

Título: Fatores associados à mortalidade por COVID-19 em municípios do estado de São Paulo: um estudo ecológico

Resumo: Diante da progressão catastrófica da COVID-19 no Brasil, sendo este um país extenso e heterogêneo, com cobertura de saúde, características étnicas, sociais e geográficas plurais, fazem-se necessárias abordagens que explorem os efeitos desses fatores, especialmente nos municípios do estado de São Paulo que possuem grande heterogeneidade nas taxas de mortalidade específica por COVID-19.

Este estudo objetivou explorar aspectos demográficos, geográficos, socioeconômicos e de assistência à saúde associados à mortalidade específica por COVID-19 nos municípios com mais de 30.000 habitantes do estado de São Paulo, no mesmo momento epidemiológico.

Estudo ecológico envolvendo municípios mais populosos do estado de São Paulo cujo principal desfecho foi a mortalidade específica por COVID-19 quando cada município atingiu um número de casos equivalente a 2,5% da população. Foram registrados dados demográficos, geográficos, sociais e de saúde dos municípios, os quais foram analisados pelo software IBM-SPSS-25v. Considerou-se significativo p-valor<0,05.

Houve grande variabilidade no comportamento das variáveis exploradas entre os municípios, resultando em um modelo que explica até 33,2% da variação da mortalidade específica. Densidade demográfica e índice de Gini foram as variáveis com maior peso no modelo e associaram-se positivamente à mortalidade, assim como a latitude. Houve associação negativa entre a mortalidade com IDH-Renda e IDH-Longevidade.

Elementos ligados ao hospedeiro, virulência do agente e determinantes sociais em saúde interagem para compor desfechos populacionais da COVID-19. A variação da mortalidade específica nos municípios mais populosos do estado de São Paulo foi influenciada por fatores demográficos, geográficos, econômicos e de desigualdade social.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Mortalidade; Estudos Ecológicos; Desigualdade em Saúde; Desigualdade Social; Índice de Desenvolvimento Humano.

Introdução: Diante da progressão catastrófica da COVID-19 no Brasil, fazem-se necessárias abordagens que explorem diferenças de incidência e mortalidade entre os

municípios, a fim de identificarem-se fatores associados a heterogeneidade do comportamento da doença, em uma perspectiva populacional.

Uma das principais características epidemiológicas da COVID-19 é a alta taxa de transmissibilidade ($R_0:2-4$). Entretanto, a existência de indivíduos assintomáticos transmissores, combinada com períodos de incubação variáveis (5–12 dias), e alta taxa de transmissão, dificultaram medidas básicas de isolamento e favoreceram sua rápida progressão para todos os países. A Organização Mundial de Saúde declarou COVID-19 como emergência de saúde pública internacional em 30 de janeiro, e como pandemia em 11 de março/2020.¹

No final de junho/2021, já eram registrados cerca de 180 milhões de casos e quase 4 milhões de mortes, mundialmente. Entretanto, falhas na cobertura de testagem, negligência de casos assintomáticos, negacionismo, falha do registro de casos e óbitos, e insuficiente sensibilidade dos testes diagnósticos (cerca de 70%), levantam a hipótese de que esses números sejam subestimados, especialmente, em regiões de maior vulnerabilidade social.

A história natural do COVID-19 implica na necessidade de hospitalização em uma fração cerca de 10–20% dos infectados, cuja letalidade varia entre 3–4% dos casos. Há, porém, grande variabilidade no perfil epidemiológico dos pacientes que evoluem para casos graves. Homens, idosos, obesos, portadores de comorbidades (p.ex. diabetes, hipertensão, cardiopatia), e neuropatas foram os principais fatores de risco ligados ao hospedeiro, identificados em todas as séries epidemiológicas internacionais.¹

Ainda, elementos ligados ao agente, como variantes mais contagiosas (p.ex. cepas alfa B.1.1.7, beta B.1.351, delta B.1.617.1/2/3 e gama P.1), foram associadas a maiores índices de infecção e mortalidade, principalmente pela sobrecarga no sistema de saúde.

