

Impacte direto e indireto da Pandemia COVID-19 na mortalidade  
por todas as causas e por causas específicas em Portugal entre  
março de 2020 e dezembro de 2021

- Relatório de Apresentação de Resultados -



Impacte direto e indireto da Pandemia COVID-19 na mortalidade  
por todas as causas e por causas específicas em Portugal entre  
março de 2020 e dezembro de 2021

- Relatório de Apresentação de Resultados -

Departamento de Epidemiologia – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Março de 2024

### **Equipa (ordem alfabética)**

Ana Paula Rodrigues, Andreia Leite, Ausenda Machado, Baltazar Nunes, Carlos Matias Dias, Marta Barreto, Patrícia Soares, Regina Sá (Unidade de Saúde Pública do Algarve), Susana Silva

### **Coordenação**

Baltazar Nunes, Ana Paula Rodrigues

### **Comissão de Acompanhamento**

Eduarda Góis, Fernando Macedo, Henrique de Barros, Lèlita Santos, Maria João Valente Rosa, Patrícia Pacheco, Paulo Nogueira, Pedro Pinto Leite, Vasco Ricoca Peixoto

### **Agradecimentos**

Margarida Paixão pelo apoio na revisão bibliográfica.

## Lista de Siglas e Abreviaturas

APA: Agência Portuguesa do Ambiente

ACSS: Administração Central dos Serviços de Saúde

CID-10: Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão

EUA: Estados Unidos da América

IEP: Índice Europeu de Privação

INE: Instituto Nacional de Estatística

IPMA: Instituto Português do Mar e da Atmosfera

IP 95: intervalo de predição a 95 %

LVT: Lisboa e Vale do Tejo

OMS: Organização Mundial de Saúde

p10: percentil 10

p90: percentil 90

PM10: partículas inaláveis inferiores a 10  $\mu\text{m}$

SARS-CoV-2: vírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2

UCI: unidade de cuidados intensivos

## Pontos em Destaque

1. Neste trabalho foi estimado o impacto da pandemia de COVID-19 no aumento da mortalidade por todas as causas e por causas específicas (respiratórias, cardíacas, cerebrovasculares, demência, diabetes, cancro, causas externas, causas mal-definidas ou desconhecidas) em Portugal entre março de 2020 e dezembro de 2021. O impacto da pandemia na mortalidade ocorreu por mecanismos distintos, sendo possível distinguir os efeitos:
  - da infeção por SARS-CoV-2 e suas complicações (efeito direto)
  - das alterações sociais, económicas e de organização e resposta dos serviços de saúde ocorridas durante a pandemia, como efeitos secundários das medidas de mitigação e controlo implementadas (efeito indireto).
2. Com este estudo estimou-se um excesso de mortalidade de 21 423 óbitos (Intervalo de Predição a 95 % (IP 95): 7 121; 34 668) durante os primeiros 22 meses da pandemia, o que corresponde a uma taxa de excesso de óbitos de 204 por 100 000 (IP 95: 69 a 334 por 100 000). Estes valores são concordantes com os obtidos durante a monitorização da mortalidade em Portugal em 2020 e 2021 e com o reportado para Portugal em estudos internacionais.
3. Cerca de 90 % da mortalidade em excesso por todas as causas foi diretamente atribuída à infeção por SARS-CoV-2, sendo este valor mais elevado (98 %) na mortalidade por causas respiratórias.
4. Observou-se um excesso de mortalidade por todas as causas nos grupos etários acima dos 65 anos, sendo evidente um aumento com a idade. No entanto, o efeito direto da COVID-19 foi diminuindo com a idade, indicando que a população mais idosa poderá ter sido a que mais sentiu os efeitos secundários das alterações sociais e da organização e acesso aos serviços de saúde durante a pandemia.
5. Foram identificados dois padrões de mortalidade entre regiões:
  - as regiões do Norte ao Alentejo apresentaram excessos de mortalidade por todas as causas com um gradiente crescente norte-sul, mas a fração do excesso diretamente atribuível à infeção por SARS-CoV-2 variou entre 63 % no Alentejo e 83 % no Centro;
  - as Regiões Autónomas e o Algarve não apresentaram excessos de mortalidade por todas as causas.

