

ARTIGO DE REVISÃO

Fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19: revisão integrativa

Risk factors and spatial distribution associated with deaths due to COVID-19: an integrative review

Factores de riesgo y distribución espacial asociados con muertes por COVID-19: revisión integrativa

¹Ryanne Alves de Oliveira ORCID 0000-0002-7227-4065

¹Marcelino Santos Neto ORCID 0000-0002-6105-1886

¹Adriana Gomes Nogueira Ferreira ORCID 0000-0002-7107-1151

¹Ana Lúcia Fernandes Pereira ORCID 0000-0001-6562-252X

¹Lívia Maia Pascoal ORCID 0000-0003-0876-3996

¹Janaína Miranda Bezerra ORCID 0000-0002-4799-9638

¹Richard Pereira Dutra ORCID 0000-0001-6880-9736

¹Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, Brasil

E-mail: oliveira.ryanne@discente.ufma.br

Endereço: Av. da Universidade s/n - Dom Afonso Felipe Gregory - Imperatriz, MA, Brasil.

Submetido: 30/10/2021

Aceito: 17/11/2021

RESUMO

Justificativa e objetivos: a compreensão sobre os fatores clínico-epidemiológicos e ambientais relacionados aos óbitos por COVID-19 e sua distribuição no espaço podem servir de subsídios para direcionar e implementar ações de saúde mais eficazes às populações vulneráveis. Desse modo, objetivou-se sintetizar as evidências científicas relacionadas aos fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19 no mundo. **Conteúdo:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura, formulando-se a seguinte questão norteadora: quais as evidências científicas relacionadas aos fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19 no mundo? Realizaram-se buscas na biblioteca *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e nas bases de dados Scopus, *Web of Science* e *National Library of Medicine* (PubMed) em junho de 2021. Foram considerados estudos originais, nos idiomas português, inglês ou espanhol, sem recorte temporal, sendo excluídos estudos com grupo específico de idade ou com público com comorbidade específica. Foram incluídos 25 estudos, com achados

em distintos cenários pelo mundo. Fatores, como idade, sexo e doenças pré-existentes, estiveram associados aos óbitos por COVID-19, que apresentaram distribuição espacial heterogênea e ocorreram em condições ambientais, socioeconômicas e geográficas peculiares desses territórios. **Conclusão:** idade igual ou maior que 60 anos, sexo masculino, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e áreas geográficas com maior poluição ambiental, maior densidade populacional e precárias condições sanitárias influenciaram na mortalidade da COVID-19.

Descritores: COVID-19; Mortalidade; Fatores de Risco; Análise Espacial; Saúde Global.

ABSTRACT

Background and objectives: understanding the clinical-epidemiological and environmental factors related to deaths due to COVID-19 and their distribution in space can serve as subsidies to direct and implement more effective health actions for vulnerable populations. Thus, the objective was to synthesize the scientific evidence related to risk factors and spatial distribution of deaths due to COVID-19 in the world. **Content:** this is an integrative literature review, and the following guiding question emerged: what is the scientific evidence related to risk factors and spatial distribution of deaths due to COVID-19 in the world? Searches were carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and the Scopus, Web of Science and National Library of Medicine (PubMed) databases in June 2021. Original studies in Portuguese, English or Spanish, without time frame, excluding studies with a specific age group or with an audience with specific comorbidity, were used. A total of 25 studies were included, with findings in different scenarios around the world. Factors such as age, sex, pre-existing diseases were associated with deaths due to COVID-19, which had a heterogeneous spatial distribution and occurred in environmental, socioeconomic and geographic conditions peculiar to these territories. **Conclusion:** age equal to or greater than 60 years, males, cardiovascular diseases, diabetes mellitus and geographic areas with greater environmental pollution, greater population density and precarious sanitary conditions influenced the mortality of COVID-19.

Keywords: COVID-19; Mortality; Risk Factors; Spatial Analysis; Global Health.

RESUMEN

Justificación y objetivos: comprender los factores clínico-epidemiológicos y ambientales relacionados con las muertes por COVID-19 y su distribución en el espacio puede servir como subsidio para orientar e implementar acciones de salud más efectivas para poblaciones vulnerables. Así, el objetivo fue sintetizar la evidencia científica relacionada con los factores de riesgo y la distribución espacial de las muertes por COVID-19 en el mundo. **Contenido:** se trata de una revisión integradora de literatura, donde se formuló la siguiente pregunta orientadora: ¿cuál es la evidencia científica relacionada con los factores de riesgo y distribución espacial de las muertes por COVID-19 en el mundo? Las búsquedas se realizaron en la *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) y en las bases de datos Scopus, *Web of Science* y *National Library of Medicine* (PubMed) en junio de 2021. Se consideraron estudios originales, en portugués, inglés o español, sin marco de tiempo, excluyendo estudios con un grupo de edad específico o con una audiencia con comorbilidad específica. Se incluyeron 25 estudios, con hallazgos en diferentes escenarios alrededor del mundo. Factores, como la edad, el sexo, las enfermedades preexistentes se asociaron a las muertes por COVID-19, que tenían una distribución espacial heterogénea y se produjo en condiciones ambientales, socioeconómicas y geográficas propias de estos territorios. **Conclusión:** la edad igual o mayor a 60 años, el género masculino, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y las zonas geográficas con

mayor contaminación ambiental, mayor densidad poblacional y malas condiciones sanitarias influyeron en la mortalidad por COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Mortalidad; Factores de Riesgo; Análisis Espacial; Salud Global.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença que apresenta rápida propagação, acomete principalmente o sistema respiratório¹, mas pode afetar outros órgãos e sistemas do corpo humano.² Por demonstrar alto contágio, transmissão acelerada entre humanos³ e disseminação em muitos países nos diversos continentes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 11 de março de 2020, estado de pandemia.⁴

Trata-se de uma doença viral, infecciosa, com sintomas respiratórios, que tem por agente etiológico o SARS-CoV-2, um tipo de beta coronavírus. Os sintomas predominantes são febre, mal-estar e tosse, cursando de forma branda na maior parte dos infectados⁵. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem a forma mais grave, e quando o organismo não consegue se restabelecer, evoluem ao óbito.⁶

É nesse contexto e cenário pandêmico que foram e continuam sendo registrados muitos casos e óbitos no mundo relacionados à doença. Avaliando o panorama dos óbitos da COVID-19 pelo mundo, até o dia 24 de outubro de 2021, houve um total de 4.927.723 mortes. Até a data mencionada, os Estados Unidos apresentaram o maior número acumulado de óbitos, com 726.846, seguidos do Brasil, com 604.228, Índia, com 453.042, México, com 285.347 e Rússia, com 228.453.⁴

Quanto ao coeficiente de mortalidade mundial, até o dia 23 de outubro de 2021 foi registrada taxa de 627,8 óbitos/1 milhão de habitantes. Entre países com população superior a 1 milhão de habitantes, o Peru apresentou a taxa mais elevada, com 5.995,9 óbitos/1 milhão de habitantes, seguido da Bósnia, com 3.469,3/1 milhão de habitantes.⁷ Acredita-se que fatores individuais e coletivos podem interferir nessas taxas e influenciar o desfecho de alta ou óbito, tais como fatores socioeconômicos e vulnerabilidades relacionadas com moradia, condições de renda da população, envelhecimento e nível de exclusão social.⁸ Além disso, são igualmente importantes a abordagem, o direcionamento clínico e a identificação prévia de comorbidades, pois esses são pontos significativos no decurso da doença.

