

Modelagem logística e fatores de risco associados aos pacientes com COVID-19, Brasil

Logistic modeling and risk factors associated with COVID-19 patients, Brazil

Modelos logísticos y factores de riesgo asociados a los pacientes de COVID-19, Brasil

Recebido: 08/12/2020 | Revisado: 13/12/2020 | Aceito: 15/12/2020 | Publicado: 18/12/2020

Jucarlos Rufino de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3497-4263>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: jucarlos123@hotmail.com

Mickaelle Maria de Almeida Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-6184>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: mickaellealmeida1@gmail.com

Laura Alves Pacifico da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9302-0697>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: laps3@cin.ufpe.br

Ruben Vivaldi Silva Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1469-5918>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: rvsp1@de.ufpe.br

Leika Irabele Tenório de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5516-5887>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: leikatenorio10@gmail.com

Joelma Mayara da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2354-6068>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: jms.estat@gmail.com

Claudia Regina Oliveira de Paiva Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8984-5453>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: claudia@de.ufpe.br

Cristiane Rocha Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4955-8131>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: ita.chris@gmail.com

Moacyr Cunha Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3466-8143>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: moacyr.cunhafo@ufrpe.br

Resumo

Objetivo: Buscou-se por meio de um modelo de regressão logístico, traçar o perfil clínico dos indivíduos acometidos. **Métodos:** Utilizaram-se dados do número de casos confirmados da COVID-19, disponibilizados através da SEPLAG-PE, em parceria com a SES e a ATI, no período de 12 de março de 2020 a 13 de julho de 2020. **Resultados:** O grupo com maior frequência de óbitos pertence a faixa etária acima dos 50 anos, tornando-se estatisticamente significativa em relação a evolução da doença. Dentre os pacientes que foram a óbito, grande maioria apresentou diabetes, hipertensão e outras comorbidades, sendo estatisticamente significativas em relação à evolução do quadro clínico da COVID-19. **Conclusão:** Os resultados fornecem avaliações significativas para o entendimento de possíveis fatores de riscos ligados aos óbitos por COVID-19, tornando-se uma ferramenta útil nas tomadas de decisões para os profissionais da área de saúde.

Palavras-chave: COVID-19; Regressão; Comorbidades; Diagnóstico.

Abstract

Objective: Through a logistic regression model, the clinical profile of the affected individuals was drawn. **Methods:** We used data from the number of confirmed cases of COVID-19, available through SEPLAG-PE, in partnership with SES and ATI, from March 12, 2020 to July 13, 2020. **Results:** The group with the highest frequency of deaths belongs to the age group above 50 years, becoming statistically significant in relation to the evolution of the disease. Among the patients who died, the majority presented diabetes, hypertension and other comorbidities, being statistically significant in relation to the evolution of the clinical picture of OVID-19. **Conclusion:** The results provide significant assessments for the understanding of possible risk factors related to deaths by OVID-19, becoming a useful tool in decision-making for health professionals.

Keywords: COVID-19; Regression; Comorbidities; Diagnosis.

Resumen

Objetivo: A través de un modelo de regresión logística, se dibujó el perfil clínico de los individuos afectados. **Métodos:** Utilizamos los datos del número de casos confirmados de COVID-19, disponibles a través de SEPLAG-PE, en asociación con SES y ATI, desde el 12 de marzo de 2020 hasta el 13 de julio de 2020. **Resultados:** El grupo con mayor frecuencia de muertes pertenece al grupo de edad de más de 50 años, lo que resulta estadísticamente significativo en relación con la evolución de la enfermedad. Entre los pacientes que murieron, la mayoría presentaba diabetes, hipertensión y otras comorbilidades, siendo estadísticamente significativo en relación con la evolución del cuadro clínico de COVID-19. **Conclusión:** Los resultados proporcionan evaluaciones significativas para la comprensión de los posibles factores de riesgo relacionados con las muertes por COVID-19, convirtiéndose en una herramienta útil en la toma de decisiones para los profesionales de la salud.

Palabras clave: COVID-19, Regresión; Comorbilidades; Diagnóstico.

1. Introdução

Em janeiro de 2020 foi identificado como um novo tipo de coronavírus, SARS-CoV-2, através de tipagem sanguínea, confirmada pela World Health Organization (WHO) e de causa desconhecida (Wei, et al. 2020). O novo coronavírus, também conhecido como COVID-19, se espalhou rapidamente e pacientes precisaram ser internados com problemas do trato respiratório que evoluíram rapidamente para casos de síndrome respiratória aguda grave (Ksiazek, et al., 2003; Zhu, et al., 2020; de Freitas, et al., 2020).

No dia 26 de fevereiro de 2020 o primeiro caso de COVID-19 foi notificado no Brasil sendo também o primeiro da América Latina. O paciente apresentou sintomas leves como febre, tosse seca, dor de garganta e coriza permanecendo em isolamento domiciliar (Sociedade Brasileira de Infectologia, 2020). Desde então, a pandemia tem se disseminado de forma acelerada e já atinge todos os Estados brasileiros, tendo ultrapassado a marca de um milhão e trezentos mil casos em todo o país.

Com o número de casos confirmados crescendo de maneira expressiva nos continentes e transmissão sustentada a World Health Organization declarou no dia 11 de março pandemia do novo coronavírus (Sars-Cov-2), causador da doença COVID-19 (*World Health Organization, 2020b*).

Um dia após a declaração de pandemia mundial, os dois primeiros casos do novo coronavírus foram confirmados em Pernambuco. Rapidamente os números aumentaram e se fez necessária a adoção de medidas especiais por parte das autoridades locais, em especial na Região Metropolitana do Recife, onde os índices de infectados e de óbitos eram maiores. Tais medidas preventivas visavam a contenção da circulação de pessoas em ambientes fechados, evitando assim a circulação do vírus (Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, 2020).

Com a pandemia em andamento, foram descobertas associações de doenças que ocasionariam maior letalidade em pacientes (Guan, et al., 2020; Richardson, et al., 2020). Comorbidades como hipertensão arterial sistólica, diabetes mellitus e doença pulmonar obstrutiva crônica foram considerados como fatores agravantes entre os casos graves confirmados em laboratório. Pacientes com qualquer comorbidade apresentaram resultados clínicos piores do que aqueles sem (Cruz, et al., 2020).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo de traçar o perfil epidemiológico de pacientes que foram infectados pela COVID-19 em Pernambuco no período de 12 de março a 13 de julho de 2020. Com a utilização do modelo de regressão linear múltiplo estimaremos os preditores lineares que são fatores de riscos associados as comorbidades presentes nos pacientes e que impactam na letalidade da doença assim como se os que vieram a óbito em função do novo coronavírus exercem algum tipo de influência no total de óbitos na região para o período estudado.