Estas diferenças estão de acordo com os resultados do Inquérito Nacional à COVID-19. Poderão ser o resultado da conjugação de diferentes fatores, nomeadamente, variações da intensidade da pandemia entre regiões, diferenças na estrutura etária, social e económica das populações e diferenças na sua mobilidade.

6. No que se refere aos excessos de mortalidade por causas específicas, além da mortalidade por causas respiratórias, que apresentou um excesso 187 óbitos por 100 000, apenas as mortes por causas acidentais apresentaram excessos de mortalidade neste período (18 óbitos por 100 000). Enquanto a

mortalidade por doenças respiratórias teve uma variação temporalmente coincidente com a variação da intensidade da pandemia, a mortalidade por acidentes variou inversamente à evolução da pandemia, tendo aumentado em períodos de menor intensidade das medidas restritivas. Foi ainda observado um aumento nas causas de mortes mal-definidas ou desconhecidas, que parece maioritariamente associado ao efeito direto da COVID-19 (69 %).

7. Para as restantes causas de morte estudadas não foram estimados excessos de mortalidade na totalidade do período em estudo. Contudo, no primeiro ano da pandemia, durante períodos específicos, observou-se um aumento da mortalidade por várias causas de morte seguido de uma diminuição da mortalidade abaixo da linha de base (mortalidade esperada) após fevereiro de 2021. Esta evolução temporal não é habitual devendo ser analisada em estudos específicos para identificação dos mecanismos subjacentes a estas variações.
8. Como principais conclusões destacamos que a pandemia de COVID-19 teve um impacto de muito elevada intensidade na mortalidade, principalmente devido às mortes por COVID-19. Estes impactos não foram iguais para toda a população, tendo sido mais intensos nos grupos etários mais idosos e nos indivíduos com doenças crónicas. Tal reforça a necessidade de dar prioridade a estes grupos populacionais na preparação e resposta a futuras pandemias, quer na proteção em relação à infeção e suas complicações, quer na prevenção e mitigação dos efeitos secundários das medidas não farmacológicas.

## Resumo

### Introdução

Durante a pandemia de COVID-19 foram observados excessos de mortalidade muito elevados e muito superiores aos observados no período pré-pandemia. No entanto, é menor a evidência sobre o impacto direto (devido à infecção e suas complicações) e indireto (em consequência das medidas não farmacológicas e das alterações no acesso e procura de cuidados de saúde). Este trabalho teve como objetivo colmatar essa lacuna do conhecimento, e pretendeu: i) estimar o excesso de mortalidade por todas as causas e por causas específicas; ii) estimar o impacto direto e indireto da COVID-19.

### Material e Métodos

Foi realizado um estudo quasi-experimental de séries temporais no qual se estimou o excesso de mortalidade por todas as causas e por causas específicas, como a diferença entre a mortalidade observada e esperada tendo em conta condições atmosféricas (temperaturas, poluição atmosférica) e epidemiológicas (incidência de gripe). Numa segunda fase foram considerados os efeitos diretos da COVID-19 (mortalidade por COVID-19) e efeitos indiretos da COVID-19 (Índice de Contingência; ocupação hospitalar por COVID-19) para estimar a fração do excesso de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19.

### Resultados

Foram estimados 21 243 (204 por 100 000) óbitos em excesso por todas as causas, 90 % dos quais foram diretamente atribuíveis à COVID-19. Ainda na mortalidade por todas as causas, estimaram-se excessos significativos nos grupos etários acima dos 65 anos de idade e nas regiões do Norte até ao Alentejo. Observou-se um aumento do excesso de mortalidade com a idade (2 924 óbitos em excesso por 100 000 no grupo etário  $\geq 85$  anos) e um aumento crescente de norte para sul (174 por 100 000 no Norte a 413 por 100 000 no Alentejo). Quanto ao impacto direto da COVID-19, este variou inversamente com a idade (95 % entre os 65-74 anos até 85 %  $\geq 85$  anos) e entre regiões (63 % no Alentejo a 83 % no Centro).

