

Como estimar a mortalidade pela doença do novo coronavírus (COVID-19)

Informe científico

4 de agosto de 2020

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
CENTRO REGIONAL DAS AMÉRICAS

Retrospectiva

Uma característica importante de uma doença infecciosa, particularmente aquela causada por um novo patógeno como o SARS-CoV-2, é sua gravidade, cuja medida final é sua capacidade de causar a morte. As taxas de mortalidade nos ajudam a entender a gravidade de uma doença, identificar populações em risco e avaliar a qualidade dos cuidados de saúde.

Existem duas medidas usadas para avaliar a proporção de indivíduos infectados com desfecho fatal. O primeiro é a taxa de mortalidade por infecção (*Infection Fatality Ratio* – IFR, em inglês), que estima a proporção de mortes em meio a todos os indivíduos infectados. O segundo é a taxa de letalidade (*Case Fatality Ratio* – CFR, em inglês), que estima a proporção de mortes em meio aos casos confirmados identificados.

Para medir a IFR com precisão, deve-se ter conhecimento do quadro completo do número de infecções e mortes causadas pela doença. Consequentemente, neste estágio inicial da pandemia, a maioria das estimativas das taxas de mortalidade se baseou nos casos detectados por meio de vigilância e foi calculada usando métodos brutos, dando origem a estimativas amplamente variáveis da CFR por país: desde menos de 0,1% a mais de 25%.

Para a COVID-19, como para muitas doenças infecciosas, o verdadeiro nível de transmissão é frequentemente subestimado porque uma proporção substancial de pessoas com a infecção não é detectada por serem assintomáticas ou apresentarem apenas sintomas leves, e portanto, normalmente não procurarem as unidades de saúde. [1,2] Também pode haver segmentos negligenciados ou mal atendidos da população que têm menos probabilidade de acesso aos serviços de saúde ou exames. A subdetecção de casos pode ser exacerbada durante uma epidemia, quando a capacidade de testes pode ser limitada e restrita a pessoas com casos graves e grupos de risco prioritários (como profissionais de saúde da linha de frente, idosos e pessoas com comorbidades). [3,4] Também pode haver casos diagnosticados incorretamente e atribuídos a outras doenças com quadro clínico semelhante, como a gripe.

As diferenças na mortalidade entre grupos de pessoas e países são importantes indicadores indiretos do risco relativo de morte, os quais orientam as decisões políticas em relação à alocação dos escassos recursos médicos durante uma pandemia COVID-19 em curso. Este documento tem como objetivo ajudar os países a estimarem a CFR e, se possível, a IFR, da forma mais apropriada e precisa possível, levando em conta também possíveis vieses em suas estimativas.

Uma observação sobre a terminologia:

O acrônimo CFR, conforme aplicado à mensuração do número de mortes em meio a todas as pessoas com uma determinada doença, é mais comumente chamado de “taxa de letalidade”, embora estritamente falando esse termo esteja incorreto porque o termo “taxa” é usado para denotar um componente de tempo, que está ausente na CFR. Alguns autores tentaram retificar essa incoerência usando o termo proporção de fatalidade de caso, ou razão de fatalidade de caso, que não é limitado pelo fato de o numerador ser um subconjunto do denominador (ou seja, a definição de uma proporção). O termo “risco de fatalidade de caso”, usado mais raramente, só é correto se a duração da doença clínica for conhecida. Para os fins deste documento, usaremos o termo “taxa de letalidade”.

Definições de caso e morte por COVID-19

Os países têm abordagens variadas para as definições de um caso de COVID-19. Consequentemente, o numerador e o denominador de qualquer fórmula usada para calcular a taxa de letalidade irão variar de acordo com a forma como forem definidos. A OMS recomenda o uso das definições de casos de vigilância disponíveis nas orientações provisórias da OMS sobre Vigilância global para a COVID-19. [5]

Uma morte por COVID-19 é definida para fins de vigilância como uma morte resultante de uma doença clinicamente compatível em um caso de COVID-19 provável ou confirmado, a menos que haja uma causa alternativa clara de morte que não possa ser relacionada à COVID-19 (por exemplo, trauma). Não deve haver um período de recuperação completa entre a doença e a morte. [6]