Em todos os continentes, os maiores índices de infecção e mortalidade entre pretos, indígenas, e indivíduos de baixa renda alertou para que determinantes sociais em saúde, que constituem fatores socioeconômicos, culturais e comportamentais, influenciem desfechos do COVID-19.²

Um estudo ecológico que analisou a incidência e mortalidade por COVID-19 das unidades federativas brasileiras identificou associação entre desigualdade social e fatores econômicos com os desfechos da doença.³ Entretanto, o Brasil é um país extenso e

heterogêneo, com cobertura de saúde, características étnicas, geográficas, e sociais bastante regionalizadas. Além disso, a pandemia atingiu os municípios em momentos diferentes, o que justifica um estudo pormenorizado do efeito desses fatores, em nível municipal, dentro de uma unidade federativa com adequado sistema de registro de casos, ponderando a dimensão municipal da epidemia.

Este estudo objetivou explorar aspectos demográficos, geográficos, socioeconômicos e de assistência à saúde associados à mortalidade por COVID-19 nos municípios mais populosos do estado de São Paulo, no mesmo momento epidemiológico.

Metodologia: Foi conduzido um estudo ecológico envolvendo municípios do estado de São Paulo com população maior que 30.000 habitantes, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2020.

O principal desfecho do estudo foi a mortalidade específica por COVID-19, divulgada pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (Seade) (<http://https://www.seade.gov.br/coronavirus/>), quando cada município atingira um número de casos equivalente a 2,5% de sua população.

Foram registrados dados demográficos (densidade demográfica, porcentagem de população urbana), geográficos (temperatura média, altitude, latitude e distância da capital), sociais (IDH renda, IDH longevidade, IDH educação, Índice de Gini) e de saúde dos municípios (número de leitos, estabelecimentos de saúde).

A associação entre a mortalidade e as variáveis independentes foi explorada por modelo linear generalizado, com função de ligação identidade, distribuição de probabilidade gama e matriz de covariância robusta. Colinearidade foi avaliada pelo indicador de Durbin-Watson, e a adequação do modelo foi confirmada pela normalidade dos resíduos. A dimensão do efeito foi estimada pelos coeficientes β bruto e padronizado (β_{SE}).

Os dados foram analisados no software IBM SPSS 25v. Considerou-se significativo p-valor <0,05.

Aspectos éticos e legais: Por se tratar de um estudo do tipo ecológico, todos os dados utilizados foram secundários, sem identificação pessoal e de domínio público, o que,

conforme a Resolução nº 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde, dispensa a necessidade prévia de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Resultados: Um total de 203 municípios (33,5% do estado) com população maior que 30.000 habitantes, e que reúnem 93,1% da população do estado, foram incluídos na análise.

Os municípios atingiram a taxa de 2,5% de casos relativos as suas populações totais em tempos epidemiológicos que variaram de 131 até 589 dias desde o primeiro caso estadual, notificado em 26 de fevereiro/2020. No estado de São Paulo, o tempo desde o primeiro caso até 2,5% da população foi de 252 dias.

Quando a pandemia atingiu 2,5% da população de cada município, a mortalidade média (desvio-padrão) por COVID-19 foi de 7,07 (2,86) por 10.000 habitantes, variando entre 1,00 e 15,50 mortes por 10.000 habitantes. No estado de São Paulo como um todo, a mortalidade específica por COVID-19, (2,5% da população afetada), foi de 8,81 por 10.000 habitantes.

Os dados referentes às variáveis demográficas, geográficas, socioeconômicas e de assistência à saúde estão dispostas na tabela 1. Houve grande variabilidade no comportamento das variáveis exploradas entre os municípios, resultando em um modelo que explica até 33,2% da variação da mortalidade por COVID-19. Densidade demográfica e índice de Gini foram as variáveis com maior peso no modelo ($\beta_{SE}=0,52$ e $0,36$), e associaram-se positivamente à mortalidade, assim como a latitude. Houve associação negativa entre a mortalidade com IDH-Renda, e IDH-Longevidade.

A análise quanto à letalidade por COVID-19, empregando as mesmas covariáveis, trouxe resultados análogos. Da mesma forma, o modelo composto pelo IDH total, ao invés dos índices isolados, confirmou a associação com a mortalidade (dados não mostrados).

