que no ano anterior morreram em casas, contudo, somente um pequeno número de mortes domiciliares (pouco mais de 3.000 ou 7%) foi registrada como COVID-19¹¹². Ansiedade, medo e dor são um dos fatores associados a óbito durante a pandemia, conforme Menzies (2020)¹¹³. No Brasil, aumento dos óbitos domiciliares associados a situação da pandemia de COVID-19 também é relatado¹¹⁴ e podem estar associados às falhas no sistema de saúde e assistência social, as amplas desigualdades sociais, a não equidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS)^{115,116}.

Um estudo realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, avaliou o número de óbitos domiciliares por parada cardiorrespiratória, no período de 2018 a 2020 observou-se aumento numérico gradativo da taxa de óbitos domiciliares por parada

cardiorrespiratória. Neste período foram registrados 919 óbitos domiciliares por Parada Cardiorrespiratória PCR, sendo que 376 óbitos ocorreram em março de 2020 (40,9%), provavelmente associado a COVID-19¹¹⁷. Um estudo realizado no Rio de Janeiro mostrou um excesso de 1.375 óbitos no domicílio em 2020, sendo que 76 foram declaradas como COVID-19 e 510 sem causa reconhecida¹¹⁶. As principais causas de morte nos domicílios eram tradicionalmente as doenças do aparelho circulatório (especialmente infarto agudo do miocárdio), neoplasias, diabetes e doenças do aparelho respiratório, contudo em 2020 o número de mortes domiciliares e causas bases de morte foram alteradas.

1.6 Justificativa

O Brasil foi um dos países mais afetados pela pandemia de COVID-19 e o número real de mortes pela doença tornou o cenário ainda mais desafiador. Segundo a OMS, o EM representa uma situação em que o número de óbitos é maior do que o esperado com base no padrão de mortalidade previamente observado em vários países. Devido às incertezas sobre a dimensão da mortalidade por COVID-19 e à grande variação desse indicador entre os países, a taxa de excesso de mortes ocorridas em um determinado período é cada vez mais utilizada por ser um parâmetro objetivo e comparável para avaliar o impacto da pandemia na mortalidade.

Assim, é possível que o impacto da mortalidade ocasionada pela pandemia de COVID-19 esteja subnotificado pelas estatísticas oficiais, pois estudos têm demonstrado por meio de estimativas, altas taxas de excesso de mortalidade por COVID-19. Além das mortalidades associadas ao COVID-19, outras causas de morte podem estar associadas à pandemia. As restrições impostas pelas autoridades para impedir a disseminação do vírus, como o isolamento social e o consequente isolamento domiciliar podem ter causado atraso no atendimento de outras doenças agudas, agravamento de doenças crônicas e sofrimento psíquico, e isso pode ter contribuído para altas taxas de mortalidade domiciliar, que, no entanto, não estão bem documentados. Desta forma, o estudo visa descrever os aspectos relacionados à mortalidade domiciliar por COVID-19 no Brasil e os fatores de risco associados.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Descrever os aspectos relacionados à mortalidade domiciliar por COVID-19 no Brasil e os fatores de risco associados.

2.2 Específicos

- Descrever as características sociodemográficas e a taxa de mortalidade domiciliar por COVID-19;
- Comparar as taxas de mortalidade domiciliar por COVID-19 entre regiões do Brasil;
- Analisar os fatores de riscos relacionados à mortalidade domiciliar por COVID-19 de 2020 e 2021 no Brasil.

3. PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

Household deaths during the COVID-19 pandemic in Brazil: excess deaths and risk factors

Josué Nélio Brutus^{1,2}, Alexandre Vilhena da Silva Neto^{1,2}, Djane Clarys Baia-da-Silva^{1,2,3,4,*}

¹Fundação de Medicina Tropical - Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Brazil;

²Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil;

³Instituto Leônidas & Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz-Manaus, Manaus, Brazil;

⁴ Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

***Corresponding Author**
djane.clarys@gmail.com

Abstract

Household mortality rates during the COVID-19 pandemic are not well documented. We evaluated the impact of the COVID-19 pandemic on unassisted household deaths in Brazil during the years 2020 and 2021, based on information obtained from the Mortality Information System (SIM). 3,374,732 deaths from independent causes occurred in Brazil (with 629,113 deaths from COVID-19), 760,984 occurred in the home environment (15,711 from COVID-19). To be domiciled in the Northeast (OR:1.49; $p < 0.001$; 95%CI: 1.38-1.62) and North (OR:1.30; $p < 0.001$; 95%CI: 1.18-1.43), being elderly (OR:1.02; $p < 0.001$; 95%CI: 1.02-1.02), being single (OR:1.48; $p < 0.001$; 95%CI: 0.66-0.77) and not having schooling (OR:2.21) are risk factors for death at home. Household deaths from viral infections, hypertensive diseases and diabetes have increased significantly during the COVID-19 pandemic. But conversely, it causes aggressions, accidents, influenza, and pneumonia deaths significantly decreased. Excess household mortality (EHd) in 2020 and 2021 was 57,016 and 60,885, respectively. EHd, Attributable population risk and p-score differ by region between 2020 and 2021. The increase in household mortality may be associated with the circulation of SARS-CoV and with the direct effects of the COVID-19 pandemic.

Keywords: SARS-CoV-2, Pandemic, COVID-19, Household Mortality, Brazil.

The new severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-COV-2) first appeared in December 2019 in Wuhan, China, and quickly became a global pandemic¹. The number of cases and deaths related to SARS-CoV-2 infection increased substantially in many countries over time and a scenario of panic and chaos set in and was evidenced by the television media². In Manaus, for example, in the northern region of Brazil, bodies were buried in mass graves, burials took place at dawn, funeral and health systems were no longer able to meet the demands and an oxygen crisis was the cause of a considerable number of deaths³.

In the World, it is possible that the impact of mortality from the COVID-19 pandemic is under documented by official statistics, as studies have shown through estimates high rates of excess mortality (EM) from COVID-19^{4,5}. In addition to the mortalities associated with COVID-19, other causes of death can be associated with the pandemic. The restrictions act imposed by the pandemic (such as social isolation and the consequential isolation at home) may have caused delay in the care of other acute illnesses, exacerbation of chronic illnesses and psychological distress, and this may have contributed to high rates of household mortality, which, however, are not well documented. In this study, we evaluated the impact of the COVID-19 pandemic had on unassisted home deaths in Brazil during the years 2020 and 2021.

For this, mortality data were extracted from the Mortality Information System (SIM). All information on household mortality from 2010 to 2021 was filtered. The causes of death were restricted as the underlying cause recorded on the death certificate corresponds to one of the chapters of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD10) between chapters I to XX. The excess of house death (EHd) was calculated from the subtraction between the

number of all type of deaths that occurred, and the number of expected household deaths (ExHd)⁶. For the calculation of EHd, the averages of annual deaths between the years 2010 to 2019 were used. Minimum, maximum expected value was used as a cut-off point, compared to the number of deaths observed in 2020 and 2021. Attributable population risk (APR) and p-score were calculated, taking as a reference the average number of deaths in the last 10 years and deaths in 2020 and 2021, adopting the IBGE population estimate for the period studied as risk population^{7,8}. The EHd, APR and p-score indicators were stratified by IBGE region and ICD10 chapter.