O manejo clínico da infecção por SARS-CoV-2 ainda necessita de maiores elucidações para se obter um melhor controle da doença, e, assim como em outras patologias, infere-se que o diagnóstico e o acompanhamento precoce atuam positivamente, podendo prevenir as manifestações mais graves da COVID-19. O vírus provoca uma síndrome respiratória aguda

que varia de casos leves a casos muito graves, com evolução para insuficiência respiratória severa, e sua letalidade difere conforme comorbidades associadas e idade.⁹

No que se referem às comorbidades, os casos mais graves têm sido registrados em pacientes idosos que apresentam alguma doença associada, tendo destaque a hipertensão e a diabetes mellitus, porém essa associação também foi verificada nas doenças cardíacas e respiratórias.¹⁰ Quanto à idade, verifica-se que a superior aos 50 anos se associa positivamente com os casos de óbitos.^{11,12}

Destaca-se ainda que o conhecimento da forma como se distribuem e difundem as doenças no tempo e no espaço é um ponto central da epidemiologia espacial e da geografia da saúde. A análise espacial é essencial para compreender a propagação espacial de uma infecção e sua associação com a comunidade e o meio ambiente¹³, podendo assim ser usada no campo das pesquisas em saúde, por trazer significativa contribuição na observação das doenças e agravos em uma área ou região, possibilitando verificar como as particularidades de cada território influenciam na disseminação de determinada doença.

A compreensão sobre os fatores clínico-epidemiológicos e ambientais e sua distribuição no espaço podem servir de instrumento para o direcionamento de ações de saúde mais eficazes às populações vulneráveis. Considerando que a realização de estudos de revisão de literatura relacionados aos fatores de risco e suas associações à mortalidade por COVID-19 podem colaborar com os profissionais, gestores e serviços de saúde na promoção de um manejo clínico e epidemiológico mais eficiente, objetivou-se sintetizar as evidências científicas relacionadas aos fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19 no mundo.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que tem como finalidade sintetizar o conhecimento acerca de determinado assunto, fazendo uso de processo sistemático e com rigor científico.¹⁴ A construção desta revisão constituiu-se das seguintes fases: formulação da questão de pesquisa; busca nas bases de dados e seleção de estudos primários; triagem dos estudos; análise e síntese dos estudos selecionados; e apresentação dos resultados.

Para a coleta dos dados, utilizou-se a estratégia PICo (População ou problema, Fenômeno de Interesse e Contexto).¹⁵ O Problema (P) abrangeu os óbitos por COVID-19, o Interesse (I), os fatores de risco e a análise espacial, e o Contexto (Co), os estudos publicados mundialmente. Assim, formulou-se a seguinte questão norteadora: quais as evidências

científicas relacionadas aos fatores de risco e distribuição espacial dos óbitos por COVID-19 no mundo?

As buscas dos estudos ocorreram no mês de junho de 2021, nas bases de dados *Web of Science*, *Scopus*, *National Library of Medicine* (PubMed) e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DesC): “COVID-19”, “Mortalidade”, “Fatores de Risco”, “Análise Espacial” e “Saúde Global”. Empregaram-se nas bases seus termos correspondentes em inglês do *Medical Subject Headings* (MeSH), da National Library: “COVID-19”, “*Mortality*”, “*Risk Factors*”, “*Spatial Analysis*” e “*Global Health*”. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND e OR. Os cruzamentos foram realizados da seguinte forma: (COVID-19) AND (*mortality*) AND ((*Risk Factors*) OR (*Spatial Analysis*)) AND (*Global Health*).

Na seleção dos estudos, foram incluídos estudos originais, disponibilizados de forma gratuita na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, e sem delimitação de tempo. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, opinião de especialistas, revisões (literárias, integrativas e sistemáticas), teses, dissertações, estudos que não respondiam a questão norteadora de pesquisa e estudos nos quais as pesquisas foram realizadas com grupos de pacientes com idade e/ou comorbidade específica.

Para a análise inicial dos artigos pré-selecionados, utilizou-se o instrumento *Rayyan Systems Inc*, aplicativo tecnológico gratuito versão *web*, que apresenta na sua interface as principais informações dos estudos, colaborando com a triagem inicial dos artigos por meio de processo semiautomatizado.¹⁶ Nessa etapa, foi realizada leitura minuciosa dos títulos e dos resumos, a fim de verificar quais se relacionavam com a questão de pesquisa e com os critérios de inclusão e exclusão adotados.

A estratégia adotada na busca e seleção dos artigos foi embasada pelo modelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁷ Os estudos selecionados para aplicação de critérios de elegibilidade foram lidos e analisados na íntegra, a fim de identificar quais respondiam ao objetivo dessa revisão e assim selecionar os que compuseram a amostragem final.

Dessa forma, realizou-se a caracterização dos estudos por meio de um instrumento elaborado para apresentação dos dados relacionados ao objetivo da revisão. Os dados para análise descritiva desse instrumento são autoria, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, população, fonte de dados, objetivo(s), principais achados e limitações dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos critérios estabelecidos para revisão, selecionaram-se 25 artigos, publicados entre os anos de 2020 e 2021. A Figura 1, adaptada do PRISMA¹⁷, sintetiza as etapas para seleção da amostra.