2. Metodologia

2.1 Análise Bivariada

A análise bivariada tem a vantagem de considerar as dificuldades de interpretação que um certo conjunto de dados pode apresentar em função da forte correlação entre duas variáveis (de Oliveira; Schreiner, 1987).

O uso de tabelas de contingência é considerado o método essencial na análise da relação entre duas variáveis qualitativas. A partir da construção das tabelas, são realizados testes, buscando descobrir se há independência ou associação entre as variáveis. Ainda, as estimativas de risco relativo de um certo evento ocorrer, a partir da presença de uma característica específica, podem ser obtidas usando a razão de chances (Pereira, 2008).

2.2 Teste Qui-quadrado

O teste Qui-quadrado é um procedimento estatístico não paramétrico, proposto por Karl Pearson (Pearson, 1900), com o objetivo de comparar uma distribuição de frequência observada com uma distribuição teoricamente assumida em aproximação de grandes amostras (Abede, 2020), a partir de uma tabela de contingência. Em seguida, constroem as seguintes hipóteses:

H₀: As frequências observadas (O_{ij}) não são diferentes das frequências esperadas (E_{ij}).

H₁: As frequências observadas (O_{ij}) são diferentes das frequências esperadas (E_{ij}).

Sob H₀, a estatística do teste é definida por:

$$Q^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (1)$$

em que a frequência esperada E_{ij} em determinada população, é desconhecida, no entanto, é possível estimá-la a partir de

$$E_{ij} = \frac{n_{i.} * n_{.j}}{n_{..}} \text{ para } i = 1, \dots, r \text{ e } j = 1, \dots, c \quad (2)$$

Logo, rejeitamos H₀, ao um nível de significância (α) se a estatística Qui-quadrado calculada (Q^2) for maior que o valor tabelado (crítico) da distribuição Qui-quadrado (Kim, 2017; Miller, 2019).

2.3 Análise multivariada

Nelder e Baker (1972), formularam os Modelos Lineares Generalizados (MLGs) com a perspectiva de unificar diversos modelos estatísticos, incluindo o Modelo de Regressão Logística Múltipla (MRLM), usado para avaliar e investigar a relação entre duas ou mais variáveis preditoras (VPs) e uma variável resposta (VR).

Seja $X^T = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ um conjunto p de VPs e $(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)$ um vetor de parâmetros desconhecidos (Hosmer Jr; Lemeshow & Sturdivant, 2013). No MRLM, a

probabilidade de sucesso é definida por:

$$\pi(x) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)} \quad (3)$$

em que: β_0 e β_j representam o parâmetro fixo e a variação esperada no logaritmo da chance por unidade de variação na variável x_j com $j = 1, 2, \dots, p$.

O MRLM tem forma linear, sendo considerada a função de ligação *logit* ($g(x)$),

$$Y_i = g(x) + \epsilon_i = \log\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) + \epsilon_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \epsilon_i \quad (4)$$

em que: ϵ_i com $i = 1, 2, \dots, n$ representa o erro experimental com distribuição normal, com média zero e variância σ^2 .

Após a definição do modelo, a interpretação das estimativas dos parâmetros do modelo é feita a partir da Razão de Chance (RC). Segundo Agresti (2007), a RC é uma medida de associação entre tabelas de contingência que considera $\pi(x)$, variando entre zero e infinito.

Com base nas estimativas dos parâmetros $(\widehat{\beta}_0, \widehat{\beta}_1, \dots, \widehat{\beta}_p)$ aplica-se um teste de hipótese para verificar se as VPs são significativas, no qual, foi aplicado o teste de Wald para verificar se as VPs no modelo são significativas em relação à VR.

2.4 Teste de Wald

O teste de Wald é utilizado para medir o grau de significância de cada estimativa do parâmetro da Eq. 4. As hipóteses testadas são definidas por: $H_0: \beta_j = 0$ versus $H_1: \beta_j \neq 0$, para todo $j = 1, 2, \dots, p$.

Sendo assim, sob H_0 , a estatística teste é dada por

$$W_j = \frac{\widehat{\beta}_j}{\widehat{DP}(\widehat{\beta}_j)} \quad (5)$$

em que a estatística do teste é definida pela razão da estimativa do parâmetro ($\widehat{\beta}_j$) com a estimativa de seu erro padrão ($\widehat{DP}(\widehat{\beta}_j)$), logo, W_j avalia se os parâmetros do modelo são

significativos (Al-Ghamdi, 2018).

O Valor – p é definido com $\text{Valor} - p = P[|Z| > |W_j| | H_0] = 2P[Z > |W_j| | H_0]$, onde Z denota uma variável aleatória com distribuição normal padrão. Se $\text{Valor} - p < \alpha$, o coeficiente $\hat{\beta}_j$ é significativo.

2.5 Critério de seleção do modelo

Para a seleção do melhor modelo foi utilizado o critério *Akaike Information Criteria* (AIC) e de informação bayesiano (BIC), sendo o mais adequado aquele que produzirá o menor valor de AIC e BIC (Emiliano; Vivanco & De Menezes, 2014). O AIC foi proposto por Akaike (1974) como uma medida referente a qualidade do ajuste a partir de um modelo estatístico, definido por:

$$AIC = -2 \log L(\hat{\theta}) + 2(p) \quad (6)$$

em que p é o número de parâmetros do modelo.

O BIC, foi apresentado por Schwarz (1978) como um critério de classificação de modelos baseado na probabilidade a posteriori dos modelos sendo comparados, dado por:

$$BIC = -2 \log f(x_n | \theta) + p \log n \quad (7)$$

em que $f(x_n | \theta)$ é o modelo escolhido, p é o número de parâmetros e n é o número de pontos de dados da amostra.

2.6 Análise de resíduos e diagnostico do modelo

A análise de diagnóstico na modelagem estatística serve para avaliar se uma observação tem influência sobre as estimativas dos parâmetros e na estatística de ajuste.