Between January 2020 to December 2021, 3,374,732 deaths from independent causes occurred in Brazil (with 629,113 deaths from COVID-19, underlying cause ICD-B342), 760,984 occurred in the home environment (15,711 from COVID-19).

Table 01 shows the difference between mortality rates and risk factors associated with death in the home environment from COVID-19. Being domiciled in the Northeast (OR:1.49; $p < 0.001$; 95%CI: 1.38-1.62) and North (OR:1.30; $p < 0.001$; 95%CI: 1.18-1.43), being old (OR:1.02; $p < 0.001$; 95%CI: 1.02-1.02), being single (OR:1.48; $p < 0.001$; 95%CI: 0.66-0.77) and not having schooling (OR:2.21) are risk factors for death home (**Table 1**).

Romero *et al.*⁹ had previously reported that in 2020, Rio de Janeiro had an “excess of household deaths in an elderly population. In this study, advanced age is also considered a risk factor for death at home. However, it must be considered that worldwide, several deaths were considerably higher in people over 64 years of age¹⁰. Older age is related to the presence of important comorbidities, such as diabetes, hypertension, obesity, and coronary diseases, which are closely associated with severity and death from COVID-19¹¹. A study by Roelfs looked at

publications dealing with psychosocial stress or social isolation (including marital status and other diverse measures of social relationships such as social network size, frequency of social interaction, and level of social support received) and all causes of mortality, and as a result found that singles had a 30% higher risk of mortality compared to married ones (hazard ratio (OR) = 1.30, 95%CI: 1.24-1.37). Among the countries surveyed were Bangladesh and Lebanon (OR:1.05; 95%CI: 0.95-1.49). Although these two countries have characteristics similar to those of Brazil, it can be seen that the higher occurrence of home deaths among singles may be related to the lower perception of symptoms, loneliness and low demand for health services. Married people generally enjoy greater social support and better economic conditions and are less prone to risky behavior, it is believed that being married is generally associated with better health^{12,13}. This may contribute to lower household mortality.

Individuals with less education had a higher risk of dying outside health services which makes clear greater vulnerability and inequalities present in our country. Those with a lower level of education have a less acute perception of their health status, disease severity and are more exposed. Cases and deaths from COVID-19 have been reported in the most disadvantaged people in the United States¹⁴. Generally poorer people have less education and live in precarious housing conditions. Some Brazil population clusters in urban areas have very high population clusters, precarious housing with low sanitation coverage, easy in the spread of the virus. These are main characteristics found in the poorest regions of Brazil, such as the northeast region. In addition, these regions have a low number of ICU beds per inhabitant, when compared to the states of the South and Southeast, and this may be an important factor for the risk of home death in these regions¹⁵.

Considering death records from SIM causes the viral infections, hypertensive disorders and diabetes had an expressive increase, with an important emphasis on hypertensive disorders. But conversely, it causes aggressions, accidents, influenza and pneumonia deaths significantly decreased (Figure 1A and 1B). This shows that, in addition to the home deaths from COVID-19 (viral infections), possibly the restriction associated with the pandemic worsened chronic conditions (hypertensive disorders and diabetes) that contributed to unassisted home death.

EHD in 2020 and 2021 was 57.016 and 60.885, respectively. EHD, APR and p-score differ by region and between 2020 and 2021. EHD were higher in the southeast region in both years (22.371 and 27.994, respectively), APR differed in the years 2020 and 2021, being higher in the South (90.11) and Northeast (88.37), respectively, while the p-score was higher in the north (23.98) and southeast (24.88) in 2020 and 2021, respectively (**supplementary table 1**). It is also observed that EM, APR, and p-score differ according to the chapters of the ICD10 and mainly in relation to the chapter of interest (chapter 1) between regions and year (**supplementary table 2 and Figure1**). The EHD, APR and p-score, that is, outside health services during the COVID-19 pandemic and reflects the severity of the disease, social inequalities, and the fragility of health services. It is possible that many of the dead at home potentially did not have the opportunity to have care, due to lack of demand or an underfunded, insufficiently equipped, and chaotic health system^{9,16}.

This study had limitations. The search for results in secondary data sources is an important limitation of this work. One of the main characteristics of the SIM, despite its importance, the quality and relevance of the data still have weaknesses, mainly

due to inadequate and incomplete filling. In addition, official data displayed on public platforms is subject to delays¹⁷.

In conclusion, the increase in household mortality may be associated with the circulation of SARS-CoV and the direct effects of the COVID-19 pandemic, such as social isolation, which may have hampered access to health services, which was chaotic in several scenarios.

Figure 1. A. Household deaths per cause recorded in the Mortality Information System (SIM) according to the Chapter International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) per year. **B.** Causes of death at home from specific causes.