Foram estimados 187 óbitos em excesso por 100 000 nas causas respiratórias, 98 % dos quais diretamente atribuíveis à COVID-19 e 18 óbitos em excesso por 100 000 nas causas acidentais. O aumento das mortes por causas acidentais ocorreu em períodos de menor intensidade das medidas restritivas. Foi ainda observado um aumento nas causas de mortes mal-definidas ou desconhecidas, que parece maioritariamente associado ao efeito direto da COVID-19 (69 %). Nas restantes causas de morte estudadas não foram identificados excessos de mortalidade para todo o período. Contudo, no primeiro ano da pandemia observou-se um aumento da mortalidade, em períodos específicos, de várias causas de morte, seguido de uma diminuição da mortalidade abaixo da linha de base após fevereiro de 2021. Esta evolução

temporal não é habitual e deverá ser analisada em estudos específicos para identificação dos mecanismos subjacentes.

### **Conclusão**

A pandemia de COVID-19 teve um impacto de muito elevada intensidade na mortalidade, principalmente devido às mortes por COVID-19. Estes impactes não foram iguais para toda a população, tendo sido mais intensos nos grupos etários mais idosos e nos indivíduos com doenças crónicas. Tal reforça a necessidade de dar prioridade a estes grupos populacionais na preparação e resposta a futuras pandemias, quer na proteção em relação à infeção e suas complicações, quer na prevenção e mitigação dos efeitos secundários das medidas não farmacológicas.

## Índice

Introdução .....	1
Objetivos .....	3
Material e Métodos .....	4
Resultados .....	12
Discussão .....	37
Referências Bibliográficas .....	43
Anexos .....	50

## 1. Introdução

A pandemia da doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, surgiu no final de 2019 (1), resultando num aumento significativo da mortalidade global por todas as causas, com um impacte profundo em vários países (2,3), incluindo Portugal (4–6).

No entanto, o impacte da pandemia de COVID-19 na mortalidade não é completamente captado pela análise das mortes por COVID-19 notificadas devido à limitada capacidade de testagem em alguns períodos e à reorganização ou interrupção dos serviços de saúde (7). Mas, também, porque as mudanças nas condições económicas e sociais, decorrentes da implementação das medidas não farmacológicas, além da reorganização dos serviços de saúde, podem ter contribuído para o aumento indireto de algumas causas de mortes durante a pandemia (8–12), devido a atrasos ou evicção de cuidados médicos (13,14), aumento do consumo de substâncias ilícitas e ideação suicida (11,13,15), ou aumento na violência interpessoal (16). Por outro lado, as medidas de restrição dos movimentos populacionais conduziram à redução da mobilidade e do tráfego (17) e, conseqüentemente, dos níveis de poluição do ar (18) e dos acidentes de viação (19), contribuindo ainda para a redução da circulação de outros agentes infecciosos (20,21). Por conseguinte, a avaliação do impacte total da pandemia na mortalidade deve incluir tanto o seu efeito direto (mortes devidas à infeção pelo SARS-CoV-2), como o indireto (mortes que resultaram das alterações provocadas pela pandemia, ou pelas medidas implementadas para o seu controlo).

O excesso de mortalidade por todas as causas, definido como a diferença entre o número total de mortes durante uma situação de crise em comparação com número de mortes esperadas em condições normais, é considerado um indicador-chave para estimar a dimensão e gravidade de crises de saúde pública. Este indicador permite captar variações da incidência de doenças, mas também de outros fatores, incluindo alterações sociais, dos cuidados de saúde, de estilo de vida e catástrofes naturais, os quais podem alterar a mortalidade da população num determinado período de tempo (22–24). O facto de não ser propenso a vieses de classificação das causas de morte, facilita a comparação entre países, regiões e entre diferentes eventos (25). Por estas razões, este indicador tem sido proposto para estimar o efeito total da pandemia de COVID-19 na mortalidade (22).