Discussão: Identificaram-se elementos demográficos, geográficos, e socioeconômicos que implicaram em até um terço da variação da mortalidade específica por COVID-19 nos municípios mais populosos de São Paulo.

Além da grande extensão territorial, o estado apresenta características econômicas, sociais, demográficas e geoclimáticas bastante diversas, o que favorece a

exploração desses fatores quanto à mortalidade por COVID-19. De fato, é relevante investigar elementos que expliquem a variação das mortalidades entre os municípios, já que, em um mesmo momento epidemiológico, variaram em até 15 vezes.

Até o dia 29 de junho de 2021, foram notificados, no estado, 3.719.586 casos e 126.937 óbitos, correspondendo, 20,16% dos casos totais e 24,69% do total de óbitos no Brasil. A mortalidade específica estadual, até essa data, é de 28,29 por 10 mil habitantes e a letalidade, 3,4%.

No estado de São Paulo, a pandemia iniciou-se na capital e progrediu para o interior por meio de dois padrões: difusão contígua e hierárquica. Na difusão contígua, a dispersão ocorre a partir da área metropolitana da capital para áreas urbanas adjacentes. Enquanto no padrão hierárquico, a disseminação acontece por longas distâncias através de grandes rodovias até cidades de relevância regional.⁴ Nosso estudo ratificou que os diferentes municípios atingiram dimensões da pandemia de forma não simultânea, por exemplo, os municípios de Santos, Cubatão e Paulínia atingiram um número de casos equivalente a 2,5% da população em menos de 140 dias do primeiro diagnóstico do estado, enquanto Mongaguá, Pitangueiras e Santa Bárbara do Oeste, levaram mais de 450 dias.

A densidade demográfica constituiu o fator ecológico mais associado à mortalidade pelo COVID-19. Áreas mais povoadas implicam em interações sociais mais intensas, atividades econômicas, transportes de massa, moradias verticais, e comunidades marginalizadas. Esses elementos favorecem a progressão de infecções respiratórias, como COVID-19. Da mesma forma, o isolamento dos grupos mais vulneráveis também se torna mais difícil nessas circunstâncias, justificando a maior mortalidade.⁵

A desigualdade social dos municípios, avaliada pelo índice de Gini, revelou-se outro fator importante. Nesse cenário, a pandemia impôs pressões às vulnerabilidades pré-existentes, relacionadas com má-condição socioeconômica, educacional e de saúde, além da presença de comorbidades que são maiores em grupos marginalizados, tornando-os mais susceptíveis ao contágio e a desfechos desfavoráveis. Somem-se a isso o menor acesso a serviços de saúde, habitações superlotadas, dificuldade de adesão às medidas preventivas de distanciamento social e insegurança laboral.⁶

Municípios com menores rendas *per capita*, medidos pelo IDH-Renda, apresentaram maiores mortalidades por COVID-19. A melhor condição financeira da

população como um todo maximiza a adesão aos cuidados individuais, resiliência ao isolamento social e todos os esforços coletivos que o contexto pandêmico exige.

A menor expectativa de vida ao nascer, medida pelo IDH-Longevidade, associou-se à maior mortalidade municipal, e reflete a atuação de diferentes elementos que atuam conjuntamente para tal. Melhor assistência à saúde, segurança alimentar, saneamento, segurança pública e bem-estar social contribuem para um aumento simultâneo da longevidade, e da capacidade (individual e coletiva) de reação diante das contingências impostas pela pandemia.

As maiores latitudes dos municípios associaram-se à maior mortalidade. Embora esse achado se repita em estudos de incidência e mortalidade por infecções respiratórias ao redor do mundo,⁷ seu significado é incerto quando ponderada uma variação geoespacial pequena como a contida no estado de São Paulo. Não se pode excluir a possibilidade de que haja confundimento pelo efeito das relações geográficas com estados vizinhos.

Vale ressaltar que os estudos ecológicos baseados em registros públicos sofrem imprecisões operacionais. Entretanto, são os desenhos adequados para avaliar políticas em saúde, e quando exposições e desfechos são intrinsecamente dependentes do coletivo.