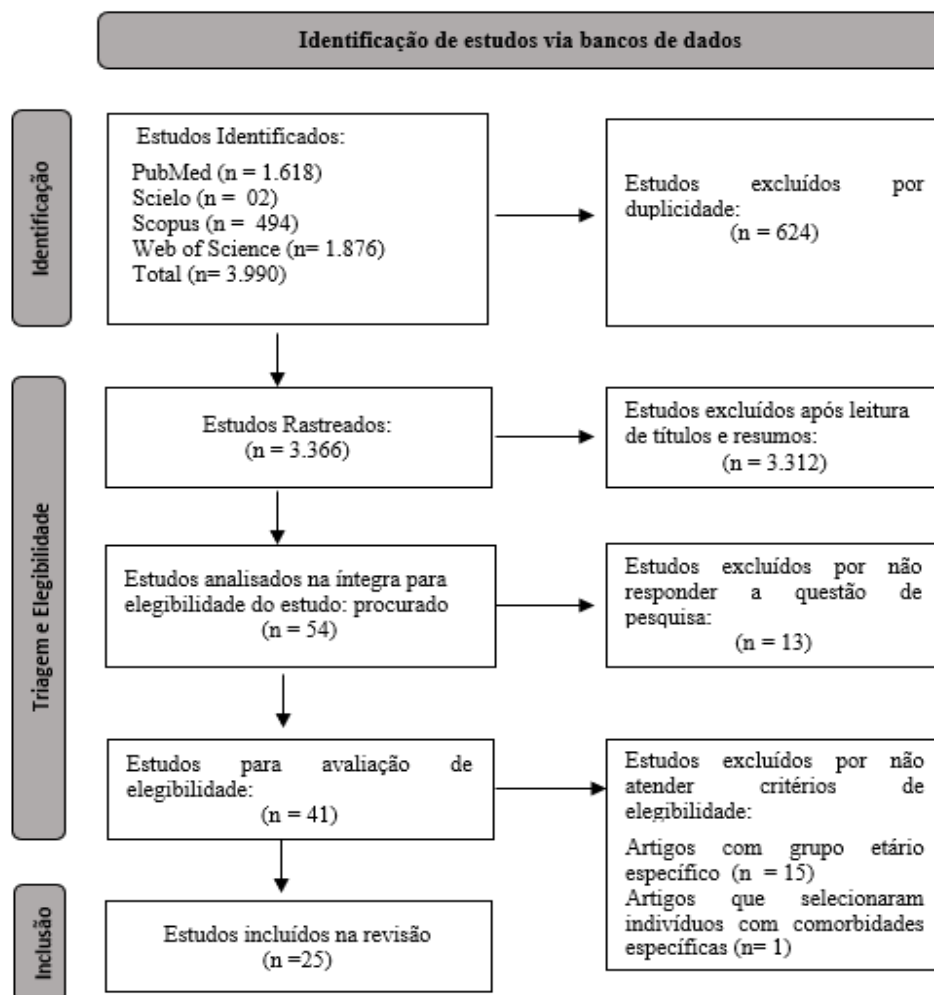


Figura 1. Fluxograma adaptado do PRISMA.¹⁷

Fonte: elaboração própria, 2021.

Quanto ao cenário dos estudos, cinco foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), três, no Brasil, dois, no México, um, na África, China, Espanha, França, Índia, Indonésia, Inglaterra, Itália e Irã. Na perspectiva de continente, um avaliou o continente europeu e cinco estudos fizeram a análise a nível de mundo. A maioria dos estudos foram publicados em inglês (96,00%), e estavam disponíveis no idioma português apenas 4,00% deles.

Dentre os estudos incluídos, mais da metade investigou a associação da mortalidade por COVID-19 com características sociodemográficas como idade e sexo,^{10,12,18-28} apontando que a idade a partir de 65 anos e ser do sexo masculino são fatores de risco aos óbitos.^{10,18,20,22,26} Notou-se também que comorbidades estiveram associadas ao desfecho óbito e constituíram-se

importantes fatores de risco,^{1,11,18,20,23,27-32} especialmente as decorrentes de complicações cardiovasculares, com destaque para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM).^{18,20,23,29-31}

Quanto à análise espacial, foram selecionados dez estudos, que investigaram quais fatores de risco estiveram associados aos óbitos nas áreas estudadas e em determinadas populações.^{1,19,24,29,30,33-37} Nessas investigações, distintas técnicas foram empregadas, dentre elas: modelo estimador bayesiano empírico (EBE);³⁷ regressão não linear não paramétrica local (GW-RF);¹ regressão geograficamente ponderada (GWR);³³ regressão espacial de Durbin;³⁰ regressão logística parcimoniosa (LASSO);²⁴ técnicas de varredura espaço temporal (modelo discreto de Poisson);³⁴⁻³⁶ correlação espacial (Índice de Moran);^{29,30,33,37} e correlação de Pearson.^{29,34,37} Com a utilização de tais ferramentas, evidenciou-se distribuição heterogênea dos óbitos e/ou taxas de mortalidade, sendo as condições socioeconômicas, ambientais^{1,19,29,30,33} e a densidade populacional^{24,29,30,35,37} fatores explicativos para ocorrência dos eventos nesses territórios no espaço e no espaço-tempo.

No tocante às limitações dos estudos selecionados, destacaram-se alimentação incompleta de algumas variáveis nos bancos consultados, possibilidade de subnotificação e falácia ecológica.

No Quadro 1, pode ser verificada a síntese dos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 1. Artigos incluídos na revisão integrativa (n=25)

Autor/ local/ano	População e fonte de dados	Objetivo(s)	Principais achados
Donamou et al, Guiné, 2021. ²²	140 pacientes hospitalizados com COVID-19 em UTI. Dados secundários extraídos de prontuários entre março e julho de 2020.	Identificar fatores de mortalidade relacionados a COVID-19 em UTI na Guiné.	TM de 25% em terapia intensiva. Idade média dos pacientes que morreram foi de 65 anos, prevalência de óbito entre pessoas com ocupação em setor informal (77%). Houve predomínio do sexo masculino em ambos os subgrupos.
Albitar O, et al, Mundo, 2020. ¹⁰	828 casos e 219 óbitos por COVID-19. Dados coletados em https://github.com/beoutbreakprepared/nCoV2019 até 21 de abril de 2020.	Avaliar os fatores de risco de mortalidade por COVID-19 no mundo.	Sexo masculino, idade avançada, hipertensão, DM e região da América foram os fatores de risco independentes de morte.
Baqui et al, Brasil, 2020. ²⁰	11.321 pacientes hospitalizados positivos para SARS-CoV-2 até 04 de maio de 2020. Dados secundários extraídos do SIVEP-Gripe.	Caracterizar a pandemia de COVID-19 no Brasil e avaliar as variações na mortalidade de acordo com a região, etnia, comorbidades e sintomas.	Etnia parda tem maior propensão ao óbito por COVID-19 que outras etnias, aparecendo como segunda variável mais associada a mortalidade, sendo a primeira idade. Quanto às comorbidades, a DCV foi a mais associada ao óbito (77,4%). Padrão de aumento das mortes em idade mediana de 65,3 anos e maior porcentagens de óbito no sexo masculino (67,2%).
Sorci, Faivre, Morand. Mundo, 2020. ¹¹	3.778 pacientes com COVID-19 de 72 países. Dados secundários até 11 de junho 2020 do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC).	Analisar os fatores que possam causar variabilidade das TM por COVID-19 entre os países.	Taxa de letalidade em todo mundo por COVID-19 em torno de 4%. Países com a menor TM por DCV tiveram menor taxa de letalidade, e os países com a maior TM por tabagismo e pessoas com idade superior a 70 anos tiveram maior mortalidade.
Garcia et al, Europa, 2020. ²³	398 pacientes que completaram sua internação na UTI por SARS-CoV-2 em 22 de abril de 2020. Dados coletados no registro RISC-19-ICU.	Analisar a progressão da COVID-19 nos primeiros 7 dias em UTI e os fatores prognósticos de mortalidade nos pacientes.	Demonstrou mortalidade moderada na UTI de 24%. Sugere que a creatinina, d-dímero, lactato, potássio e cardiopatia isquêmica são preditores de mortalidade nesses pacientes. 58 dos pacientes em ventilação mecânica evoluíram a óbito, predominância do sexo masculino e faixa etária de 70 a 81 anos.
Cao Y., Hiyoshi A., Montgomery S., Mundo, 2020. ²⁹	10.445.656 casos de COVID-19 confirmados e 511.130 óbitos de duzentos e nove países e territórios no mundo. Dados secundários do site <i>Our World in Data</i> .	Investigar a influência de fatores demográficos e socioeconômicos na taxa de letalidade da COVID-19 (CFR) globalmente.	A taxa média de mortalidade por COVID-19 dos países e territórios é de cerca de 2% a 3% em todo o mundo. Fatores de risco associado aos óbitos foram DCV e DM. AE: utilizaram a autocorrelação espacial (Índice de Moran), correlação de Pearson e regressão linear multivariada. Verificaram-se aglomerados espaciais de óbitos no Iêmen (Ásia), Oeste e Norte da Europa e América do Norte.
Kranjac AW; Karanjac D, Mundo,	4.098 óbitos por SARS-CoV-2 em 17 nações do mundo. Dados secundários extraídos do ECDC entre 13 de janeiro e 01 de novembro de 2020.	Examinar os fatores estruturais, sociodemográficos e ambientais das estimativas TM em 17 nações afetadas pela pandemia de COVID-19.	A taxa de letalidade de COVID-19 foi maior em países europeus e norteamericanos que a observada na Ásia. EUA e o Reino Unido tiveram alta mortalidade (7,84%) em relação ao Japão e Cingapura (1,54%). Obesidade, DM e idade têm associação positiva com TM. Poluição do ar ambiente foi um fator de risco para maiores taxas de letalidade por COVID-19.