Vários estudos têm distinguido os impactes diretos e indiretos da COVID-19 na mortalidade, considerando o impacte indireto como a diferença entre o excesso de mortalidade por todas as causas observado e a mortalidade específica por COVID-19 (4,26–36). Nestes estudos, os efeitos diretos da COVID-19 sobre o excesso de mortalidade variaram entre 63,6 % e 94,4 % (27,31), e os efeitos indiretos entre 2,7 % e 36,5 % (27,28). Um estudo realizado na Suíça revelou uma redução de 4 % na mortalidade observada, após dedução das mortes por COVID-19, em comparação com o que seria esperado com base nos dados históricos de mortalidade (32), o que pode indicar que neste país as consequências adversas decorrentes das medidas de controlo da pandemia podem ter sido contrabalançadas pelos seus efeitos positivos. Mais recentemente,

Lee et al estimaram o impacto direto e indireto da pandemia, modelando os excessos de mortalidade tendo em conta dados históricos de mortalidade, mas também a intensidade da pandemia de COVID-19, as medidas implementadas e a sobrecarga nos serviços de saúde (37), concluindo que 84 % do excesso de mortalidade nos Estados Unidos da América (EUA) foi diretamente atribuível à infeção por SARS-CoV-2.

Dado que os efeitos da pandemia variam consoante sua intensidade, as medidas implementadas, as características demográficas, sociais e de saúde da população, a organização dos serviços de saúde antes e durante a pandemia, as estimativas dos impactos da COVID-19 não podem ser generalizadas a todos os contextos, sendo necessário o seu estudo a nível local.

### **Contexto Português**

O primeiro caso confirmado de COVID-19 em Portugal foi notificado no dia 4 de março de 2020 e o primeiro óbito a 16 de março (38). Até 31 de dezembro de 2021 foram notificados 1 408 420 casos confirmados de infeção por SARS-CoV-2 e 18 977 óbitos por COVID-19 (38). Neste período, ocorreram 4 ondas pandémicas, a mais grave das quais ocorreu entre outubro de 2020 e fevereiro de 2021, com um número máximo de 296 óbitos no dia 27 de janeiro de 2021 (38). A vacinação por COVID-19 teve início a 27 de dezembro de 2020.

Portugal possui desde 2007 um sistema de vigilância diária da mortalidade (39), baseado nos dados dos certificados de óbito, que tem permitido a identificação de padrões anómalos e desvios à mortalidade esperada, revelando-se como uma ferramenta útil na identificação precoce e quantificação do impacto de potenciais ameaças à saúde pública. Durante a pandemia, este sistema permitiu identificar os seguintes excessos de mortalidade: i) 8 073 óbitos, nos grupos etários acima dos 65 anos em 2020 (6); ii) cerca 12 000 óbitos em 2021, maioritariamente ocorridos entre janeiro e fevereiro de 2021 (período de intensa atividade epidémica e elevada mortalidade por COVID-19), e nos grupos etários acima dos 45-64 anos de idade (5).

Tal como aconteceu noutros países, os excessos de mortalidade estimados neste período, definidos como a diferença entre o observado e o esperado na ausência da pandemia, não permitem identificar os mecanismos que levaram a essas variações, havendo um longo debate na sociedade portuguesa sobre as suas possíveis explicações (4,40). Neste contexto, o presente trabalho pretendeu: i) estimar o excesso de mortalidade por todas as causas e por causas específicas, ii) estimar o impacto direto e indireto da COVID-19. Tal contribuirá para uma compreensão mais profunda dos diferentes efeitos da pandemia, conhecimento que será útil na preparação da resposta a nova pandemia ou ameaça de saúde pública.