Como calcular a IFR

A verdadeira gravidade de uma doença pode ser descrita pela Taxa de Mortalidade por Infecção:

$$\text{Taxa de mortalidade por infecção (IFR, em \%)} = \frac{\text{Número de mortes pela doença}}{\text{Número de indivíduos infectados}} \times 100$$

O teste sorológico de uma amostra aleatória representativa da população para detectar evidências de exposição a um patógeno é um método importante para estimar o verdadeiro número de indivíduos infectados. [7,8,9] Muitos desses levantamentos sorológicos estão sendo realizados em todo o mundo, [10] e alguns até agora sugeriram subavaliação substancial de casos, com estimativas da IFR convergindo em aproximadamente 0,5 - 1%. [10-12]

Como os estudos sorológicos exigem investimento de tempo e recursos, muitas são as situações em que eles podem não ser realizados em tempo hábil, ou mesmo deixar de ser realizados. No entanto, continua a ser crucial monitorar as tendências de gravidade em tempo real. Em tais situações, as estimativas precisam ser feitas com os dados de vigilância rotineiramente disponíveis, que geralmente consistem em séries temporais de casos e óbitos notificadas de forma agregada.

Como calcular a CFR

A **Taxa de letalidade (CFR)** é a proporção de indivíduos diagnosticados com uma determinada doença que morrem dessa doença e, portanto, é uma medida de gravidade em meio aos casos detectados:

$$\text{Taxa de letalidade (CFR, em \%)} = \frac{\text{Número de mortes pela doença}}{\text{Número de casos confirmados da doença}} \times 100$$

Geralmente é no final de um surto que são obtidas CFRs confiáveis que podem ser usadas para avaliar a letalidade do surto e todas as medidas de saúde pública implementadas, após todos os casos terem sido resolvidos (os indivíduos afetados morreram ou se recuperaram). No entanto, esse cálculo pode não ser válido em uma epidemia em andamento, porque faz duas suposições:

Premissa 1: A probabilidade de detecção de casos e mortes é uniforme ao longo do surto.

No início de um surto, a vigilância tende a se concentrar mais nos pacientes sintomáticos que procuram atendimento, de modo que os casos mais leves e assintomáticos têm menor probabilidade de serem detectados, levando à superestimação da CFR. Essa superestimação pode diminuir à medida que aumentam os testes e a detecção ativa de casos. Um método para abordar isso é remover da análise os casos que ocorreram antes do estabelecimento de uma vigilância robusta, que inclui a aplicação de claras definições de caso.

Premissa 2: Todos os casos detectados foram resolvidos (ou seja, os casos relatados se recuperaram ou morreram).

Durante uma epidemia em curso, alguns dos casos ativos já detectados podem subsequentemente vir a falecer, levando à subestimação da CFR estimada antes da morte deles. Esse efeito é acentuado nas epidemias de crescimento rápido (por exemplo, durante a fase de crescimento exponencial da COVID-19).

Como calcular a CFR durante uma epidemia em curso

A CFR calculada usando a fórmula acima durante epidemias em andamento fornece uma estimativa condicional da CFR e é influenciada por atrasos nas datas de notificação de casos e mortes. [13] Isso leva a uma ampla variação nas estimativas da CFR ao longo de uma epidemia, que tende a uma estimativa final estável da CFR à medida que os casos ativos são resolvidos.

Uma solução simples para mitigar o viés resultante do atraso na resolução dos casos durante um surto em andamento é restringir a análise aos casos resolvidos:

$$\text{Taxa de letalidade (CFR, em \%)} = \frac{\text{Número de mortes pela doença}}{\text{Número de mortes pela doença} + \text{Número de recuperados da doença}} \times 100$$

No entanto, esse método não elimina todos os vieses relacionados a notificações atrasadas. Por exemplo, diferenças no tempo decorrido para que os casos se resolvam podem distorcer essa estimativa. Se as pessoas com a doença normalmente morrerem mais rapidamente do que se recuperarem, a CFR pode ser superestimada. Se o inverso for verdadeiro, ela pode ser subestimada. Portanto, podem ser aplicadas abordagens mais sofisticadas que fazem uso de técnicas estatísticas para prever desfechos futuros em meio aos

casos ativos com base nas probabilidades de desfechos anteriores, incluindo a análise de sobrevivência de Kaplan-Meier modificada. [14,15] Duas desvantagens importantes dessas abordagens são, primeiro, que elas tendem a exigir dados em nível individual que são menos acessíveis em tempo real do que a contagem agregada de casos e óbitos; e segundo, são menos simples de ser utilizadas, geralmente exigindo a aplicação de métodos estatísticos avançados.