2021. ³¹			
Middya AI; Roy S; Índia, 2021. ³³	156.742 óbitos cumulativos relacionadas à COVID-19 até 24 de fevereiro 2021. Dados obtidos em site de domínio público: https://covidindia.org.br .	Explorar o potencial socioeconômico, demográfico e fatores ambientais determinantes para mortes de COVID-19.	Maior número de mortes por COVID-19 situou-se principalmente na parte ocidental da Índia. Fatores associados foram nível socioeconômico e idade maior que 50 anos. AE: empregaram os modelos OLS (<i>ordinary least square</i>) e GWR (<i>geographically-weighted regression</i>) e correlação espacial (Índice de Moran) para verificar associações dos óbitos. Foram identificados aglomerados significativos de óbitos pela doença no estado de Bengala Ocidental.
Castro et al., Brasil, 2021. ³⁴	5.082.637 casos confirmados e 150.198 óbitos no período de 23 de fevereiro de 2020 a 10 de outubro de 2020. Dados secundários das secretárias estaduais de saúde.	Compreender, medir e comparar o padrão de disseminação de casos e óbitos de COVID-19 no Brasil em finas escalas espaciais e temporais.	O primeiro aglomerado de mortes por COVID-19 foi maio de 2020 em Recife. Após isso, surgiram cinco outros até junho de 2020. Os aglomerados foram em torno de Fortaleza, Rio de Janeiro, Amazonas, Pará e Amapá. Em janeiro de 2021, Manaus (a capital do Amazonas) teve um aglomerado com significativos casos e óbitos, com colapso da rede hospitalar e taxas de óbitos 39,8% maiores que em 2020. AE: empregou técnicas de varredura espaço-temporal e correlação espacial (Índice de Moran), apresentando os mapas temáticos com aglomerados de casos e óbitos nos estados brasileiros por semanas epidemiológicas.
Mallipattu et al., EUA (New York), 2020. ²⁴	1.325 pacientes com COVID-19, internados entre 2 de março e 11 de maio de 2020. Os dados foram extraídos de prontuário eletrônico dos pacientes do <i>Renaissance School of Medicine da Stony Brook University</i> .	Identificar preditores de tempo de permanência e morte em pacientes hospitalizados com COVID-19.	Idade média de 62 anos, maioria era do sexo masculino (57%) com histórico de HAS (60%), obesidade (41%) e DM (42%). AE: LASSO. A distribuição geoespacial das residências dos pacientes em relação à densidade populacional foi mapeada por regiões dos EUA, e a análise mostrou que as residências geográficas de pacientes hospitalizados com COVID-19 foram associadas a maior habitação populacional ou estiveram localizadas em regiões com aglomerados.
Mikami T et al., EUA, 2021. ¹²	6.493 pacientes com COVID-19 entre 13 de março e 17 de abril de 2020. Dados secundários extraídos dos prontuários médicos do <i>Mount Sinai Health System</i> .	Descrever as características clínicas e os fatores de risco associados à mortalidade em uma grande população de pacientes nos EUA.	858 pacientes faleceram (13,2%), dos quais 52 estavam em regime ambulatorial, e 806, hospitalizados. Verificou-se risco aumentado de mortalidade intra-hospitalar acima de 50 anos, sexo masculino, hipotensão, taquipneia, hipóxia, função renal prejudicada, D-dímero elevado e troponina elevada. Asiáticos apresentaram maior TM que outras etnias.
Rosenthal, et al., EUA, 2020. ³⁸	64.781 pacientes com COVID-19 tratados em 592 hospitais dos EUA entre 01 de abril e 31 de maio de 2020. Dados extraídos do banco <i>Premier Healthcare database</i> .	Caracterizar os pacientes com COVID-19 em hospitais dos EUA e examinar os fatores de risco associados à mortalidade intra-hospitalar.	A TM intra-hospitalar foi de 20,3%. Uso de hidroxicloroquina e azitromicina foi associado a maior chance de mortalidade. Complicações agudas comuns incluíram insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e sepse.
Grasselli et al., Itália,	3.988 indivíduos com COVID-19 em UTI. Dados coletados em prontuários do Centro	Avaliar os fatores de risco associados à mortalidade entre	60,5% dos pacientes portavam pelo menos uma comorbidade. Na admissão na UTI, 2.929 pacientes precisaram de ventilação mecânica invasiva (IMV). Alguns