2.6.1 Pontos de Alavanca

Para identificar pontos extremos, cuja eliminação implica em alterações substanciais nos parâmetros do modelo estatístico, utiliza-se a matriz \mathbf{H} , denominada matriz *hat*. Que no

modelo de regressão clássica é definida por

$$H = X(X^T X)^{-1} X^T \quad (8)$$

No entanto, no modelo de regressão logística, em que se utiliza a solução por mínimos quadrados ponderados e $Var(\varepsilon_i) = \pi_i(1 - \pi_i)$ a matriz tem a seguinte forma:

$$H = Q^{1/2} X(X^T Q X)^{-1} X^T Q^{1/2} \quad (9)$$

em que, os elementos da diagonal principal são utilizados para detectar pontos de alavanca. Porém, Hosmer e Lemeshow (1989) destacaram que a interpretação da diagonal da matriz *hat*, neste caso, difere daquela do modelo normal linear. Diante disso, a diagonal da matriz \hat{H} é dada por:

$$\hat{h}_{ii} = \hat{\pi}_i(1 - \hat{\pi}_i)(\mathbf{x}_i^T)[I(\hat{\beta})]^{-1}(\mathbf{x}_i); i = 1, 2, \dots, n \quad (10)$$

Pode-se observar que \hat{h}_{ii} depende apenas das variáveis explicativas \mathbf{x}_i , e o valor é classificado como alavanca quando os valores das variáveis na *i*-ésima observação estão distantes do vetor de valores médios nas demais observações (Agranonik, 2005).

2.6.2 Resíduos Studentizados

Os cálculos dos resíduos Studentizados são realizados para identificar valores extremos. Os resíduos são obtidos ao dividir o resíduo padrão pela estimativa de seu desvio padrão. Porém o desvio dos resíduos não é constante, variando de acordo com a variação da VR. E, sua definição, que garante que numerador e denominador sejam independentes (Agranonik, 2005), é dada por:

$$r_j = \frac{y_j - \hat{\pi}_j}{\sqrt{\hat{\pi}_j(1 - \hat{\pi}_j)}\sqrt{(1 - h_j)}} \quad (11)$$

2.6.3 Gráfico Quantil-Quantil

É um gráfico que mensura o poder preditivo do modelo ajustado ao considerar o “melhor” preditor ajustado de $E(Y|X)$ para o regressor $\beta^T X$. Logo, é possível obter o gráfico quantil-quantil para o caso multivariado assim como é realizado no caso univariado, em que os percentis do eixo x serão dados por $\beta^T X$.

Em particular, para o modelo Logístico, baseando-se na curva logística $p(x)$ que varia de acordo com o intervalo de x tem-se: $p(x) = \frac{\exp(\alpha + \beta^T x)}{1 + \exp(\alpha + \beta^T x)}$ em que, $\hat{\beta}^T x$ é a única variável preditora para os dados (Bura & Gastwirth, 2001).

2.7 Curva Característica de Operação do Receptor (ROC)

A análise da curva ROC é um método usado para avaliar a precisão de um diagnóstico teste (Swets, 1988) através de um gráfico de sensibilidade (ou probabilidade de ter um verdadeiro positivo) versus $1 -$ especificidade (probabilidade de um falso positivo (Jones & Athanasiou, 2005)). Deste modo, o modelo ideal teria uma área igual a 1, porque então $P(\text{verdadeiro positivo}) = 1$ e $P(\text{falso positivo}) = 0$ independentemente do ponto de corte (Williams, et al., 1999).

3. Resultados e Discussão

Dos 8311 pacientes que foram analisados no estudo entre recuperados e que vieram a óbito, 46,19 % dos casos são do sexo masculino e 53,81% do sexo feminino. Tal predominância do sexo feminino corrobora com o perfil de casos divulgado no estudo sobre perfil epidemiológico de Macapá (54,62%) (Silva, et al., 2020), do boletim epidemiológico de São Paulo (53%) e diverge um pouco do perfil que é apresentado pelo Ministério da Saúde em seu boletim semanal N24 (Ministério da Saúde do Brasil, 2020). Tal fato pode ser justificado pela presença em maior quantidade de mulheres que trabalham nos serviços relacionados a saúde (Levorato, et al., 2014) e também pela distribuição do sexo no estado de Pernambuco, onde a população do sexo feminino corresponde a 51,90% da população total do estado (Governo do Estado de Pernambuco, 2010).

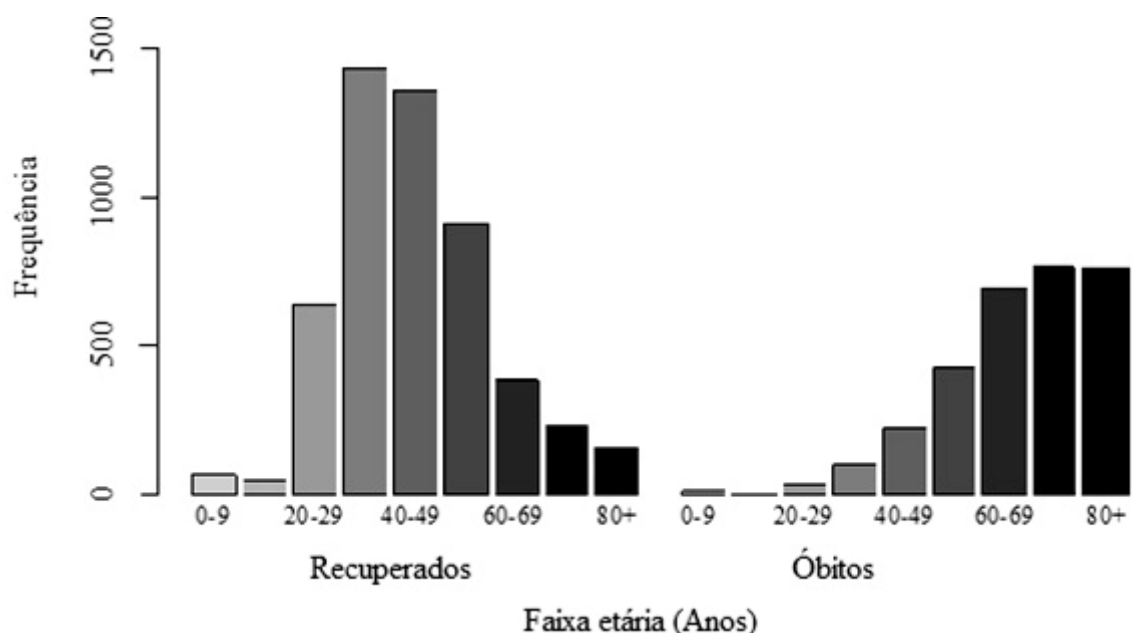
A distribuição etária dos pacientes é apresentada na Figura 1. Observa-se maior frequência de recuperados nas faixas etárias iniciais, aproximadamente 75% dos pacientes

recuperados tem menos que 50 anos de idade (em média 40 anos), destes 59,30% são do sexo feminino. Em contrapartida podemos observar maior frequência de óbitos nas faixas etárias mais avançadas, a partir dos 50 anos esses valores aumentam significativamente. Em média os pacientes que vieram a óbito tinham 62 anos, dos quais 55,59% são do sexo masculino, o que revela uma letalidade de 20,49% em pessoas deste sexo.