Conclusão: Em conclusão, elementos ligados ao hospedeiro, virulência do agente e determinantes sociais em saúde interagem para compor desfechos populacionais no COVID-19. A variação da mortalidade específica nos municípios mais populosos do estado de São Paulo foi influenciada por fatores demográficos, geográficos, econômicos, e de desigualdade social.

Referências Bibliográficas:

1. Vieira JM, Ricardo OMP, Hannas CM, Kanadani TCM, Prata TDS, Kanadani FN. What do we know about COVID-19? A review article. Rev Assoc Med Bras (1992) 2020;66:534-40.
2. Mishra V, Seyedzenouzi G, Almohtadi A, et al. Health Inequalities During COVID-19 and Their Effects on Morbidity and Mortality. J Healthc Leadersh 2021;13:19-26.

3. Figueiredo AM, Figueiredo D, Gomes LB, et al. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. *Rev Bras Enferm* 2020;73:e20200673.
4. Fortaleza C, Guimaraes RB, de Almeida GB, Pronunciate M, Ferreira CP. Taking the inner route: spatial and demographic factors affecting vulnerability to COVID-19 among 604 cities from inner Sao Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect* 2020;148:e118.
5. Verma R, Yabe T, Ukkusuri SV. Spatiotemporal contact density explains the disparity of COVID-19 spread in urban neighborhoods. *Sci Rep* 2021;11:10952.
6. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health* 2020;74:964-8.
7. Burra P, Soto-Diaz K, Chalen I, Gonzalez-Ricon RJ, Istanto D, Caetano-Anolles G. Temperature and Latitude Correlate with SARS-CoV-2 Epidemiological Variables but not with Genomic Change Worldwide. *Evol Bioinform Online* 2021;17:1176934321989695.

Tabela 1. Descrição e associação com a mortalidade específica da COVID-19 (óbitos / 10 mil hab.), quanto às variáveis demográficas, geográficas, econômicas, de desigualdade social e ligadas à saúde dos municípios com mais de 30.000 habitantes do Estado de São Paulo, quando atingiram 2.5% da população acometida (n = 203).

Variáveis	Descritivo				Análise multivariada			
	Média	DP	Mínimo	Máximo	β	EP	β_{SE}	p-valor
Latitude (° Sul)	22,60	1,05	24,70	20,03	0,78	0,33	0,30	0,019
Índice de Gini (2010)	0,49	0,05	0,38	0,69	21,90	4,43	0,36	0,000
IDH-Renda (2010)	0,75	0,04	0,66	0,89	-30,24	7,80	-0,36	0,000
IDH-Longevidade (2010)	0,85	0,02	0,79	0,89	-19,45	9,70	-0,13	0,045
IDH-Educação (2010)	0,71	0,04	0,60	0,81	-1,88	6,26	0,01	0,764

Altitude (1000 m)	0,596	0,218	0,001	1,64	-1,13	1,04	-0,13	0,275
População Urbana (%)	82,61	8,61	31,37	96,64	0,03	0,02	0,12	0,135
Estabelecimentos de saúde / 10 ⁴ hab.	3,68	1,62	0,66	10,19	-0,08	0,12	-0,08	0,502
Leitos / 10 ⁴ hab.	22,30	26,57	0,00	245,09	0,01	0,01	0,04	0,380
Temperatura média anual (°C)	21,15	2,10	14,50	28,00	-0,06	0,09	-0,10	0,533
Distância da capital (1000 km)	0,21	0,16	0,00	0,65	-1,50	2,11	-0,14	0,478
Densidade demográfica (hab/km ²)	997,64	2264,79	15,70	1.4403,20	2,86*	0,47*	0,52	0,000

p (modelo) < 0,001; p (constante) < 0,001; R² (padronizado) = 33,2%; Durbin-Watson = 1.87. * transformação Log; DP: desvio-padrão; IDH: Índice de desenvolvimento humano; Dados em **negrito**: p-valor < 0,05 EP: erro-padrão; β_{SE} coeficiente beta padronizado.