2020. ²⁶	Coordenador Ca Granda da COVID-19 entre 20 de fevereiro e 22 de abril de 2020.	pacientes com COVID-19 em UTI na Lombardia, Itália.	fatores independentes associados à TM incluíram idade avançada (média de 63 anos), sexo masculino, histórico de DPOC, DM tipo 2 e hipercolesterolemia.
Berenguer et al., Espanha, 2020. ²¹	4.035 pacientes com COVID-19, internados em 127 centros espanhóis. Dados extraídos dos prontuários eletrônicos até 17 de março de 2020.	Analisar as características e preditores de óbito em pacientes hospitalizados com COVID-19 na Espanha.	Mortalidade alta nos pacientes em idade ≥ 80 , que apresentaram três ou mais comorbidades (47,7%) e nos internados na UTI (42,4%). Alguns fatores independentemente associados a mortalidade foram HAS, DCV, DM, obesidade e câncer ativo. Sexo masculino correspondeu a 68% dos óbitos.
Harris R, Inglaterra (Londres), 2021. ³⁶	20.283 óbitos por COVID-19 no período de 01 de março a 17 de abril. Dados secundários coletados do Escritório Nacional de Estatísticas (ONS).	Explorar correlações de mortes de COVID-19 a nível de bairro em Londres na Inglaterra.	A mortalidade foi associada a grupos étnicos asiáticos, negros, desvantagem socioeconômica e famílias numerosas. AE: regressão espacial de Poisson e correlação espacial de Spearman. Bairros com maior mortalidade foram Faling, Merton e Croydon.
Kathe NJ, Wani RJ, EUA, 2021. ³⁰	Casos confirmados cumulativos (11.025.775) e óbitos (199.170) por COVID-19 em 3.011 cidades dos EUA. Dados extraído do repositório do <i>The New York Times</i> em 27 de fevereiro de 2021.	Avaliar os fatores ecológicos e atendimento clínico associado à taxa de letalidade da COVID-19 nos Estados Unidos.	DM, idade de 65 anos ou mais, razão de desigualdade de renda, questões sociais se associaram positivamente em algumas cidades dos EUA a maior mortalidade. AE: usaram o modelo de regressão espacial de Durbin e Índice de Moran, e verificaram aglomerados de alta mortalidade por COVID-19 nos condados fronteiriços da área de Phoenix no Arizona.
Sousa, GJB et al. Brasil, 2020. ³²	2.070 casos e 131 óbitos de pessoas com COVID-19. Dados secundários obtidos do IntegraSUS até 14 de abril de 2020.	Identificar os fatores de risco associados à mortalidade e sobrevida por COVID-19 em um estado do Nordeste brasileiro.	Morreram 6,3% dos indivíduos. Variáveis que potencializaram a TM foram idosos, DCV, DM, doenças neurológicas e pneumopatias. A diferença entre os sexos foi pouco significativa, mas o masculino teve maior óbito (risco relativo de 1,1 enquanto no feminino, 1,0).
Contreras-Manzano, et al., México, 2020. ³⁵	175.148 casos com 20.773 óbitos por COVID-19. Dados secundários extraídos da Direção Geral de Epidemiologia do Ministério da Saúde mexicano em 20 de junho de 2020.	Analisar os fatores a nível municipal associados a uma alta TM da COVID-19 no México.	A nível municipal, influenciou a mortalidade a prevalência de DM, obesidade, densidade populacional e outros. Em 82 municípios, a TM foi mais alta que o esperado, com 13,8 óbitos/100.000 hab. AE: usou o modelo de regressão de Poisson para avaliar desfecho binário de óbito por COVID-19, e nas variáveis independentes, analisou outras características e comorbidades.
Alamdari NM et al, Irã, 2020. ¹⁸	Incluiu 459 internações por COVID-19, com 63 óbitos. Dados extraídos de formulários validados a partir dos prontuários eletrônicos de saúde entre 30 de janeiro e 5 de abril de 2020.	Determinar os fatores prognósticos associados à mortalidade de COVID-19 em pacientes internados em um hospital no Teerã, Irã.	Idade mais avançada, maior IMC, presença de linfopenia, hipomagnesemia e creatinina elevada na admissão têm maior risco de mortalidade. Predominância de pacientes do sexo masculino nas internações, 69,7%, e nos óbitos, 77,8%. A taxa de letalidade foi maior nos pacientes com as comorbidades de DM, malignidade, DRC e obesidade.
Souris, Gonzales, França, 2020. ³⁷	94.238 hospitalizações com 16.380 óbitos por COVID-19. Dados secundários retirados no site <i>Santé Publique France</i> entre 19 de março e 8 de maio de 2020.	Analisar a eficácia do sistema de saúde da França frente à COVID-19 e discutir diferenças das taxas de letalidade da França com outros países.	A taxa de letalidade hospitalar no período foi de 0,174. AE: correlação espacial (Índice de Moran) a nível distrital mostrou não haver correlação entre a capacidade hospitalar (número de leitos por 100.000/hab.) e a taxa de letalidade padronizada de COVID-19 na França. Altas taxas de letalidade afetam os distritos rurais com baixa densidade populacional.

Yu C et al., China, 2020. ²⁸	1.464 pacientes internados por COVID-19 com 212 óbitos. Dados extraídos de prontuários eletrônicos entre 14 de janeiro e 28 de fevereiro de 2020.	Examinar os fatores de risco para mortalidade de COVID-19 e estabelecer modelo de previsão de risco de mortalidade.	Idade mais avançada, sexo masculino, hipertensão, história de DM, linfopenia e aumento da procalcitonina na admissão foram as variáveis associadas à mortalidade aumentada.
Luo Y; Yan J; Clure S; EUA, 2021. ¹	Todos os óbitos diários por COVID-19 de 3.108 condados dos EUA, entre 22 de janeiro e 26 de junho de 2020. Dados coletados no site da USA FACTS e do <i>US Census Bureau</i> .	Explorar a variação nas relações não lineares entre múltiplos fatores de risco e a TM COVID-19 em diferentes locais.	Os fatores de risco relacionados aos níveis socioeconômicos foram os que mais se correlacionaram com mortalidade da COVID-19. Outros aspectos com destaque foram deslocar-se caminhando para o trabalho, ambiente, estado de saúde e o clima. AE: GW-RF foi usada para estimar a relação não linear entre a TM COVID-19 e os fatores de risco associados.
Surendra H et al., Indonésia, 2021. ²⁷	4.265 pacientes com COVID-19, hospitalizados entre 02 de março e 31 de julho de 2020, em 55 hospitais. Dados coletados dos prontuários extraídos pelo instrumento de investigação epidemiológica.	Avaliar características clínicas e os fatores associados à mortalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19 em Jacarta, Indonésia.	Associaram-se a maiores TM por COVID-19 a idade, sexo masculino, pré-existência de hipertensão, DM ou DRC e admissão imediata na UTI ou intubação. Em todas as idades, o risco de morte foi maior para pacientes com mais de uma comorbidade.
Najera H; Ortega-Avila Ag, México, 2020. ²⁵	515.090 casos com 55.963 óbitos por COVID-19. Dados secundários extraídos da direção geral dos dados da epidemiologia do Governo do México até o dia 15 de agosto de 2020.	Analisar como os efeitos de interação de doenças não transmissíveis afetam o risco de mortalidade de pacientes com COVID-19 e estimar a variação de risco entre as instituições com perfis distintos de comorbidade.	O sexo masculino, indígenas (falantes da língua indígena) e maior idade tiveram maior probabilidade de morrer. Aqueles com DM, obesidade, DRC, hipertensão e uso de imunossuppressores, apresentaram maior risco de morte. As DCV não estiveram associadas à maior mortalidade. A interação da DM com outras comorbidades como DRC e hipertensão duplica o risco de mortalidade por COVID-19.
Alshogran OY et al, Mundo, 2021. ¹⁹	Casos confirmados e óbitos por COVID-19 em 113 países que tinham mais de 100 casos positivos até o dia 13 de abril de 2020. Dados secundários coletados do centro de recursos coronavírus da Universidade Johns Hopkins.	Verificar a associação de fatores sociais, demográficos, doenças não transmissíveis e cuidados de saúde com óbitos por COVID-19 no mundo todo.	A taxa de letalidade da COVID-19 varia entre os países de $4,2 \pm 3,8\%$, cerca de metade dos países tiveram TM > 3,2%. Não encontrou associação positiva significativa a nível de país entre as comorbidades hipertensão e DM com os óbitos. AE: regressão logística multivariada e correlação de Spearman. As análises mostraram que a proporção de pessoas com mais de 60 anos foi positivamente correlacionada com casos fatais.

Fonte: autoria própria.

Legenda: AE= análise espacial; DM= diabetes mellitus; DCV = doenças cardiovasculares; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC= doença renal crônica; HAS= hipertensão arterial sistêmica; TM= taxas de mortalidade; UTI= Unidade de Terapia Intensiva.