Tais resultados corroboram com as orientações repassadas pelas autoridades sanitárias que classificam pessoas idosas (60 anos ou mais de idade) como mais vulneráveis, caso sejam contaminados pela COVID-19 estas têm maior chance de desenvolver um quadro grave da doença podendo vir a óbito (Guan, et al., 2020).

Assim como nos estados de São Paulo (Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, 2020) e Minas Gerais (Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais, 2020) e também em outros países, como a Itália (Macedo, Ornellas & Bomfim, 2020) e China (Alkhouli, et al., 2020) a taxa de mortalidade é maior para pessoas do sexo masculino, sendo ainda mais evidente quando são levadas em considerações comorbidades pré-existentes.

Figura 1. Barplot da idade por grupos (recuperados e óbitos) para os números de casos de COVID-19 em Pernambuco, Brasil, no período de 12 de março a 13 de julho de 2020.



Fonte: Autores (2020).

A base de dados é composta por 8311 pacientes, do qual foi selecionada uma amostra estratificada (recuperados e óbitos), em seguida foi retirada uma amostra aleatória simples de

216 pacientes recuperados e 127 pacientes que vieram a óbito, com a finalidade de reduzir possíveis erros na estimação do modelo.

Distribuição de frequência entre a variável evolução (y), perfil sociodemográfico e o quadro clínico de comorbidades (Xs), no estado de Pernambuco, Brasil, é apresentada na Tabela 1, com o objetivo de se analisar a distribuição conjunta de duas variáveis qualitativas, e descrever a associação entre elas.

A Tabela 1 apresenta uma associação estatisticamente significativa em relação à evolução e gênero (Valor-p = 0,05), sendo o número de homens (42,9%) estatisticamente superior no grupo óbito. Alkhouli et al., (2020), encontrou resultados similares, em relação às mesmas variáveis demonstrando que o gênero masculino apresenta a maior mortalidade relacionada ao COVID-19; entre a evolução e hospitalização (Valor-p = <0,001), havendo uma maior proporção na categoria não hospitalizado (83,1%), implicando na evolução do quadro clínico para recuperado. Estudos extensivos realizados por Strabelli & Uip (2020), constataram que há maior incidência de infecções secundárias nos pacientes que evoluíram para óbito em comparação aos que tiveram alta.

Observou-se associação estatisticamente significativa entre evolução e idade ($p = <0,001$), onde foi constatado que a maior parte dos pacientes investigados acima de 60 anos apresentaram maiores porcentagens de óbitos (60%, 81,1% e 74,1%) com Risco Relativo (RR): 4,41, sendo a faixa mais acometida (Wu & McGoogan, 2020).

Em relação aos pacientes em que a evolução do quadro clínico levou a óbito, aproximadamente 93,8% e 96,8% apresentavam Doença Cardiovascular Crônica (DCC) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) respectivamente, e 64,7% das pessoas com quadro clínico recuperado não apresentaram cardiopatia. Pelo teste da independência e com base na Tabela 1 é possível observar que existe associação entre as variáveis DCC, HAS, Cardiopatia e AVC com a evolução do quadro clínico da COVID-19, ao nível de 5% de significância. Deste modo, doenças cardiovasculares e hipertensão estão associadas a um aumento da taxa de letalidade de COVID-19 (Szklo, 2020).

Tabela 1. Distribuição de frequência entre a variável evolução (y), perfil sociodemográfico e o quadro clínico de comorbidades (Xs), no estado de Pernambuco, Brasil.

Xs	Categorias	Evolução				Valor-p
		Não		Sim		
		N	%	N	%	
Gênero	Feminino	124	67,4	60	32,6	0.050
	Masculino	89	57,1	67	42,9	
Hospitalização	Não	143	83,1	29	16,9	<0.001
	Sim	70	41,7	98	58,3	
Faixa etária	0-9 anos	2	100,0	0	0,0	<0.001
	10-19 anos	2	100,0	0	0,0	
	20-29 anos	23	100,0	0	0,0	
	30-39 anos	52	92,9	4	7,1	
	40-49 anos	55	91,7	5	8,3	
	50-59 anos	42	62,7	25	37,3	
	60-69 anos	20	40,0	30	60,0	
	70-79 anos	10	18,9	43	81,1	
	80+ anos	7	25,9	20	74,1	
Asma	Não	210	71,9	82	28,1	<0.001
	Sim	3	6,2	45	93,8	
AVC	Não	213	64,2	119	35,8	<0.001
	Sim	0	0,0	8	100,0	
Câncer	Não	213	63,4	123	36,6	0.019
	Sim	0	50,0	4	100,0	
Cardiopatia	Não	213	64,7	116	35,3	<0.001
	Sim	0	0,0	11	100,0	
Diabetes	Não	213	85,5	42	16,5	<0.001
	Sim	0	0,0	85	100,0	
DPOC	Não	213	64,5	117	35,5	<0.001
	Sim	0	0,0	10	100,0	
DNC	Não	213	62,8	118	35,6	<0.001
	Sim	0	0,0	9	100,0	
	Não	212	65,4	112	34,6	

DCC	Sim	1	6,2	15	93,8	<0.001
HAS	Não	210	85,7	35	14,3	
	Sim	3	3,2	92	96,8	<0.001
Obesidade	Não	213	72,9	79	27,1	
	Sim	0	0,0	48	100,0	<0.001
SARS	Não	213	63,2	124	36,8	
	Sim	0	0,0	3	100,0	0.051
Tabagismo	Não	213	68,5	98	31,5	
	Sim	0	0,0	29	100,0	<0.001

Fonte: Autores (2020).

Foi observada a associação significativa entre a VR ligada a problemas respiratórios, a citar: asma (n = 45; 93,8%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (n = 10; 100,0%) e *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) (n = 3; 100,0%), cujo o quadro clínico resultou no óbito. Entre os 29 pacientes que informaram ser fumantes 100% vieram a óbito. Segundo Szklo et al., (2017), demonstram que o tabagismo é um fator de risco associado ao desenvolvimento de DPOC, sendo responsável, no Brasil, por 88% e 81% dos óbitos entre homens e mulheres. Além disso, cardiopatias, diabetes, asma grave, HAS, câncer e várias outras condições médicas são fatores de risco para as complicações e óbito pelo COVID-19 (Kassir, 2020; Williamson, et al., 2020).