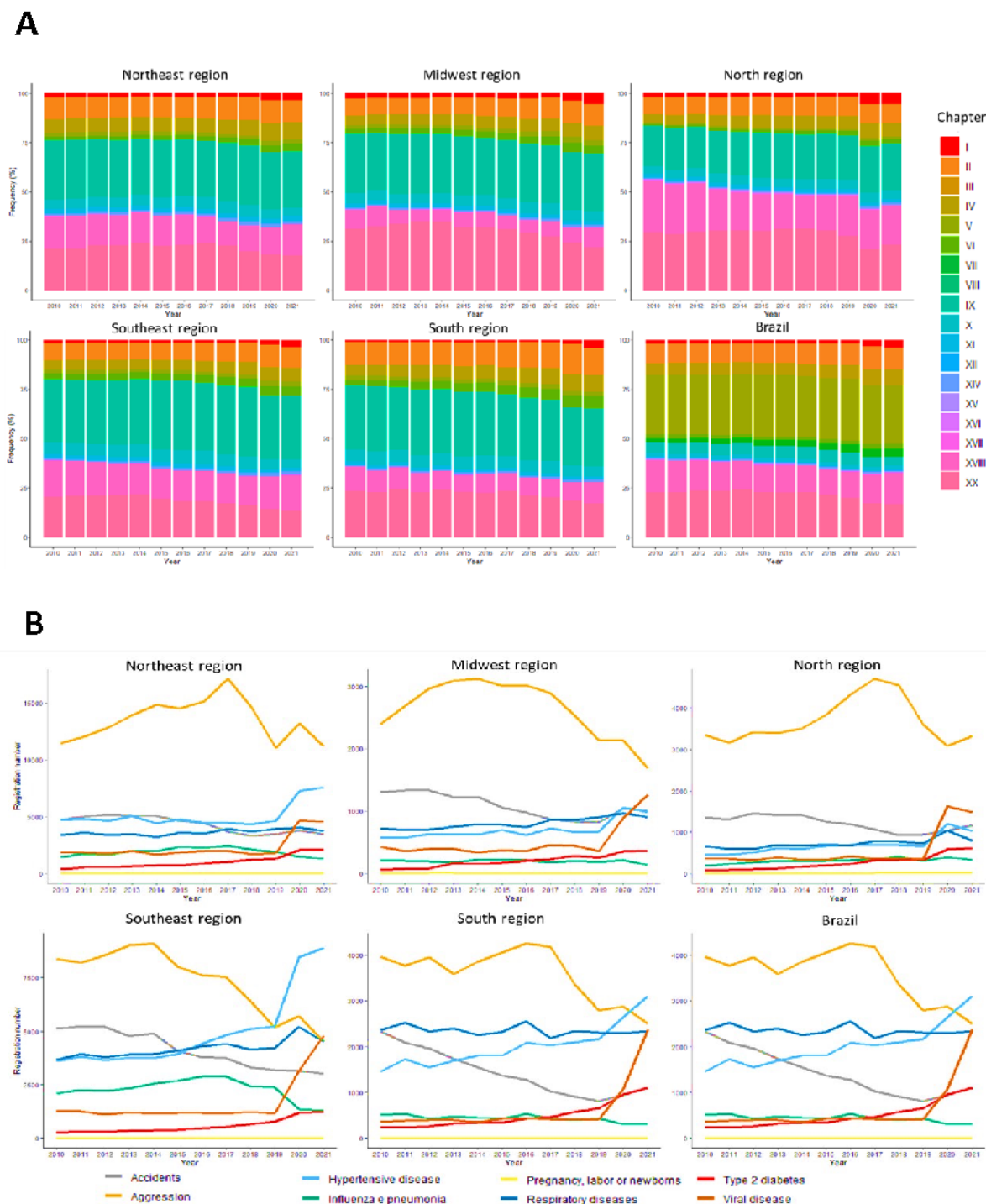


Table 01: Home and hospital mortality and risk factors associated with death in the home environment from COVID-19.

Characteristic	Descriptive			p-value	univariate	p-value	Multivariate
	Overall* n = 629,113 ¹	Hospital n = 613,402 ¹	Home n = 15,711 ¹		OR (95% CI)		OR (95% CI)
SEX, Male	352,970 / 629,048 (56%)	344,057 / 613,337 (56%)	8,913 / 15,711 (57%)	0,113	1.03 (0.99 – 1.06)		
AGE**	66 (16)	66 (16)	71 (17)	<0.001	1.02 (1.02 – 1.02)	<0.001	1.02 (1.02 - 1.02)
RACE/COLOR							
White	337,691 / 612,462 (55%)	330,534 / 597,011 (55%)	7,157 / 15,451 (46%)	.	1	.	1
Black	50,365 / 612,462 (8.2%)	49,061 / 597,011 (8.2%)	1,304 / 15,451 (8.4%)	<0.001	1.23 (1.16 – 1.30)	0,171	0.93 (0.84 - 1.03)
Yellow	4,017 / 612,462 (0.7%)	3,928 / 597,011 (0.7%)	89 / 15,451 (0.6%)	0,674	1.05 (0.84 – 1.28)	0,838	0.96 (0.68 – 1.35)
Mixed	218,641 / 612,462 (36%)	211,884 / 597,011 (35%)	6,757 / 15,451 (44%)	<0.001	1.47 (1.42 – 1.52)	0,845	0.99 (0.93 - 1.05)
Indigenous	1,748 / 612,462 (0.3%)	1,604 / 597,011 (0.3%)	144 / 15,451 (0.9%)	<0.001	4.15 (3.48 – 4.91)	0,337	1.16 (0.85 - 1.57)
CIVIL STATUS							
Married	299,912/ 578,977 (52%)	294,058/ 564,361 (52%)	5,854/ 14,616 (40%)	.	1	.	1
Single	111,223/ 578,977 (19%)	107,423/ 564,361 (19%)	3,800/ 14,616 (26%)	<0.001	1.78 (1.70 – 1.85)	<0.001	1.40 (0.66 - 0.77)
Widower	120,513/ 578,977 (21%)	116,563/ 564,361 (21%)	3,950/ 14,616 (27%)	<0.001	1,70 (1.63 – 1.77)	<0.001	1.34 (0.54 - 0.62)
Separate	47,329/ 578,977 (8.2%)	46,317/ 564,361 (8.2%)	1,012/ 14,616 (6.9%)	<0.001	1.10 (1.03 – 1.17)	<0.001	1.02 (0.66 - 0.81)
EDUCATION							
12 years or more	65,082 / 524,729 (12%)	64,107 / 511,141 (13%)	975 / 13,588 (7.2%)	.	1	.	1
8 a 11 years	152,763 / 524,729 (29%)	150,053 / 511,141 (29%)	2,710 / 13,588 (20%)	<0.001	1.19 (1.10 – 1.28)	<0.001	1.21 (1.12 – 1.31)
4 a 7 year	131,380 / 524,729 (25%)	128,210 / 511,141 (25%)	3,170 / 13,588 (23%)	<0.001	1.19 (1.10 – 1.28)	<0.001	1.44 (1.34 – 1.56)
1 a 3 years	110,525 / 524,729 (21%)	107,376 / 511,141 (21%)	3,149 / 13,588 (23%)	<0.001	1.93 (1.79 – 2.07)	<0.001	1.48 (1.37 – 1.59)
None	64,979 / 524,729 (12%)	61,395 / 511,141 (12%)	3,584 / 13,588 (26%)	<0.001	3.84 (3.57 – 4.13)	<0.001	2.21 (2.04 – 2.39)
REGION							

South	96,554 / 629,113 (15%)	94,238 / 613,402 (15%)	2,316 / 15,711 (15%)	.	1	.	1
North East	129,219 / 629,113 (21%)	123,942 / 613,402 (20%)	5,277 / 15,711 (34%)	<0.001	1.73 (1.65 – 1.82)	<0.001	1.49 (1.38 - 1.62)
Midwest	56,316 / 629,113 (9.0%)	55,106 / 613,402 (9.0%)	1,210 / 15,711 (7.7%)	0,002	0.89 (0.83 – 0.96)	0,22	1.06 (0.96 - 1.18)
Southeast	298,403 / 629,113 (47%)	293,662 / 613,402 (48%)	4,741 / 15,711 (30%)	<0.001	0.66 (0.62 – 0.69)	<0.001	0.51 (0.47 - 0.55)
North	48,621 / 629,113 (7.7%)	46,454 / 613,402 (7.6%)	2,167 / 15,711 (14%)	<0.001	1.90 (1.79 – 2.01)	<0.001	1.30 (1.18 - 1.43)

*The Relative Risk (RR) with its respective 95% Confidence Interval (95%CI) was determined in a univariate analysis. Logistic regression was used for the multivariate analyzes and the adjusted RR (ARR) with 95% CI were also estimated. All variables with association at a significance level of $P < 0.20$ in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. Statistical significance was considered if $P < 0.05$ in the Hosmer-Lemeshow fit test. A 2-tailed $P < 0.05$ was considered significant. Statistical analyzes were performed using R software (version 4.1.0), RStudio (version 1.4.17)