Identificou-se no contexto mundial que diversos fatores apareceram como potencializadores ou associados aos óbitos por COVID-19. Alguns desses fatores foram distintos ou tiveram diferenças significativas dependendo da região, do país ou do continente. Variáveis como idade avançada e sexo masculino estiveram associadas ao risco de óbitos pela doença em quase todos os estudos.

As taxas de letalidade por COVID-19 no mundo se apresentaram heterogêneas e variaram entre 2% e 4,2% dos acometidos pela doença.^{11,19,29} Entre os pacientes com agravamento do quadro e em internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), essas taxas foram bem mais expressivas e se modificaram de uma instituição de saúde para outra. Quanto às taxas de letalidade entre pacientes internados, verificou-se uma variação entre 20,3% e 21,7% nos EUA,^{12,38} 24% na Europa e 25% na África.^{22,23} Na Espanha e na Itália, essas taxas se mostraram mais elevadas, sendo respectivamente de 42,4% e 44,3%.^{21,26}

Notou-se que, em pacientes acompanhados ambulatorialmente, a letalidade foi de 13% no EUA,^{12,38} significativamente menor que nos pacientes em regime hospitalar. Essa discrepância entre as taxas pode ser justificada devido à idade. Os pacientes em acompanhamento ambulatorial eram em sua maioria mais jovens que os pacientes hospitalizados. Além disso, no grupo dos hospitalizados, havia pessoas mais propensas a ter doenças pré-existentes (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão, obesidade, DM), alterações dos sinais vitais¹² e quadros mais severos, como síndrome respiratória aguda grave, com a necessidade de uso de ventilação mecânica.^{23,38}

Especificamente quanto à idade, todos os estudos que avaliaram essa variável demonstraram a associação de maiores taxas de óbitos entre pacientes com a idade mais avançada. Um estudo que analisou diversos países verificou que 80% das mortes causadas pela COVID-19 ocorreram entre adultos com idade ≥ 65 anos.¹⁰ Outros estudos mostraram resultados semelhantes, evidenciando assim que pacientes idosos com 60 anos e mais apresentaram maior risco para o óbito.^{18-20,22-24,26,28,31}

A maior vulnerabilidade à COVID-19 nessa faixa etária pode estar associada ao enfraquecimento do sistema imune no combate às infecções,^{39,40} quando as funções das células T e B se tornam potencialmente mais defeituosas com produção elevada de citocinas do tipo 2, ocasionando assim uma deficiência no controle da replicação viral, o que possivelmente se relaciona ao pior prognóstico clínico nesse grupo etário.^{28,41}

O gênero foi outro fator que se associou a maior mortalidade por COVID-19, sendo o masculino mais prevalente.^{10,12,18,21,22,24-28,38} Na China, um estudo de corte retrospectivo

analisando fatores associados à mortalidade por COVID-19 demonstrou, através de análise de regressão logística multivariada, 2,75 mais chances de mortalidade em homens do que em mulheres.²⁸ Valor aproximado foi verificado em uma pesquisa realizada em uma unidade hospitalar no Irã, em que a razão de chances de mortalidade foi três vezes maior nos homens.¹⁸

Essa maior mortalidade nos homens pode ser analisada a partir de alguns fatores, como prevalência mais elevada de doenças pré-existentes nesse grupo (doenças coronarianas, pulmonares crônicas e DM), comportamentos de risco mais frequentes como tabagismo e hábitos etílicos, exposição laboral e diferenças sexuais, genéticas e hormonais.⁴² Além disso, as mulheres geralmente produzem uma resposta imune mais eficaz e adaptativa aos vírus, o que favorece a uma evolução menos grave da COVID-19.⁴³

No que se refere às manifestações clínicas dos pacientes que evoluíram a óbito, as mais frequentes foram dispneia, febre, tosse,^{22,28} síndrome respiratória aguda grave e consequente necessidade de suporte de ventilação mecânica.^{18,23,26} Isso se justifica devido a doença afetar predominante o sistema respiratório, ocasionando infecção de vias aéreas superiores e/ou inferiores.^{44,45}

Dentre as comorbidades associadas aos óbitos por COVID-19, destacaram-se as doenças cardiovasculares (DCV) e DM.^{18,20,23,29-31} Os pacientes com DCV apresentam níveis séricos aumentados da enzima conversora de angiotensina 2, na qual se liga à proteína Spike do SARS-CoV-2, podendo contribuir para as manifestações mais graves.⁴⁶ Nos diabéticos, a maior concentração de glicose em monócitos pode resultar em maior replicação viral e produção de citocinas pró-inflamatórias, por isso apresentam resposta hiper inflamatória tardia e diminuição na imunidade adaptativa.⁴⁷ Em outros estudos, evidenciaram-se ainda outras condições de saúde associadas aos óbitos, sendo elas as doenças neurológicas,^{20,32} respiratórias, renais^{12,27,38} e a obesidade.^{20,21,31,35}

Além dos fatores biológicos e clínicos, outros fatores que influenciaram a mortalidade por COVID-19 foram os socioeconômicos, ambientais e a distribuição espacial da doença na área de moradia. Investigação conduzida em 209 países pelo mundo,²⁹ na qual foram utilizadas técnicas de análises espaciais, como Índices de Moran global e local, além da regressão logística multivariada, identificou a associação de fatores econômicos e densidade populacional relacionados à mortalidade pela doença, estabelecendo que as taxas de mortalidade estiveram associadas com baixo nível econômico e maior densidade populacional em países de baixa e média renda. Dados esses que corroboram com um estudo realizado nos Estados Unidos, onde verificou-se que a desigualdade de renda e as precárias condições habitacionais foram influenciadoras do incremento das taxas de mortalidade pela doença.³⁰

Ainda nessa perspectiva, em uma pesquisa que abrangeu países dos continentes americano, europeu e asiático, os pesquisadores relataram que o nível socioeconômico pode afetar a mortalidade por COVID-19, pois, à medida que aumenta a quantidade dos casos graves e ocorre a sobrecarga do sistema público de saúde, pacientes que necessitam de cuidados intensivos podem não conseguir atendimento e não possuem financeiramente recursos para prover outra fonte de cuidado.¹¹

Fatores de risco socioeconômicos e demográficos, percurso de ir ao trabalho caminhando, meio ambiente, estado de saúde e fatores relacionados ao clima nos Estados Unidos estiveram associados com a taxa de mortalidade por COVID-19. Destaca-se, ainda, que a concentração de benzeno no ar demonstrou correlação elevada com morte por COVID-19, aparecendo como principal fator de risco em 24% dos municípios analisados neste estudo.¹

Esses achados possivelmente estão relacionados ao fato de o SARS-CoV-2 se propagar pelo ar; assim, ir ao trabalho caminhando diminui o distanciamento social, o que aumenta o risco de infecção e disseminação. Quanto à influência da concentração de benzeno no aumento da mortalidade, ocorre devido às possíveis ligações de partículas suspensas que se espalham no ar, portanto, um ar com mais partículas de poluentes é mais favorável na propagação viral.¹

Tratando-se da distribuição espacial dos óbitos por COVID-19 em âmbito mundial, até 02 de julho de 2020, verificou-se que a maior concentração dos óbitos ocorreu no Iêmen (27%), Oeste e Norte da Europa (14% – 19%) e América do Norte (9% – 12%). Ao empregar a análise de Moran, encontrou-se relação de dependência espacial estatisticamente significativa em torno dos países/territórios com alta letalidade pela doença; desse modo, as áreas consideradas de maior risco espacial foram a América do Norte e a Europa ocidental.²⁹

Estudo que investigou a associação de múltiplos fatores, incluindo demográficos, sociais, econômicos, de cuidados de saúde, saúde infantil e doenças não transmissíveis com a letalidade pela COVID-19 em todo mundo, empregou a regressão logística multivariada e a correlação de Spearman, revelou que, em abril de 2020, os três países com maiores taxas de mortalidade pela doença foram Zimbabué, com taxa de 21,4% (África), Argélia com taxa de 17,6% (África) e Itália, com taxa de 15,6% (Europa).¹⁹ Ademais, observou-se ainda que a cobertura de imunização da vacina contra poliomielite esteve relacionada a uma menor mortalidade por COVID-19.