Verificam-se observações com associação significativa entre variáveis ligadas a problemas neurológicos, dos quais os quadros clínicos levaram a óbito, como: Acidente Vascular Cerebral (AVC) (n = 8;100%) e Doença Neurológicas Crônicas (DNC) (n=9;100%), em que pacientes hospitalizados com COVID-19, obtiveram uma taxa de mortalidade mais elevada (Misumi, et al., 2019).

Da mesma forma, a Diabetes (n = 85; 100%) e a Obesidade (n = 48; 100%) apresentaram associação com a evolução do quadro clínico do paciente, dado que a obesidade mostrou aumentar a vulnerabilidade a infecções, sendo um fator de risco para mortalidade relacionada a COVID-19 (Peng, et al., 2020; Vaz, Cassimiro & Soares, 2020). Em outro estudo, pacientes obesos foram observados com mais frequências em casos críticos e não sobreviveram (Dietz & Santos-Burgoa, 2020). Em publicações recentes, relacionam-se pessoas com obesidade a maior contágio, estas podem exalar o vírus por mais tempo ou favorecer o aparecimento de cepas mais virulentas⁴⁷.

Pesquisas recentes indicam que obesidade é um fator de risco para mortalidade relacionada a COVID-19, visto que está associada à diminuição do volume de reserva expiratório, capacidade funcional e disfunção do sistema respiratório. A obesidade também está relacionada com outras comorbidades, como a diabetes mellitus, doença cardiovascular e doença renal, estas são avaliadas como consequências para uma maior vulnerabilidade nas falhas de órgãos quando associadas à pneumonia (de Freitas, et al., 2020; Paula, 2004) e, consequentemente influenciando na evolução do paciente que vem a óbito.

Entretanto, as variáveis: Ascite, Alzheimer, Conjuntivite, Depressão, Doenças Arterial Cônica, Distúrbio Neurológico, Epilepsia, Esquizofrenia, Etilismo, Insuficiência Renal Crônica, Infecção no Trato Respiratório, Insuficiência Venosa Crônica, Osteoporose, Pneumopatia Crônica, Síndrome de Fournier e Tuberculose não apresentaram associação significativa com a evolução ao nível de 5%, pois os valores-p variaram entre 0,139 e 0,626.

Uma vez conhecida a relação entre a VR e as VPs (Tabela 1), individualmente, buscou encontrar uma função capaz de explicar a VR, relacionando com VPs, sendo assim, foi proposto o MRLM, onde a VR assume valores, zero (0) para recuperados e um (1) para óbitos, caracterizando essa variável como Bernoulli. A partir do teste Qui-quadrado foram incluídas apenas as VPs significativas na Eq.5, selecionadas as VPs significativas para serem inseridas no modelo Eq. 4, para explicar a probabilidade de sucesso $\pi(x)$.

A Tabela 2 apresenta as estimativas dos parâmetros e teste de significância das variáveis selecionadas do MRLM para explicar a evolução do COVID-19. Considerando a variável hospitalização e, fixadas as demais variáveis, é quatro vezes maior a chance de um paciente hospitalizado vir a óbito (Tabela 1). Em relação à variável asma, nota-se que, fixada as demais variáveis, a chance de um paciente asmático ter uma evolução para óbito é aproximadamente 88 vezes maior em relação a um indivíduo que tenha alguma das demais patologias presentes. Ainda segundo a Tabela 2, é possível observar que para a comorbidade HAS, a razão de chance é de aproximadamente 259. Isso significa que as chances de um indivíduo que apresenta HAS são 259 vezes maiores em relação aos não hipertensos, sendo esses fatores de risco no estudo. Acerca disso, Pitchon et. al. (2018), afirma que fatores de risco estão associados ao aumento da chance de morrer por asma, justificando o alto valor obtido.

Tabela 2. Estimativas das variáveis significativas selecionadas no MRLM para explicar a evolução da COVID-19, no estado de Pernambuco, Brasil.

Parâmetros	β	Wald	Valor-p	OR*	IC 95% ⁺
Gênero (0)	-3,52	-7,36	<0,001	0,03	0,01-0,07
Gênero (1)	-3,25	-6,65	<0,001	0,04	0,01-0,09
Hospitalização (1)	1,50	3,09	0,002	4,48	1,78-12,3
Asma (1)	4,48	6,35	<0,001	88,21	25,27-429,9
Has (1)	5,56	8.35	<0,001	259,41	81,45-1189,4

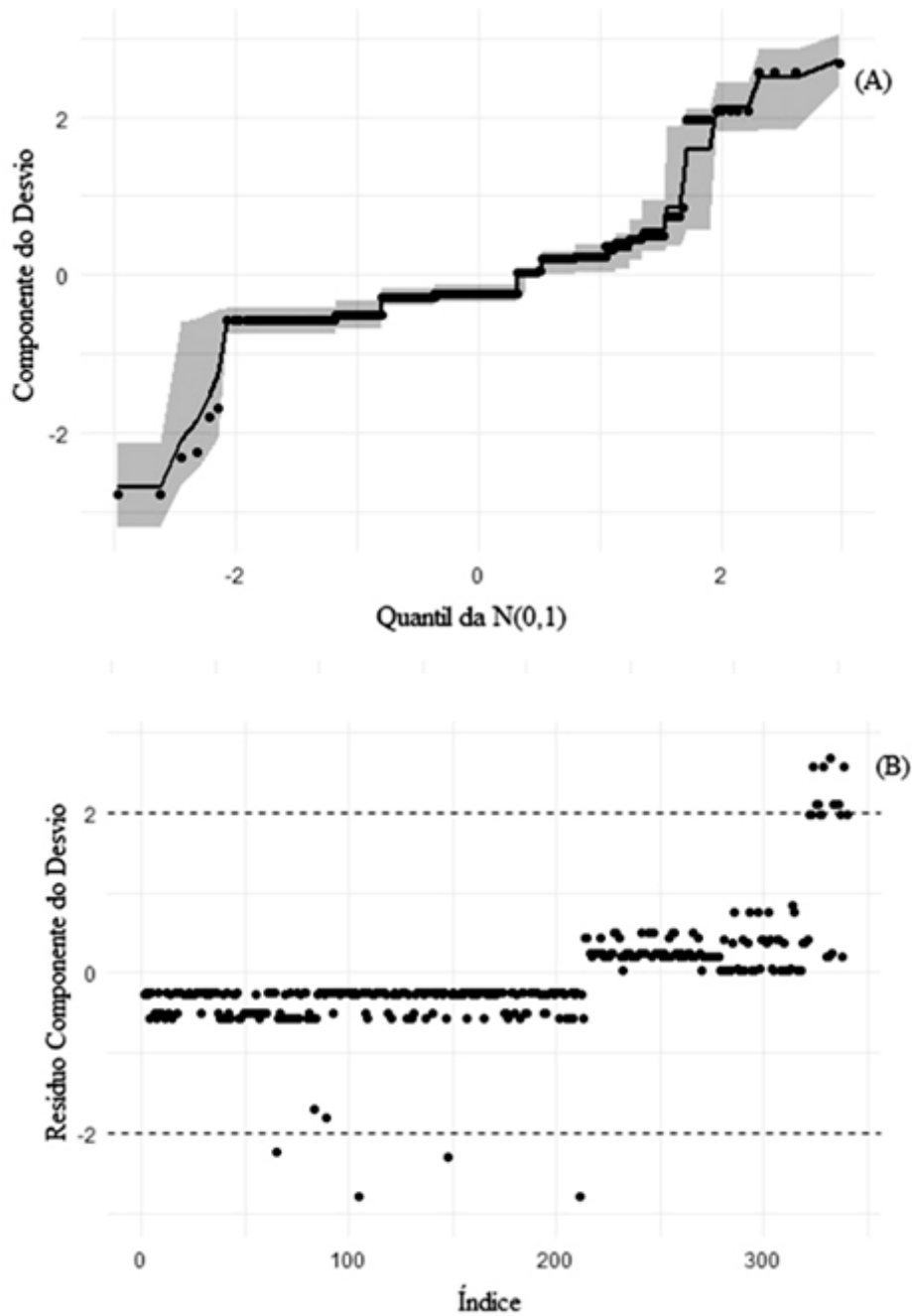
*OR (Razão de Chances) = relação entre grupos (n = 216 recuperados e n = 127 óbitos). +IC 95% OR = intervalo de confiança de 95% para a OR.
Fonte: Autores (2020).