## 2. Objetivos

Este estudo teve como principais objetivos:

1. Estimar o excesso de mortalidade por todas as causas entre março de 2020 e dezembro de 2021, estratificado por sexo, grupo etário, região de saúde, escolaridade e índice de privação econômica.
2. Estimar o excesso de mortalidade por causa específica (respiratórias, cancro, cerebrovasculares, cardíacas, demência, diabetes, causas externas, causas mal-definidas ou desconhecidas) entre março de 2020 e dezembro de 2021.
3. Estimar a fração do excesso de mortalidade por todas as causas atribuível ao efeito direto da COVID-19, estratificado por sexo, grupo etário, região de saúde, escolaridade e índice de privação econômica.
4. Estimar a fração dos excessos de mortalidade por causas específicas atribuíveis ao efeito direto da COVID-19.

### 3. Material e Métodos

#### 3.1. Período de estudo

O período de estudo compreendeu o intervalo entre março de 2014 e dezembro de 2021. As estimativas apresentadas correspondem ao período pandémico deste intervalo, isto é, desde março de 2020 a dezembro de 2021.

#### 3.2. População em estudo

Indivíduos de todas as idades residentes em Portugal entre março de 2014 e dezembro de 2021 cuja morte foi registada em Portugal.

#### 3.3. Desenho de Estudo

Estudo quasi-experimental com uma metodologia de análise de séries temporais, adaptada de Lee *et al.*, 2023 (37) e que compreendeu quatro fases (descritas em maior detalhe no ponto 3.6):

**i. Modelação da linha de base da mortalidade:** o número semanal de óbitos por todas as causas e por causas específicas, ocorridos entre março de 2014 e fevereiro de 2020 (período pré-pandemia), foi modelado, em função da tendência e sazonalidade da mortalidade, das temperaturas extremas, da poluição do ar e da atividade gripal. Foi usado um modelo linear generalizado com uma distribuição de Binomial Negativa e uma função *link* logarítmica.

**ii. Previsão da mortalidade no período pandémico** (contrafactual ou mortalidade esperada): o modelo do ponto anterior foi usado para prever o número de óbitos semanais por todas as causas e por causas específicas esperado para o período entre março de 2020 e dezembro de 2021 (período pandémico da COVID-19).

**iii. Estimativa do excesso de mortalidade semanal:** o excesso de mortalidade entre março de 2020 e dezembro de 2021 foi estimado subtraindo-se a mortalidade esperada à mortalidade observada entre março de 2020 e dezembro de 2021 (número semanal de óbitos registados por todas as causas e por causas específicas). Valores negativos foram truncados a zero.

**iv. A associação entre o excesso de mortalidade estimado durante o período pandémico e os efeitos diretos e indiretos da pandemia** foi estimada através de um modelo aditivo generalizado com uma função *link* linear, usando o número de óbitos semanais por COVID-19 (*proxy* do efeito direto da pandemia), o índice de contingência, a ocupação semanal em enfermaria e Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por doentes COVID-19 (como *proxy* dos efeitos indiretos da pandemia) e tendo como variável de resultado:

a. o excesso de mortalidade semanal por todas as causas estimado para o período entre março 2020 e dezembro de 2021 (período pandémico).

Esta análise foi estratificada por sexo (feminino, masculino), grupo etário (0-24, 25-44, 45-64, 65-74, 75-84 e 85 e mais anos), regiões de saúde (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve, Região Autónoma dos Açores e Região Autónoma da Madeira), tercil do Índice Europeu de Privação (IEP) e tercil de escolaridade;

b. excesso de mortalidade semanal por causas específicas.