** Age Average.

Supplementary table 1: **Household excess mortality (EM), attributable population risk (APR) and p-score by region.**

Region	Expected deaths for 2020	Expected deaths for 2021	Number of deaths in 2020	Number of deaths in 2021	EHd 2020	EHd 2021	APR 2020	APR 2021	p-score 2020	p-score 2021
Midwest	20989	21247	24319	24780	3330	3533	86,31	85,74	15,87	16,63
North East	115177	115767	135317	130998	20140	15231	85,12	88,37	17,49	13,16
North	24752	25063	30688	29325	5936	4262	80,66	85,47	23,98	17,01
Southeast	111730	112509	134101	140503	22371	27994	83,32	80,08	20,02	24,88
South	47758	48091	52997	57956	5239	9865	90,11	82,98	10,97	20,51
Brazil (Total)	320406	322677	377422	383562	57016	60885	84,89	84,13	17,79	18,87

Supplementary table 2: **Excess household mortality, Attributable Population Risk and p-score by region according to the chapters of the ICD10**

Region	CID Chapters	Expected deaths for 2020	Expected deaths for 2021	Number of deaths in 2020	Number of deaths in 2021	EM 2020	EM 2021	RAP 2020	RAP 2021	p-score 2020	p-score 2021	
Midwest	I	425	430	887	1268	462	838	47,91	33,91	108,71	194,88	
	II	1940	1964	2741	2812	801	848	70,78	69,84	41,29	43,18	
	III	40	41	50	55	10	14	80	74,55	25,00	34,15	
	IV	1145	1159	1705	1722	560	563	67,16	67,31	48,91	48,58	
	IX	6252	6329	7160	7265	908	936	87,32	87,12	14,52	14,79	
	V	439	444	720	663	281	219	60,97	66,97	64,01	49,32	
	VI	653	661	1135	1073	482	412	57,53	61,6	73,81	62,33	
	X	1100	1114	1271	1105	171	-9	86,55	100,81	15,55	-0,81	
	XI	441	447	483	513	42	66	91,3	87,13	9,52	14,77	
	XII	15	16	21	25	6	9	71,43	64	40,00	56,25	
	XIII	39	39	58	69	19	30	67,24	56,52	48,72	76,92	
	XIV	135	137	258	244	123	107	52,33	56,15	91,11	78,10	
	XV	8	8	13	7	5	-1	61,54	114,29	62,50	-12,50	
	XVI	47	47	37	29	-10	-18	127,03	162,07	-21,28	-38,30	
	XVII	51	52	56	43	5	-9	91,07	120,93	9,80	-17,31	
	XVIII	1524	1542	1870	2405	346	863	81,5	64,12	22,70	55,97	
	XX	6733	6815	5853	5479	-880	-1336	115,04	124,38	-13,07	-19,60	
	North East	I	1914	1924	4695	4566	2781	2642	40,77	42,14	145,30	137,32
		II	12397	12460	15452	14435	3055	1975	80,23	86,32	24,64	15,85
		III	306	307	340	293	34	-14	90	104,78	11,11	-4,56
IV		8277	8319	11797	11050	3520	2731	70,16	75,29	42,53	32,83	
IX		33806	33979	39376	37743	5570	3764	85,85	90,03	16,48	11,08	
V		2028	2039	3199	2993	1171	954	63,39	68,13	57,74	46,79	
VI		2564	2578	4638	4909	2074	2331	55,28	52,52	80,89	90,42	
VII		-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	
VIII		7	7	11	9	4	2	63,64	77,78	57,14	28,57	
X		6208	6239	6429	5626	221	-613	96,56	110,9	3,56	-9,83	
XI		2633	2646	3096	2840	463	194	85,05	93,17	17,58	7,33	

	XII	268	270	447	458	179	188	59,96	58,95	66,79	69,63
	XIII	382	384	619	564	237	180	61,71	68,09	62,04	46,88
	XIV	1009	1015	1453	1268	444	253	69,44	80,05	44,00	24,93
	XV	39	39	29	41	-10	2	134,48	95,12	-25,64	5,13
	XVI	240	241	168	137	-72	-104	142,86	175,91	-30,00	-43,15
	XVII	208	209	209	209	1	0	99,52	100	0,48	0,00
	XVIII	17000	17087	18797	20602	1797	3515	90,44	82,94	10,57	20,57
	XX	25889	26021	24552	23240	-1337	-2781	105,45	111,97	-5,16	-10,69
	I	394	399	1623	1489	1229	1090	24,28	26,8	311,93	273,18
	II	2335	2365	2950	2878	615	513	79,15	82,18	26,34	21,69
	III	65	66	86	72	21	6	75,58	91,67	32,31	9,09
	IV	1378	1395	2311	1953	933	558	59,63	71,43	67,71	40,00
	IX	5454	5522	7322	6968	1868	1446	74,49	79,25	34,25	26,19
	V	194	196	344	362	150	166	56,4	54,14	77,32	84,69
	VI	396	401	812	723	416	322	48,77	55,46	105,05	80,30
	VII	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	VIII	-	-	2	6	-	-	-	-	-	-
North	X	1150	1164	1575	1235	425	71	73,02	94,25	36,96	6,10
	XI	437	443	489	505	52	62	89,37	87,72	11,90	14,00
	XII	23	23	41	36	18	13	56,1	63,89	78,26	56,52
	XIII	36	37	70	70	34	33	51,43	52,86	94,44	89,19
	XIV	161	163	296	239	135	76	54,39	68,2	83,85	46,63
	XV	16	16	20	20	4	4	80	80	25,00	25,00
	XVI	149	151	126	100	-23	-51	118,25	151	-15,44	-33,77
	XVII	64	65	62	66	-2	1	103,23	98,48	-3,13	1,54
	XVIII	5071	5135	6173	5803	1102	668	82,15	88,49	21,73	13,01
		XX	7426	7519	6385	6799	-1041	-720	116,3	110,59	-14,02