Após a definição do modelo ajustado, é necessário investigar falhas no ajuste do modelo, no que diz respeito à multicolinearidade e heterocedasticidade, a partir da análise dos resíduos e diagnóstico do MRML, conforme observado nas Figuras 2-3.

Na Figura 2a, pode-se observar que o gráfico quantil-quantil apresenta o comportamento característico Binomial bem definido e que os componentes do desvio estão dentro do intervalo de confiança da distribuição teórica, o que comprova a adequação do modelo. Além desta verificação, é importante avaliar o comportamento do resíduo, nesse caso, o gráfico da Figura 2b revela que os resíduos estão bem distribuídos em torno de zero, e dentro do intervalo [-2,2], há alguns pontos fora do intervalo.

No entanto, as observações fora do intervalo [-2,2] não podem ser simplesmente retiradas da análise pois deve-se estar familiarizado com a natureza dos dados de maneira a conhecer qual o comportamento dos diversos elementos populacionais, contudo modificar o modelo seria uma outra abordagem o tornando mais eficiente (de Freitas et al., 2020).

Figura 2. Quantis da Normal para distribuição Binomial com envelope para evolução (A), resíduo componente do desvio versus o índice (B), no estado de Pernambuco, Brasil, 2020.



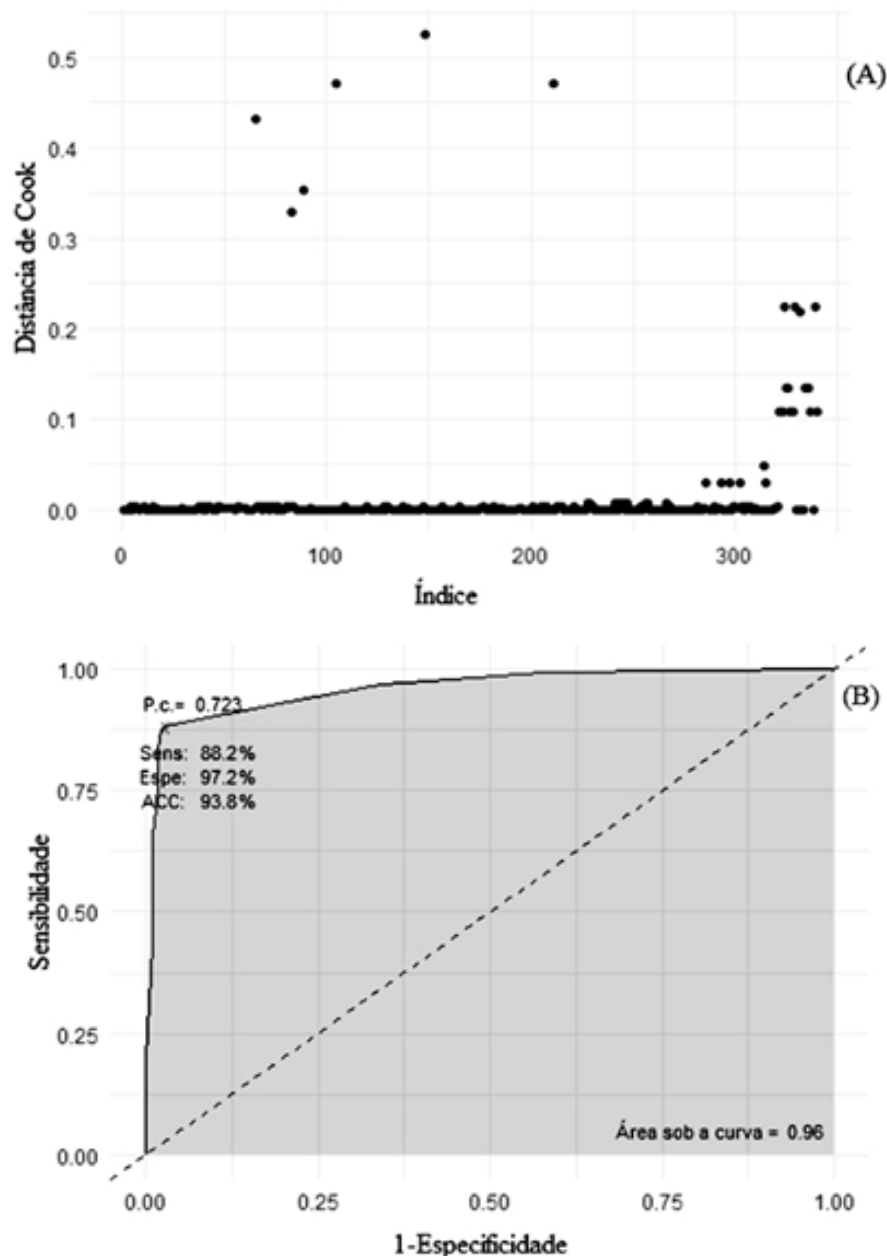
Fonte: Autores (2020).