Investigação realizada na Índia por meio da utilização de técnicas de GWR demonstrou que a distribuição geográfica dos óbitos relatados por COVID-19 não ocorreu aleatoriamente e esteve relacionada a fatores subjacentes, incluindo demografia, variações socioeconômicas e ambientais relacionadas à poluição entre diferentes territórios, com destaque para regiões com

maiores taxas de mortalidade atreladas à poluição ambiental por partículas de PM_{2.5} no leste do país.³³

Destaca-se, ainda, que, por meio da análise espacial de varredura, foram detectados importantes aglomerados de alto risco relativo estatisticamente significantes para ocorrência de óbitos, e foram indicados locais prioritários para intervenções de saúde por parte da gestão e dos serviços e sistemas de saúde, sendo eles a cidade de Manaus, no estado do Amazonas (Brasil)³⁴, e nos estados de Oaxaca, Yucatán e Sonora (México).³⁵ Essa técnica tem sido rotineiramente utilizada em diversos estudos ecológicos realizados pelo mundo que tratam de doenças transmissíveis, por permitir a identificação dos aglomerados, sejam de baixo ou alto risco relativo, de um determinado evento no espaço e no espaço, calculando raios em que valores maximizam a função de verossimilhança relacionada à quantidade total de casos observados.⁴⁹

Outros aglomerados significativos para mortalidade foram apontados por meio da análise espacial do Índices de Moran global e local em condados fronteiriços da área de Phoenix, no Arizona (EUA),³⁰ estado de Bengala Ocidental (Índia).³³ Aglomerados com valores de alta letalidade foram encontrados em regiões de alta morbidade, especialmente no estado de Grand-Est (França).³⁷

Destaca-se que os métodos de Moran global e local incorporam informações sobre o significado dos padrões espaciais e identificam a autocorrelação espacial entre as unidades de análise ecológicas.⁵⁰ No caso dos estudos desta revisão que os utilizaram, foi possível identificar e visualizar, por meio do *LISA Maps*, áreas com maior a mortalidade e letalidade por COVID-19, consideradas como áreas prioritárias para intervenções direcionadas ao monitoramento da doença. Esse índice fornece um valor único como mensuração da associação espacial para todo o conjunto de dados. Tal medida geral da associação espacial existente no conjunto dos dados varia de -1 a +1, nos quais valores próximos de zero estão relacionados à inexistência de autocorrelação espacial considerando os valores dos objetos e de seus vizinhos. Valores próximos de 1 indicam autocorrelação positiva, e valores negativos indicam autocorrelação negativa.⁵⁰

Dessa forma, o uso da geografia em saúde por meio de técnicas de análises espaciais em doenças é substancial, por mostrar padrões geográficos, detectar aglomerados espaciais ou espaço-temporais de doenças e verificar sua significância, apontando quais as correlações espaciais ocorrem nas áreas estudadas, bem como para confeccionar mapas que possibilitem visualizar a mortalidade das doenças. Assim, em relação à COVID-19, em que a disseminação

espacial constitui fator importante, ela auxilia na vigilância e controle, por apontar áreas prioritárias para intervenções de saúde e socioespaciais necessárias.²⁹

Dentre as limitações identificadas nos estudos analisados, destaca-se inicialmente o fato de terem sido realizados a partir de dados secundários (coletas em bancos de dados, sites de domínio público ou prontuários eletrônicos dos pacientes). Desse modo, destaca-se a possibilidade de subnotificação de casos, óbitos e comorbidades pré-existentes, o que interfere na determinação fidedigna dos indicadores de morbimortalidade da doença, além de dificultar a verificação de outras variáveis de contexto clínico e epidemiológico associados aos óbitos pela doença. Outra limitação citada nos estudos sobre a distribuição espacial dos óbitos foi a chamada falácia ecológica, sendo enfatizado que tais achados não devem ter seus resultados reproduzidos a nível individual, por se tratarem de estudos de populações com interpretação a nível grupal das regiões analisadas.⁴⁸

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram como alguns fatores de risco e a distribuição geográfica afetaram a mortalidade por COVID-19 no mundo. Condições clínicas, sociais e epidemiológicas são pontos cruciais no desfecho da doença. Variáveis, como idade maior que 60 anos, gênero masculino e presença de comorbidades decorrentes de complicações cardiovasculares e DM, associaram-se predominantemente aos óbitos por COVID-19 e foram elencadas como principais fatores de risco.

Quanto à distribuição espacial dos óbitos, observou-se distribuição heterogênea nos distintos cenários investigados. A utilização de diferentes técnicas de análises colaborou para identificação de áreas geográficas com maior densidade populacional, menor renda, menor presença de esgotamento sanitário, maior poluição ambiental e menor capacidade hospitalar, associadas ao aumento da mortalidade.

Esses dados apontam disparidades nas condições de saúde, ambientais e socioeconômicas que existem em diferentes partes do mundo. A partir disso, emerge a necessidade de intervir sobre os fatores de risco identificados e investigar por meio de estudos adicionais outros fatores associados ao óbito em pacientes infectados, bem como conhecer a distribuição espacial da doença em territórios vulneráveis, de modo a contribuir para o enfrentamento da pandemia e para elaboração de estratégias e políticas de saúde que minimizem a mortalidade por COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (*Finance Code* 001) e Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) (Processo COVID-19 00812/20).