Levar em consideração os grupos de risco

Foi amplamente relatado que a gravidade da COVID-19 é influenciada pela idade, sexo e comorbidades subjacentes, [10,16,17] e há algumas evidências de que outros fatores, como etnia, também são fatores de risco independentes. [18] Qualquer tentativa de capturar uma única medida de fatalidade em uma população deixará de levar em conta as heterogeneidades subjacentes em meio aos diversos grupos de risco e o viés importante que ocorre devido às suas diferentes distribuições dentro e entre as populações. [19] Portanto, devem ser feitos esforços para calcular as estimativas de risco de fatalidade específicas para grupos de risco, a fim de melhor descrever os verdadeiros padrões de letalidade que ocorrem em uma população.

Viés em potencial na detecção de casos e mortes

Esses vieses podem variar ao longo de um surto:

- No início de um surto, os casos detectados têm maior probabilidade de ser graves ou fatais. Os pacientes com doença grave têm maior probabilidade de procurar as unidades de saúde e ser confirmados por exames laboratoriais.
- Atrasos na notificação de mortes podem levar à subestimação da CFR.
- Casos e mortes por COVID-19 ocorridos na comunidade que não são detectados ou são notificados tardiamente porque foram incorretamente atribuídos a outras causas.
- Se for mais provável notificar as mortes do que as recuperações, ocorrerá uma superestimação da CFR. O inverso resultará numa subestimação.

É improvável que todas as mortes sejam detectadas e atribuídas corretamente, embora a detecção de mortes possa estar sujeita a menos viés do que a detecção de casos.

Conclusão

Na pandemia da COVID-19, vimos grandes variações nas estimativas ingênuas da CFR que podem ser enganosas. É difícil comparar os países por uma série de razões. Neles pode haver maior ou menor propensão para detectar e notificar todas as mortes por COVID-19. Além disso, eles podem estar usando diferentes definições de caso e estratégias de teste ou contando casos de maneira diferente (por exemplo, não testando ou não contando os casos leves). As variações na CFR também podem ser explicadas em parte pela maneira como as defasagens são tratadas. Diferenças na qualidade de atendimento ou na introdução de intervenções em diversos estágios da doença também podem desempenhar um papel. Finalmente, o perfil dos pacientes (por exemplo, idade, sexo, etnia e comorbidades subjacentes) pode variar entre os países.

Referências bibliográficas

1. Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26: 948.e1–948.e3.
2. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94: 154–155.
3. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology.* 2020. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.05.015
4. Niehus R, De Salazar PM, Taylor AR, Lipsitch M. Using observational data to quantify bias of traveller-derived COVID-19 prevalence estimates in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: 803–808.
5. Organização Mundial de Saúde. Vigilância global para COVID-19 causada por infecção humana com o vírus COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>
6. Organização Mundial da Saúde. Diretrizes internacionais para certificação e classificação (codificação) de COVID-19 como causa de morte. Disponível em: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1
7. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet.* 2016;388: 728–730.

8. Kritsotakis E. On the Importance of Population-Based Serological Surveys of SARS-CoV-2 Without Overlooking Their Inherent Uncertainties. doi:10.20944/preprints202005.0194.v1.
9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>
10. Perez-Saez FJ, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS- CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140- 6736(20)31304-0.
12. The infection fatality rate of COVID-19 in Stockholm – Technical report. Disponível em: [https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid- 19-stockholm-technical-report.pdf](https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid-19-stockholm-technical-report.pdf)
13. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One*. 2009;4(8):e6852. Published 2009 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0006852.
14. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, et al. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162: 479–486.
15. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015. p. e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.
16. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020; 1–7.
17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020;65: 533–546.
18. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;23: 100404.
19. Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity- Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Electronic Journal*. doi:10.2139/ssrn.3556644.

A OMS continua a monitorar a situação de perto para identificar quaisquer mudanças que possam afetar esta orientação provisória. Se houver mudança em algum dos fatores, a OMS publicará uma atualização. Caso contrário, este documento de informe científico expirará 2 anos após sua data de publicação.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2020.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/COVID-19/20-110