Por outro lado, a razão de se encontrar pontos com comportamentos atípicos em relação aos demais não implica na eliminação de tais pontos, sendo este o último recurso a ser utilizado (Paula, 2004), podendo causar mudanças apreciáveis nas estimativas dos parâmetros do modelo.

Além das verificações referentes aos resíduos e sua distribuição, buscamos-identificar possíveis pontos extremos, pontos estes que podem acarretar alterações no modelo proposto. O gráfico da distância de Cook apresentado na Figura 3a revela a ausência de pontos influentes, com todas as observações abaixo do limiar 1. Além disso, não foram identificados pontos de alavanca por meio da medida h da matriz hat , com pontos h_{ii} menores que 0,1.

Após estudar a bondade do ajuste, é necessário observar o poder de predição do modelo, a partir do gráfico da Curva ROC (Figura 3b). Observamos, que a curva ROC está bem próxima do eixo vertical, indicando maior sensibilidade na detecção dos pacientes com COVID-19 e com baixo falso positivo. A Área sob a curva, ou Acurácia Diagnóstica, mostra o desempenho do teste, ou seja, o índice de exatidão do teste. O teste possui um desempenho bom, pois, $AUC = 0,96$ é bem próximo de 1. Os percentuais de verdadeiros positivos (sensibilidade) e verdadeiros negativos (especificidade) foram relevantes, 88,2% e 97,2% respectivamente, assim, mostrando a eficiência do teste em classificar corretamente os indivíduos doentes e saudáveis.

Figura 3. Distância de Cook referente ao modelo evolução (A), curva ROC do modelo evolução, no estado de Pernambuco, Brasil, 2020.



Fonte: Autores (2020).

Portanto, a curva ROC do MRLM (Figura 3b) representa um excepcional poder de discriminação ($ROC \geq 0.9$) com base na classificação de Hosmer & Lemeshow (2013), o resultado pode ser justificado a partir de um conjunto de *técnicas de adequabilidade de um modelo*. Dessa forma, pode-se concluir que o modelo não apresenta indicações de que está mal ajustado e tem um grande poder de predição.

4. Conclusão

Neste sentido, o MRLM é um modelo capaz de estimar os preditores lineares que são fatores de risco ou proteção relacionado com a evolução do quadro clínico podendo levar ao óbito, pode ser aplicado como ferramenta eficiente em estudos de saúde pública. Portanto, seu uso beneficia profissionais de saúde responsáveis pela vigilância epidemiológica, que carecem de informações que orientem ao planejamento das políticas públicas de saúde e intervenções em Pernambuco.

Por fim, para trabalhos futuros, utilizaremos ferramentas georreferencias com o objetivo de mapear os demais municípios que podem ser suscetíveis, orientando assim as políticas públicas voltadas à saúde no estado de Pernambuco.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. À Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE); ao Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada (PPGBEA).

Referências

Abede, T. H. (2020). The Derivation and Choice of Appropriate Test Statistic (Z, t, F and Chi-Square Test) in Research Methodology. *Mathematics Letters*, 5(3), 33. <https://doi.org/10.11648/j.ml.20190503.11>.

Agranonik, M. (2005). Técnicas de diagnóstico aplicadas ao modelo de regressão logística. Monografia de graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Agresti, A. (2007). Logistic regression. An Introduction to Categorical Data Analysis, Second 7 Edition, John Wiley & Sons, Inc, New Jersey, 99-136.

Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, 19(6), 716-723. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>.

Al-Ghamdi, A. S. (2002). Using logistic regression to estimate the influence of accident factors on accident severity. *Accident Analysis & Prevention*, 34(6), 729-741. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.014>.

Alkhouli, M., Nanjundappa, A., Bates, M. C., & Bhatt, D. L. (2020, August). Sex Differences in Case Fatality Rate of COVID-19: Insights From a Multinational Registry. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, No. 8, pp. 1613-1620). Mayo Foundation for Medical Education and Research. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.014>.

Bura, E., & Gastwirth, J. L. (2001). The binary regression quantile plot: assessing the importance of predictors in binary regression visually. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*, 43(1), 5-21. [https://doi.org/10.1002/1521-4036\(200102\)43:1<5::AID-BIMJ5>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1521-4036(200102)43:1<5::AID-BIMJ5>3.0.CO;2-6).

Cruz, A. A., Rosa, A. J. B., Anchieta, B. D. O., Dantas, B., Costa, C. D. A., Bronzi, e. D. S., Moura, J. P., Dantas, R. P. S., Bucco Júnior, R. L. S., Ribeiro, J. S., & Pinto, C. E. M (2020). Considerações sintomáticas e medicamentosas a respeito do novo coronavírus: uma revisão da literatura sobre farmacologia, efeitos adversos, fisiopatogenia e formas de tratamento do covid-19.

de Freitas, J. R., dos Santos, A. L. P., Silva, J. E., Cunha, A. L. X., Falcão, A. P. S. T., Moreira, G. R., Pimentel, R. M. M., & Cunha Filho, M. (2020). Análise multivariada da qualidade do sono em algumas comunidades do Sertão do Pajeú-PE. *Journal of Environmental Analysis and Progress*, 5(3), 263-273. <https://doi.org/10.24221/jeap.5.3.2020.2630.263-273>.

de Freitas, J. R., de Almeida Ferreira, D. S., de Lima, F. M., Nascimento, G. I. L. A., da Silva Alves, D. A. N., Gomes, D. A., & de Araújo Filho, R. N. (2020). SARS-CoV-2 effective breeding number estimation in Vitória de Santo Antão/PE, Brazil. *Research, Society and Development*, 9(9), e794997922-e794997922. <https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7922>

de Oliveira, E. B., & Schreiner, H. G. (1987). Caracterização e análise estatística de experimentos de agrossilvicultura. *Embrapa Florestas-Artigo em periódico indexado (ALICE)*.

Dietz, W., & Santos-Burgoa, C. (2020). Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity*, 28(6), 1005-1005. <https://doi.org/10.1002/oby.22818>.

Emiliano, P. C., Vivanco, M. J., & De Menezes, F. S. (2014). Information criteria: How do they behave in different models? *Computational Statistics & Data Analysis*, 69, 141-153. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2013.07.032>.

Governo do Estado de Pernambuco. (2010). *Base de Dados do Estado de Pernambuco*. Recuperado de: http://www.bde.pe.gov.br/visualizacao/Visualizacao_formato2.aspx?CodInformacao=546&Cod=3.

Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Ou, C. Q., Li, L., Chen, P. Y., Sang, L., Wang, W., Li, J. F., Li, C. C., Ou, L. M., Cheng, B., He, J. X. (2020). Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

Hosmer, D. W., Lemeshow, S. (1989). Applied logistic regression. *New York: Jhon Wiley & Son*.

Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). Applied logistic regression, [S.1.]: John Wiley & Sons, 398.

Jones, C. M., & Athanasiou, T. (2005). Summary receiver operating characteristic curve analysis techniques in the evaluation of diagnostic tests. *The Annals of thoracic surgery*, 79(1), 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.09.040>.

Kassir, R. (2020). Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obesity Reviews*, 21(6). <https://doi.org/10.1111/obr.13034>.

Kim, H. Y. (2017). Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restorative dentistry & endodontics*, 42(2), 152-155.

Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J. A., Lim, W., Rollin, P. E., Dowell, S. F., Ling, A.-E., Humphrey, C. D., Shieh, W.-J., Guarner, J., Paddock, C. D., Rota, P., Fields, B., Anderson, L. J. (2003). A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953–1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>.

Levorato, C. D., de Mello, L. M., da Silva, A. S., & Nunes, A. A. (2014). Fatores associados à procura por serviços de saúde numa perspectiva relacional de gênero. *Ciencia e Saude Coletiva*, 19(4), 1263–1274. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014194.01242013>.

Macedo, Y. M., Ornellas, J. L., & Bomfim, H. F. do. (2020). COVID – 19 NO BRASIL: o que se espera para população subalternizada? *Revista Encantar*, 2(0), 1–10.

Miller, N. (2019). A Chi-Square Analysis of Leadership Tendencies Using Holland Codes. *Journal of Integrative Behavioral Science*, 1(1).

Ministério da Saúde do Brasil. (2020). *Boletins Epidemiológicos*. Recuperado de: <https://coronavirus.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.

Misumi, I., Starmer, J., Uchimura, T., Beck, M. A., Magnuson, T., & Whitmire, J. K. (2019). Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection. *Cell reports*, 27(2), 514-524. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.030>.

Nelder, J. A., & Baker, R. J. (1979). *Generalized linear models*. [S.l.]: Wiley Online Library.
Paula, G. A. (2004). *Modelos de regressão: com apoio computacional*, pp. 28-55. São Paulo: IME-USP.

Pearson, K. (1900). On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and*

Journal of Science, 50(302), 157-175. <https://doi.org/10.1080/14786440009463897>.

Peng, Y. D. , Meng, K., Guan, H. Q., Leng, L., Zhu, R. R., Wang, B. Y., He, M. A., Cheng, L. X., Huang, K., & Zeng, Q. T.(2020). Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 48, E004-E004. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105> .

Pereira, P. A. (2008). Data mining e o seu potencial para a gestão do conhecimento em educação. *Revista Portuguesa De Investigação Educacional*, (7), 107-125. <https://doi.org/10.34632/investigacaoeducacional.2008.3303>.

Pitchon, R. R., Alvim, C. G., Andrade, C. R., Lasmar, L. M., Cruz, A. A., & Reis, A. P. (2018). Mortalidade por asma em crianças e adolescentes: uma causa de morte quase sempre evitável. *Rev Med Minas Gerais*, 28(Supl 6), S280607.

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, 6(2), 461-464.

Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. (2020). *Painel de Monitoramento dos Casos*. Recuperado de: <http://coronavirus.saude.mg.gov.br/painel>.

Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. (2020). *Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco*. Recuperado de: <http://portal.saude.pe.gov.br/>.

Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. (2020). *SEADE*. Recuperado de: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>.

Silva, Anderson W. C. Cunha, A. A., Alves, G. C., Corona, R. A., Dias, C. A. G. D. M., Nassiri, R., & Araújo, M. H. M. (2020). Perfil epidemiológico e determinante social do COVID-19 em Macapá, Amapá, Amazônia, Brasil. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 05, Ed. 04, Vol. 04, pp. 05-27. Abril de 2020. ISSN: 2448-0959.

Sociedade Brasileira de Infectologia. (2020). Informativo da sociedade brasileira de infectologia: primeiro caso confirmado de doença pelo novo coronavírus. Recuperado de: www.infectologia.org.br.

Stefan, N., Birkenfeld, A. L., Schulze, M. B., & Ludwig, D. S. (2020). Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology*, 1-2. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.

Strabelli, T. M. V., & Uip, D. E. (2020). COVID-19 e o Coração. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(4), 598-600. <https://doi.org/10.36660/abc.20200209>.

Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 240(4857), 1285-1293. <https://doi.org/10.1126/science.3287615>.

Szklo A. S. (2020). Associação entre fumar e progressão para complicações respiratórias graves em pacientes com Covid-19. *Rev Bras Cancerol*, 66(2), e-03974. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.974>.

Szklo, A. S., Iglesias, R. M., de Souza, M. C., Szklo, M., Cavalcante, T. M., & de Almeida, L. M. (2017). Understanding the relationship between sales of legal cigarettes and deaths: A case-study in Brazil. *Preventive medicine*, 94, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.008>.

Vaz, I. C. O. G., Cassimiro, R. D., & Soares, V. (2020). Influência de doenças cardiovasculares e obesidade no quadro clínico de pacientes com a covid-19. *Anais da Mostra Acadêmica do Curso de Fisioterapia*, 8(1), 108-114.

Wei, Y., Lu, Y., Xia, L., Yuan, X., Li, G., Li, X., Liu, L., Liu, W., Zhou, P., Wang, C.-Y., & Zhang, H. (2020). Analysis of 2019 novel coronavirus infection and clinical characteristics of outpatients: An epidemiological study from a fever clinic in Wuhan, China. *Journal of Medical*

Virology, 0–2. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3539646>.

World Health Organization. (2020b). <https://www.who.int/>.

Williams, C. J., Lee, S. S., Fisher, R. A., & Dickerman, L. H. (1999). A comparison of statistical methods for prenatal screening for Down syndrome. *Applied Stochastic Models in Business and Industry*, 15(2), 89-101. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1526-4025\(199904/06\)15:2<89::AID-ASMB366>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1526-4025(199904/06)15:2<89::AID-ASMB366>3.0.CO;2-K).

Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., T. Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., Harrison, D., Forbes, H., Schultze, A., Croker, R., Parry, J., Hester, F., Harper, S., Perera, R., Evans, S. J. W., Smeeth, L., & Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Jucarlos Rufino de Freitas – 12%

Mickaelle Maria de Almeida Pereira – 12%

Laura Alves Pacifico da Silva – 12%

Ruben Vivaldi Silva Pessoa – 12%

Leika Irabele Tenório de Santana – 12%

Joelma Mayara da Silva – 12%

Claudia Regina Oliveira de Paiva Lima – 9%

Cristiane Rocha Albuquerque – 9%

Moacyr Cunha Filho – 10%