Southeast	I	1240	1248	3143	4788	1903	3540	39,45	26,07	153,47	283,65	
	II	10300	10372	15132	14780	4832	4408	68,07	70,18	46,91	42,50	
	III	208	209	220	255	12	46	94,55	81,96	5,77	22,01	
	IV	5822	5863	9170	9682	3348	3819	63,49	60,56	57,51	65,14	
	IX	37762	38025	42832	44709	5070	6684	88,16	85,05	13,43	17,58	
	V	1917	1931	3422	3729	1505	1798	56,02	51,78	78,51	93,11	
	VI	3876	3903	6768	6757	2892	2854	57,27	57,76	74,61	73,12	
	VII	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	VIII	5	5	4	6	-1	1	125	83,33	-20,00	20,00	
	X	6998	7046	6933	6168	-65	-878	100,94	114,23	-0,93	-12,46	
	XI	2292	2308	2314	2488	22	180	99,05	92,77	0,96	7,80	
	XII	125	126	208	231	83	105	60,1	54,55	66,40	83,33	
	XIII	241	243	408	407	167	164	59,07	59,71	69,29	67,49	
	XIV	905	911	1640	1648	735	737	55,18	55,28	81,22	80,90	
	XV	25	25	27	26	2	1	92,59	96,15	8,00	4,00	
	XVI	98	99	58	75	-40	-24	168,97	132	-40,82	-24,24	
	XVII	157	159	167	175	10	16	94,01	90,86	6,37	10,06	
	XVIII	17800	17924	22550	25631	4750	7707	78,94	69,93	26,69	43,00	
	XX	21958	22112	19067	18908	-2891	-3204	115,16	116,95	-13,17	-14,49	
	South	I	411	414	887	1268	476	854	46,34	32,65	115,82	206,28
II		1880	1893	2741	2812	861	919	68,59	67,32	45,80	48,55	
III		39	39	50	55	11	16	78	70,91	28,21	41,03	
IV		1111	1119	1705	1722	594	603	65,16	64,98	53,47	53,89	
IX		6051	6093	7160	7265	1109	1172	84,51	83,87	18,33	19,24	
V		426	429	720	663	294	234	59,17	64,71	69,01	54,55	
VI		634	638	1135	1073	501	435	55,86	59,46	79,02	68,18	
VIII		-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	
X		1066	1073	1271	1105	205	32	83,87	97,1	19,23	2,98	
XI		427	430	483	513	56	83	88,41	83,82	13,11	19,30	

	XII	15	15	21	25	6	10	71,43	60	40,00	66,67
	XIII	38	38	58	69	20	31	65,52	55,07	52,63	81,58
	XIV	131	132	258	244	127	112	50,78	54,1	96,95	84,85
	XV	8	8	13	7	5	-1	61,54	114,29	62,50	-12,50
	XVI	45	45	37	29	-8	-16	121,62	155,17	-17,78	-35,56
	XVII	50	50	56	43	6	-7	89,29	116,28	12,00	-14,00
	XVIII	1472	1482	1870	2405	398	923	78,72	61,62	27,04	62,28
	XX	6512	6557	5853	5479	-659	-1078	111,26	119,68	-10,12	-16,44
	I	4384	4415	11235	13379	6851	8964	39,02	33,00	156,27	203,04
	II	28852	29054	39016	37717	10164	8663	73,95	77,03	35,23	29,82
	III	658	662	746	730	88	68	88,20	90,68	13,37	10,27
	IV	17733	17855	26688	26129	8955	8274	66,45	68,33	50,50	46,34
	IX	89325	89948	103850	103950	14525	14002	86,01	86,53	16,26	15,57
	V	5004	5039	8405	8410	3401	3371	59,54	59,92	67,97	66,90
	VI	8123	8181	14488	14535	6365	6354	56,07	56,28	78,36	77,67
	VIII	-	-	19	23	-	-	-	-	-	-
Brazil	X	16522	16636	17479	15239	957	-1397	94,52	109,17	5,79	-8,40
	XI	6230	6274	6865	6859	635	585	90,75	91,47	10,19	9,32
	XII	446	450	738	775	292	325	60,43	58,06	65,47	72,22
	XIII	736	741	1213	1179	477	438	60,68	62,85	64,81	59,11
	XIV	2341	2358	3905	3643	1564	1285	59,95	64,73	66,81	54,50
	XV	96	96	102	101	6	5	94,12	95,05	6,25	5,21
	XVI	579	583	426	370	-153	-213	135,92	157,57	-26,42	-36,54
	XVII	530	535	550	536	20	1	96,36	99,81	3,77	0,19
	XVIII	42867	43170	51260	56846	8393	13676	83,63	75,94	19,58	31,68
	XX	68518	69024	61710	59905	-6808	-9119	111,03	115,22	-9,94	-13,21

REFERENCES

- 1 Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19. 2020. <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>.
- 2 Maira S, Siqueira C. COVID 19 - O trabalho dos profissionais da saúde. .
- 3 Veja. Mortes triplicam em Manaus e corpos são enterrados em vala comum. 2020. <https://veja.abril.com.br/brasil/mortes-triplicam-em-manaus-e-corpos-sao-enterrados-em-vala-comum/>.
- 4 Haidong W. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet (London, England)* 2022; 399: 1513–1536.
- 5 Instituto Butantan. Número de mortes globais por Covid-19 pode ser três vezes maior do que os registros oficiais. 2022. <https://butantan.gov.br/noticias/numero-de-mortes-globais-por-covid-19-pode-ser-tres-vezes-maior-do-que-os-registros-oficiais-indica-estudo-americano>.
- 6 Center for Disease Control (CDC). Excess Deaths Associated with COVID-19. 19/10/2022. https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm.
- 7 Roser EO-OHRM, Giattino JHC. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). 2020. <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid#citation>.
- 8 Dever A. A epidemiologia na administração dos serviços de saúde. *Rev Saude Publica* 1989; 23: 439–442.
- 9 Romero D, Castanheira D, Gracie R, Rodrigues JM, Marques A, Andrade N. O excesso de óbitos de idosos no município do Rio de Janeiro analisado segundo o local de ocorrência. 2020. https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/nota_idoso_equipe_gise_14.09.2020.pdf.
- 10 Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* 2020; 20: 1–7.
- 11 Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S *et al*. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020; 108. doi:10.1016/j.metabol.2020.154262.

12 Roelfs DJ, Shor E, Kalish R, Yogev T. The rising relative risk of mortality for singles: Meta-analysis and meta-regression. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 379–389.

13 González A, Silva A da, Lemos ARC, Rios A, Garcia BC, Silva B da C *et al.* *População e desenvolvimento em debate [livro eletrônico] No, impactos multidimensionais da pandemia da Covid-19 Brasil.* 1ª. São Paulo, 2021.

14 Finch WH, Hernández Finch ME. Poverty and Covid-19: Rates of Incidence and Deaths in the United States During the First 10 Weeks of the Pandemic. *Front Sociol* 2020; 5: 1–10.

15 Rache B, Rocha R, Spinola P, Malik AM, Massuda A. Necessidades de Infraestrutura do SUS em Preparo ao COVID- ~ Hospitalar 19 : Leitos de UTI , Respiradores e Ocupac , ao Dados e Metodologia. *Inst Estud para Políticas Saúde* 2020.

16 Cavalcante JR, Cardoso-Dos-Santos AC, Bremm JM, de Paula Lobo A, Macário EM, de Oliveira WK *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* 2020; 29: e2020376.

17 Alazraqui M, Spinelli H, Zunino MG, de Souza ER. Calidad de los sistemas de información de mortalidad por violencias en Argentina y Brasil - 1990-2010. *Cienc e Saude Coletiva* 2012; 17: 3279–3287.

4. LIMITAÇÃO DA PESQUISA

As limitações encontradas no estudo estão relacionadas à busca de resultados em fontes de dados secundárias, embora sejam úteis, eles fornecem informações mais gerais e menos específicas. Além disso, a qualidade dos dados secundários dificilmente pode ser verificada e eles nem sempre estão completos e atualizados.