REFERÊNCIAS

1. Luo Y, Yan J, McClure S. Distribution of the environmental and socioeconomic risk factors on COVID-19 death rate across continental USA: a spatial nonlinear analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(6):6587-6599. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10962-2>
2. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W *et al*. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), SARS-CoV-2 e a fisiopatologia da doença coronavírus 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020; 251(3): 228-248. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fpath.5471>
3. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Sequelas respiratórias e neurológicas de longo prazo de COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020; (26): e928996. <https://doi.org/10.12659/msm.928996>
4. World Health Organization – WHO. Coronavirus (COVID-19). 2021. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwwsmLBhACEiwANqtXMmrZcl2aKpHEIX9an_qHYT41RpyIFKPZhMMYPgBwHStMc-DlwreaxoC-e8QAvD_BwE
5. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
6. Boban M. Atualização da nova doença coronavírus (COVID-19) sobre epidemiologia, patogenicidade, curso clínico e tratamentos. *Jornal internacional de prática clínica*. 2021; (75): 1-7. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13868>
7. Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico Especial nº 86. Doença pelo coronavírus COVID 19. Semana Epidemiológica 42 (17 a 23/10) de 2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/outubro/29/boletim_epidemiologico_covid_86-final_29out.pdf
8. Silva EA, Caetano, JM, Teixeira SHO. A distribuição desigual da COVID-19 no espaço intra-urbano. I Seminário Nacional-Urbanismo, Tempo e Espaço. *Revista Políticas Públicas e Cidades*. 2020;(1):1 <https://rppc.emnuvens.com.br/urbanismo/article/view/457/323>.
9. Guan W, Ni Z, Hu Y *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New england Journal of Medicine*. 2020;(382):1708-1720. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>
10. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP *et al*. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;(166):108293-108297. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108293>

11. Sorci G, Faivre B, Morand S. Explicando a variação entre os países na taxa de letalidade do COVID-19. *Relatórios Científicos*. 2020;10(1):18909. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75848-2>
12. Mikami T, Miyashita H, Yamada T et al. Risk factors for mortality in patients 22 with COVID-19 in new york city. *J Gen Intern Med*. 2020;36(1):17-26. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z>
13. Kang D, Choi H, Hunkim J et al. Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;(1):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.076>
14. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto & Contexto – Enfermagem*. 2019;(28): e20170204. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
15. Joanna Briggs Institute. *Manual: Methodology for JBI Scoping Reviews*. Edição suplementar. Austrália, 2015. <https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z et al. Rayyan -a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;(5):210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
17. Page MJ, Mckenzie JE, Bossuyt PM et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Systematic Reviews*. 2021;(372):71. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
18. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS et al. Risk factors for mortality among hospitalized PATIENTS COVID-19 in an important reference center in the Irã. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2020;252(1):73-84. <https://doi.org/10.1620/tjem.252.73>.
19. Alshogran OY, Altawalbeh SM, Al-Azzam SI, et al. Predictors of COVID-19 case fatality rate: Um estudo ecológico. *Ann Med Surg*. 2021;(65):102319. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102319>
20. Baqui P, Bica I, Marra V et al. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1018-e1026. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0)
21. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(11):1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.024>
22. Donamou J, Touré A, Camara AY et al. Fatores preditivos de mortalidade em pacientes com COVID-19 na Guiné: análise dos primeiros 140 casos admitidos em unidade de terapia intensiva. *The Pan African medical journal*. 2021;(38):205. <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/205/full/>
23. Garcia WPD, Fumeaux T, Guerci P, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of

the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020;(25):100449. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100449>

24. Mallipattu SK, Jawa R, Moffitt R et al. Geospatial Distribution and Predictors of Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19: A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(10):ofaa436. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa436>

25. Najera H, Ortega-Avila AG. Health and Institutional Risk Factors of COVID-19 Mortality in Mexico, 2020. *Am J Prev Med*. 2021;60(4):471-477. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.10.015>

26. Grasselli G, Greco M, Zanella A et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*. 2020;180(10):1345-1355. <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2020.3539>

27. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;(9):100-108. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100108>

28. Yu C, Lei Q, Li W *et al*. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med*. 2020;59(2):168-175. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.05.002>

29. Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S. COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data. *BMJ Open*. 2020;10(11):e043560. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043560>

30. Kathe NJ, Wani RJ. Determinants of COVID-19 Case Fatality Rate in the United States: Spatial Analysis Over One Year of the Pandemic. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(1):51-62. <https://doi.org/10.36469/jheor.2021.22978>

31. Kranjac WA, Kranjac D. Decomposing Differences in Coronavirus-related Case-Fatality Rates em Dezessete Nações. *Patógenos e Saúde Global*. 2021;115(2):100-107. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1868824>

32. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF *et al*. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;(148):e123. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001405>

33. Middy AI, Roy S. Geographically varying relationships of COVID-19 mortality with different factors in India. *Scientific reports*. 2021;11(1):7890. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86987-5>

34. Castro MC; KIM S; Barberia L *et al*. Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. *Science*. 2021;(372):821-826. <https://doi.org/10.1126/science.abh1558>

35. Contreras-Manzano A, Guerrero-López CM, Aguerrebere M *et al*. Municipality-Level Predictors of COVID-19 Mortality in Mexico: A cautionary Tale. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;(1):1-9. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.485>

36. Harris R. Exploring the neighbourhood-level correlates of COVID-19 deaths in London using a difference across spatial boundaries method. *Health Place*. 2020;(66):102446. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2020.102446>
37. Souris M, Gonzalez JP. COVID-19: Spatial analysis of hospital case-fatality rate in France. *Plos One*. 2020;15(12):e0243606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243606>.
38. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J *et al*. Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2029058. <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>
39. Granda EC, Cunha SGS, Silva MF *et al*. COVID-19 em idosos: por que eles são mais vulneráveis ao novo coronavírus?. *Brazilian Journal of Development*. 2021;(7):42572-42581. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-630>
40. 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 Internal Medicine*. 2020;(180):934-943. <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2020.0994>
41. Zhou F, Yu T, Du R *et al*. Clinical course and risk factors for mortality in adult patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet*. 2020;(395):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
42. Sharma A, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected?. *JACC: Case Reports*. 2020;(2):1407-1410. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jaccas.2020.04.027>
43. Gadi N, Wu S, Spihlman AP *et al*. What's sex got to do with COVID-19? Gender-based differences in the host immune response to coronaviruses. *Front Immunol*. 2020;(11):2147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02147>
44. Borges PKO *et al*. SARS-COV-2 & COVID-19: o vírus, seus aspectos patológicos e suas manifestações respiratórias e extrapulmonares Ponta Grossa: UEPG/PROEX, 2020. <https://www2.uepg.br/proex/wp-content/uploads/sites/8/2020/07/Aspectos-patol%C3%B3gicos06-07.pdf>
45. Han Y, Duan X, Yang L *et al*. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature*. 2021;(589):270-275. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2901-9>
46. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI *et al*. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;114(5):805-816. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
47. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;(318):736-741. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
48. Rouquayrol MZ, Silva MG. *Rouquayrol Epidemiologia & Saúde*. 8. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2018.

49. Lucena SEF, Moraes RM. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, PB. Boletim de Ciências Geodésicas. Curitiba. 2012;(18):605-623. <https://doi.org/10.1590/S1982-21702012000400006>

50. Pereira VHC, Rocha GC, Diniz MTM et Marcos et al. Análise de dependência espacial da taxa de mortalidade por Covid-19 nos municípios brasileiros. Confins. 2021;(52):40509. <https://doi.org/10.4000/confins.40509>

Contribuições dos autores:

Rayanne Alves Oliveira, Marcelino Santos Neto, Adriana Gomes Nogueira Ferreira e Richard Pereira Dutra contribuíram para a concepção, delineamento do artigo, análise e redação do artigo;

Livia Maia Pascal, Marcelino Santos Neto, Janaína M. Bezerra e Ana Lúcia Fernandes Pereira contribuíram para o planejamento, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, delineamento do artigo e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.