Acredita-se que os principais problemas que afetam as estatísticas de mortalidade no Brasil são os desconhecimentos de uma parte dos óbitos, seja pela subnotificação ou a má qualidade dos atestados de óbito, principalmente quanto à especificação das causas informadas ao SIM, que apesar da sua importância, é um fator limitante da pesquisa, pois a qualidade e relevância dos dados ainda apresentam fragilidades, principalmente devido ao preenchimento inadequado e incompleto.

5. CONCLUSÃO

A presente pesquisa intitulada Mortalidade domiciliar por COVID 19 no Brasil: Uma avaliação dos óbitos desassistidos entre 2020 e 2021, teve como objetivo descrever os aspectos relacionados à mortalidade domiciliar por Covid-19, caracterizada como um estudo epidemiológico do tipo transversal descritivo, a qual foi determinante para o acompanhamento sobre o excesso de mortalidade domiciliar por COVID-19 no país. Além disso, o aumento de mortes por causa básica mal definida pode estar associada à pandemia em razão da falta de testes para diagnosticar com precisão a doença no início da pandemia e a dificuldade de acesso a serviços de saúde em muitos estados que apresentaram superlotação nos hospitais, sendo registrado em 2020 e 2021, 629,113 óbitos por COVID-19, destes 613,402 foram em ambiente hospitalar e 15,711 em ambiente domiciliar.

Para alcançar os objetivos da pesquisa, foi necessário realizar um levantamento sobre óbitos notificados por Covid-19 no SIM, sendo possível descrever as características sociodemográficas e o excesso de mortalidade domiciliar por Covid-19 nas cinco regiões do Brasil, o que possibilitou dimensionar o excesso de mortalidade que foi impactada pelo tamanho da população de cada região, bem como a estimativa do número em excesso de óbitos domiciliares, sendo este um componente essencial para entender o impacto da pandemia. Notoriamente, observou-se que ainda existem lacunas nos preenchimentos das notificações, o que na análise dos resultados fica evidente a falta de informações sobre escolaridade, gênero, raça e estado civil.

O excesso de mortalidade domiciliar por Covid-19 entre regiões do Brasil, estavam ligados ao número de casos e a densidade demográfica, o que demonstra a relação direta existente entre a velocidade de disseminação do vírus, pois muitas pessoas tinham medo de serem infectados pelo SARS-cov-2 em ambiente hospitalar, relutando em procurar atendimento médico por algumas coisas específicas, assim como retorno de pacientes em acompanhamento. Esse comportamento pode ser uma resposta ao excesso de mortalidade domiciliar por de Covid-19.

Durante a pesquisa vários estudos demonstraram que algumas doenças podem ser classificadas como fatores de risco para a mortalidade ocasionada por esse vírus, como hipertensão, diabetes, doenças do sistema respiratório, doenças cardiovasculares e suas condições de suscetibilidade podem estar relacionadas à patogenicidade do vírus devido aos mecanismos fisiológicos que desencadeiam diversas alterações no organismo, deixando o indivíduo vulnerável para evolução para a óbito.

Tendo em vista os aspectos observados, os achados mostram que o aumento da mortalidade domiciliar estar associado à circulação do SARS-CoV-2 e aos efeitos diretos da pandemia de COVID-19, como o isolamento social, que dificultou o acesso aos serviços de saúde, sendo possível destacar os fatores de riscos de morte domiciliar no período do estudo, que incluem pessoas do sexo masculino, solteiros, idade média de 71 anos, baixo nível de escolaridade, assim como residir nas regiões Nordeste e Norte.

Ressalta-se a importância e a necessidade de novos estudos acerca dos óbitos domiciliares, pois mostram-se invisíveis nos sistemas de informação, impedindo que a análise dos dados fossem aprofundada, o estudo não identificou o tipo do domicílio em que ocorreu o óbito (residência permanente e/ou temporária e abrigos), a atualizações constantes pelas secretarias de saúde na conclusão da investigação dos casos suspeitos de óbito por COVID-19 e a detecção dos tipos variantes de relevância que levaram a óbitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19), https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 (2020(e)ko).
2. Wevers BA, van der Hoek L. Recently Discovered Human Coronaviruses. *Clinics in Laboratory Medicine* 2009(e)ko ; 29: 715–724.
3. Nishioka S de A. Sete coronavírus causam doenças em humanos, <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/111#:~:text=O primeiro coronavírus só foi,foi a denominação que prevaleceu> (2020(e)ko).
4. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010(e)ko ; 48: 2940–2947.
5. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science* (80-) 2003(e)ko ; 302: 276–278.
6. Martins LR, et al. The novel coronavirus (SARS-CoV-2) emergency and the role of timely and effective national health surveillance. *Reports Public Heal*. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1101/20.
7. Souza LC de, da Silva TO, da Silva Pinheiro AR, et al. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século / SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century. *Brazilian J Heal Rev* 2021(e)ko ; 4: 1419–1439.
8. Vellas C, Delobel P, Barreto PDS, et al. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Heal Aging* 2020(e)ko ; 24: 685–691.
9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020(e)ko ; 324: 782–793.
10. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics* 2020(e)ko ; 87: 281–286.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020(e)ko ; 323: 1239–1242.
12. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Histórico da pandemia de COVID-19, <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19> (2020(e)ko).

13. Li Y Der, Chi WY, Su JH, et al. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*; 27. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1186/s12929-020-00695-2.
14. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, et al. The COVID-19 pandemic: A comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med*; 9. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.3390/jcm9041225.
15. Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, et al. Nafamostat mesylate blocks activation of SARS-CoV-2: New treatment option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*; 64. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1128/AAC.00754-20.
16. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*; 12. Epub ahead of print 2020(e)ko . DOI: 10.3390/v12040372.
17. World Health Organisation (WHO). Who Overview. 2022(e)ko ; 1–10.
18. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 29/12/2020, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update—29-december-2020> (2020(e)ko).
19. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 28/12/2021 2021(e)ko ; 1–17.
20. World Health Organization (WHO). Coronavirus (Covid-19) Dashboard, <https://covid19.who.int> (2022(e)ko).
21. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *The Lancet Infectious Diseases* 2021(e)ko ; 21: e26–e35.
22. World Health Organisation (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Who - Situation Report - 11, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4 (2020(e)ko).
23. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS Journal* 2020(e)ko ; 287: 3633–3650.
24. Center for Disease Control (CDC). In the Absence of SARS-CoV Transmission Worldwide: Guidance for Surveillance, Clinical and Laboratory Evaluation, and Reporting Version 2, www.cdc.gov/ncidod/sars/guidance/F/pdf/app6.pdf.
25. Alves JED. O maior pico de mortes da Covid-19 no mundo, <https://www.ecodebate.com.br/2020/11/23/o-maior-pico-de-mortes-da-Covid-19-no-mundo/> (2020(e)ko).

26. World Health Organisation (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Who - Situation Report - 20, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200209-sitrep-20-ncov.pdf?sfvrsn=6f80d1b9_4 (2020(e)ko).
27. World Health Organisation (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Who - Situation Report - 90, https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd_4 (2020(e)ko).
28. University JH. Novel Coronavirus (COVID-19) Cases, provided by JHU CSSE. 2020, <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19> (2022(e)ko).
29. Hoffmann CKBS. *Covid Reference*, <https://covidreference.com/> (2021(e)ko).
30. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2021(e)ko ; 398: 2126–2128.
31. Center for Disease Control (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant-United States, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2>.
32. Center for Disease Control (CDC). First Confirmed Case of Omicron Variant Detected in the United States, <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1201-omicron-variant.html#print> (2021(e)ko).
33. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico Nº 42, <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos/boletim-epidemiologico-covid-19-no-42.pdf> (2020(e)ko).
34. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico Nº 92 - Boletim COE Coronavírus, https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2021/boletim_epidemiologico_covid_92_10dez21.pdf/view (2021(e)ko).
35. World Health Organisation (WHO). Who Overview. 21/09/2022 2022(e)ko ; 1–23.
36. Ministério da Saúde (MS). Tracking SARS-CoV-2 variants, <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (2021(e)ko).
37. Tang Y, Wang S. Mathematic modeling of COVID-19 in the United States. *Emerging Microbes and Infections* 2020(e)ko ; 9: 827–829.
38. Observatório COVID-19. Óbitos desassistidos no Rio de Janeiro: Análise do excesso de mortalidade e impacto da Covid-19, <https://www.saude.gov.br/artigos/1361-fake-news/46778-software-das-upas-obrigam-registro-de-> (2020(e)ko).

39. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). Painel Nacional de Covid, <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/> (2022(e)ko).
40. World Health Organization (WHO). COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2021(e)ko ; 1–17.
41. Portal da Amazônia. Primeiro caso do novo coronavírus é confirmado em Manaus, <https://portalamazonia.com/noticias/primeiro-caso-do-novo-coronavirus-e-confirmado-em-manaus> (2020(e)ko).
42. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP). Situação Epidemiológica de COVID-19 e da Síndrome Respiratória Aguda Grave no Estado do Amazonas. 27/03/2020, https://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/Boletim_Situacao_Epidemiologica_de_COVID-19_e_da_Sindrome_Respiratoria_Aguda__g9E6Skz.pdf (2020(e)ko).
43. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP). Boletim Epidemiológico Amazonas Ano 1 Nº 08, https://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/boletim_covid_08.pdf (2020(e)ko).
44. Conselho Nacional de Saúde Brasil. Vacinômetro. 27/09/2022, <https://conselho.saude.gov.br/vacinometro> (2022(e)ko , eskuratua 2022(e)ko irailakaren 20a).
45. Ribeiro SP, e Silva AC, Dáttilo W, et al. Severe airport sanitarian control could slow down the spreading of COVID-19 pandemics in Brazil. *PeerJ*; 2020. Epub ahead of print 2020(e)ko . DOI: 10.7717/peerj.9446.
46. EC S, LF B, MPS C, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *The Lancet* 2021(e)ko ; 397: 452–455.
47. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-R. Painel de Monitoramento da COVID-19 - Amazonas, <http://www.saude.am.gov.br/painel/corona/> (2022(e)ko).
48. NR F, TA M, C W, et al. Genomics and epidemiology. *Science* (80-) 2021(e)ko ; 1–7.
49. Barreto HC de, Cristina I, Filho RVC, et al. Health collapse in Manaus: the burden of not adhering to non-pharmacological measures to reduce the transmission of Covid-19. *Saúde em Debate* 2021(e)ko ; 45: 1126–1139.
50. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med* 2021(e)ko ; 27: 1230–1238.
51. Souza FSH de, Hojo-Souza NS, da Silva CM, et al. Second wave of COVID-19 in Brazil: younger at higher risk. *European Journal of Epidemiology* 2021(e)ko ; 36: 441–443.

52. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP). Boletim Epidemiológico Amazonas Ano 1 N° 7, https://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/Boletim_Situacao_Epidemiologica_de_Covid-19_e_da_SRAG_no_Amazonas_Ano_01__N_07.pdf (2020(e)ko).
53. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP). Boletim Epidemiológico Amazonas Ano 1 N° 10. 2022(e)ko ; 1–18.
54. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas - Dra. Rosemary Costa Pinto (FVS-RCP). Plano de Contingência estadual para enfrentamento da pandemia de Covid-19. Amazonas,.
55. Secretaria Municipal de Saúde de Manaus - SUSAM. Painel de Monitoramento da COVID-19 - Manaus, <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojN2E3YzQxMTgtMWM1Ny00NjJjLWFIZDctYzEwOGQzNDRkZjg0liwidCI6IjYwZTU0ODA0LTE0MTItNDdmNi1iZTQyLWNIMTViNzg1YTk5NCJ9&pageName=ReportSection0b0f89be084729619357> (2022(e)ko).
56. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020(e)ko ; 26: 1017–1032.
57. Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, et al. “Long COVID”: an insight. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021(e)ko ; 5561–5577.
58. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020(e)ko ; 382: 727–733.
59. Farias MEL de. Aspergilose Pulmonar em Diagnóstico Postmortem de Pacientes Infectados pelo Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-COV-2), <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/52599> (2022(e)ko).
60. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*; 374. Epub ahead of print 2021(e)ko urriakaren . DOI: 10.1136/bmj.n1648.
61. Dutra KF, Chow N, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *N Engl J Med* 2020(e)ko ; 382: 1708–1720.
62. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020(e)ko ; 395: 1054–1062.
63. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2020(e)ko ; 323: 1775–1776.
64. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a

Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020(e)ko ; 382: 2005–2011.

65. Chen T, Wu DI, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*; 368. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1136/bmj.m1091.
66. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020(e)ko ; 382: 1708–1720.
67. Cascella AM, Rajnik M, Cuomo A, et al. *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?report=printable> (2020(e)ko).
68. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020(e)ko ; 323: 1574–1581.
69. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*; 108. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
70. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020(e)ko ; 146: 110–118.
71. Center for Disease Control (CDC). People with Certain Medical Conditions. 2022, https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html#print (2022(e)ko).
72. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract* 2020(e)ko ; 14: 375–379.
73. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020(e)ko ; 31: 894–901.
74. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, et al. Covid-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*; 12. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.3390/nu12051466.
75. Prado PR Do, Gimenes FRE, de Lima MVM, et al. Risk factors for death due to COVID-19, in the state of Acre, Brazil, 2020: a retrospective cohort study. *Epidemiol e Serv Saude*; 30. Epub ahead of print 2021(e)ko . DOI: 10.1590/S1679-49742021000300018.

76. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, et al. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain Behav Immun* 2020(e)ko ; 87: 184–187.
77. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet* 2020(e)ko ; 395: 1919–1926.
78. Yadaw AS, Li Y-C, Bose S, et al. Clinical predictors of COVID-19 mortality. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Epub ahead of print 2020(e)ko urriakaren . DOI: 10.1101/2020.05.19.20103036.
79. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology* 2021(e)ko ; 31: 1–10.
80. GACCHE RN, GACCHE RA, CHEN J, et al. Predictors of morbidity and mortality in COVID-19. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2021(e)ko , or. 1286–1300.
81. Gopalan N, Senthil S, Prabakar NL, et al. Predictors of mortality among hospitalized COVID-19 patients and risk score formulation for prioritizing tertiary care-An experience from South India. *PLoS One*; 17. Epub ahead of print 2022(e)ko urriakaren . DOI: 10.1371/journal.pone.0263471.
82. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020(e)ko ; 180: 934–943.
83. Aslaner H, Özen B, Erten ZK, et al. Death and COVID-19 Anxiety in Home-Quarantined Individuals Aged 65 and Over During the Pandemic. *Omega (United States)* 2022(e)ko ; 85: 246–258.
84. Landman A, Feetham L, Stuckey D. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020(e)ko ; 21: 335–337.
85. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico COVID nº 132 VOC, <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-132-boletim-coe-coronavirus/view> (2022(e)ko).
86. Ioannidis JPA. Over- and under-estimation of COVID-19 deaths. *Eur J Epidemiol* 2021(e)ko ; 36: 581–588.
87. Kiang M V, Irizarry RA, Buckee CO, et al. Every body counts: Measuring mortality from the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med* 2020(e)ko ; 173: 1004–1007.
88. Machado MCF de P. *Saúde Pública no Século XXI: Uma Abordagem sobre a Medicina*. 1. arg. Omnis Scientia, 2020(e)ko .

89. Guimarães RM, de Araujo Eleuterio T, Monteiro-Da-silva JHC. Estratificação de risco para predição de disseminação e gravidade da Covid-19 no Brasil. *Rev Bras Estud Popul* 2020(e)ko ; 37: 1–17.
90. Ministério da Saúde (MS). Boletim Epidemiológico Especial Nº 16, <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202005/19113957-2020-05-18-bee16.pdf> (2020(e)ko).
91. Ministério da Saúde (MS). Painel Coronavírus, <https://covid.saude.gov.br/> (2022(e)ko).
92. Freitas ARR, de Medeiros NM, Frutuoso LCV, et al. Tracking excess deaths associated with the COVID-19 epidemic as an epidemiological surveillance strategy-preliminary results of the evaluation of six Brazilian capitals. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020(e)ko ; 53: e20200558.
93. Silva, Gulnar Azevedo e, Jardim BC, dos Santos CVB. Excess mortality in Brazil in times of covid-19. *Cienc e Saude Coletiva* 2020(e)ko ; 25: 3345–3354.
94. Roser EO-OHRM, Giattino JHC. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19), <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid#citation> (2020(e)ko).
95. Instituto Butantan. Número de mortes globais por Covid-19 pode ser três vezes maior do que os registros oficiais. 2022, <https://butantan.gov.br/noticias/numero-de-mortes-globais-por-covid-19-pode-ser-tres-vezes-maior-do-que-os-registros-oficiais-indica-estudo-americano> (2020(e)ko).
96. Li Y, Fang F, He M. Factors Associated with Nursing Homes' Late Participation in COVID-19 Reporting. *J Am Geriatr Soc* 2020(e)ko ; 68: 2468–2469.
97. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2), <https://www.science.org>.
98. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, et al. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology* 2021(e)ko ; 27: 110–115.
99. Kupek E. How many more? Under-reporting of the COVID-19 deaths in Brazil in 2020. *Trop Med Int Heal* 2021(e)ko ; 26: 1019–1028.
100. Haidong W. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet (London, England)* 2022(e)ko ; 399: 1513–1536.
101. World Health Organisation (WHO). *Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021*, <https://www.who.int/data/sets/global-excess-deaths-associated-with-covid->

19-modelled-estimates (2022(e)ko urriakaren).

102. World Health Organization (WHO). Methods for estimating the excess mortality associated with the COVID-19 pandemic World Health Organisation, <https://www.who.int/publications/m/item/methods-for-estimating-the-excess-mortality-associated-with-the-covid-19-pandemic> (2022(e)ko).
103. University JH. Covid-19 Dashboard: by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE), <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (2022(e)ko).
104. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, et al. Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional inequalities in Brazil. *Cad Saude Publica*; 37. Epub ahead of print 2021(e)ko . DOI: 10.1590/0102-311X00259120.
105. Pablos-Méndez A, Vega J, Aranguren FP, et al. Covid-19 in Latin America. *BMJ* 2020(e)ko ; 370: 369–370.
106. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science (80-)* 2020(e)ko ; 369: 1255–1260.
107. França EB, Ishitani LH, Teixeira RA, et al. Deaths due to covid-19 in brazil: How many are there and which are being identified? *Rev Bras Epidemiol* 2020(e)ko ; 23: 1–7.
108. Alves THE, Souza TA de, Silva S de A, et al. Análise de óbitos domiciliares e hospitalares por causas respiratórias e cardiovasculares durante a pandemia da COVID-19 em Minas Gerais. *Vigilância Sanitária em Debate Soc Ciência Tecnol* 2020(e)ko ; 8: 104–124.
109. Sterling MR, Tseng E, Poon A, et al. Experiences of Home Health Care Workers in New York City during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Qualitative Analysis. *JAMA Internal Medicine* 2020(e)ko ; 180: 1453–1459.
110. Song L, Gillum JKJ. There's Been a Spike in People Dying at Home in Several Cities. That Suggests Coronavirus Deaths Are Higher Than Reported. *Propublica - Journal Public Interes*, <https://www.propublica.org/article/theres-been-a-spike-in-people-dying-at-home-in-several-cities-that-suggests-coronavirus-deaths-are-higher-than-reported> (2020(e)ko).
111. Fallon CK, Kilbride MK. Dying at home of Covid-19: Meeting the need for home-based care. *Preventive Medicine*; 145. Epub ahead of print 2021(e)ko urriakaren . DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106409.
112. Office of National Statistics. Deaths at home increased by a third in 2020, while deaths in hospitals fell except for COVID-19. 2021, <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/deathsathomeincreasedbyathirdin2020whiledeath>

sinhospitalsfellexceptforcovid19/2021-05-07 (2021(e)ko).

113. Menzies RE, Menzies RG. Death anxiety in the time of COVID-19: Theoretical explanations and clinical implications. *Cogn Behav Ther*; 13. Epub ahead of print 2020(e)ko . DOI: 10.1017/S1754470X20000215.
114. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini JM, et al. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: Potential impacts and challenges in Brazil. *Cienc e Saude Coletiva* 2020(e)ko ; 25: 2423–2446.
115. Cavalcante JR, Cardoso-Dos-Santos AC, Bremm JM, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras* 2020(e)ko ; 29: e2020376.
116. Romero DE, Muzy J, Castanheira D, et al. Mortalidade domiciliar de idosos no município do Rio de Janeiro durante a pandemia de Coronavírus, 2020. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*; 24. Epub ahead of print 2021(e)ko . DOI: 10.1590/1981-22562020024.200316.
117. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, et al. Increased home death due to cardiopulmonary arrest in times of covid-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol* 2021(e)ko ; 116: 266–271.