Neste estudo foram usados dois modelos matemáticos (ver ponto 3.6 para mais detalhes), identificados como:

- Modelo 1 correspondente às fases i - iii
- Modelo 2 correspondente à fase iv

### 3.4. Variáveis

#### 3.4.1. Variável de resultado (*outcome*)

Número semanal de óbitos por todas as causas e por causas específicas codificadas de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (41). Para a seleção das causas de morte foram usados códigos semelhantes aos mencionados na literatura (2,28,29,37), com as devidas adaptações ao contexto nacional. Assim, foram considerados os seguintes grupos de causas de morte:

- Mortalidade por todas as causas
- Cancro (C00-C97)
- Diabetes (E10-E14)
- Doenças Cerebrovasculares (I60-I69)
- Doenças Cardíacas (I00-I15, I20-I51)
- Doenças Respiratórias (J09-J18, J40-J47, U07)
- Demência (G30, G31, F01, F03, R54)
- Causas Externas (V01-V98):
  - Lesões Auto-infligidas (X60-X84)
  - Acidentes (V, W, X00-X59)
- Causas mal-definidas ou desconhecidas (R95-R99)

#### 3.4.2. Exposição

Para o **Modelo 1**, a exposição em estudo correspondeu ao estado de emergência de saúde pública devido à pandemia de COVID-19, declarada entre março de 2020 e fevereiro de 2022. Uma vez que apenas tivemos disponíveis dados de mortalidade até 31 de dezembro de 2021, o período de exposição ficou limitado ao

período entre março 2020 e dezembro de 2021. O período entre março de 2014 e fevereiro de 2020 foi considerado como o período sem exposição na análise de séries temporais.

No **Modelo 2** foram consideradas as seguintes exposições:

- **Efeito direto** da pandemia de COVID-19, medido através do número semanal de mortes por COVID-19.
- **Efeitos indiretos** da pandemia de COVID-19, medidos através das seguintes variáveis:
  - Índice de Contingência (*Oxford Stringency Index*) (42) que considera a força das medidas governamentais implementadas, como: encerramento das escolas, teletrabalho obrigatório, cancelamento ou restrições de eventos públicos, confinamento e restrições de viagens domésticas e/ou internacionais. Dado que este índice era calculado diariamente a nível nacional, foi considerada a média semanal para todos os estratos de análise, assumindo-se a ausência de variação entre os grupos populacionais definidos pelos diferentes estratos.
  - Capacidade de resposta do sistema de saúde a doentes não COVID-19. O número máximo de camas de enfermaria e de UCI ocupadas com doentes COVID-19 por semana foi considerado como *proxy* da pressão sobre o sistema de saúde e consequente redução da capacidade de resposta aos doentes não-COVID-19. Sublinha-se que este indicador representa o número total de camas ocupadas por doentes COVID-19 e não o número de novos internamentos por COVID-19 em cada semana.

### 3.4.3. Variáveis de confundimento

As temperaturas extremas (frio e calor), a poluição atmosférica e a atividade gripal foram consideradas como potenciais fatores de confundimento, por estarem simultaneamente associadas ao risco de morrer e ao tempo. Estas variáveis foram operacionalmente definidas do seguinte modo:

- Temperaturas extremas: as temperaturas mínimas médias semanais ( $t_{min}$ ) para o outono-inverno (outubro a maio: semana 40 à semana 20) e as temperaturas máximas médias semanais ( $t_{max}$ ) para a primavera-verão (maio a outubro: semana 21 à semana 39) foram calculadas a partir das temperaturas mínima e máxima diárias distritais (Anexo 1). Foram consideradas semanas com temperaturas extremas aquelas cujas temperaturas mínimas médias durante o outono-inverno foram iguais ou inferiores ao percentil 10 ( $p_{10}$ ) e aquelas cujas temperaturas máximas médias durante a primavera-verão foram iguais ou superiores ao percentil 90 ( $p_{90}$ ), considerando o período da semana 10/2014 à semana 10/2020. Deste modo, foram consideradas duas variáveis para as temperaturas extremas, uma para o frio (TF) e outra para o calor (TC):

$$TF = (t_{min} - q_{10}) \times I(t_{min} \leq q_{10}) \times I(\acute{E}poca = outono - inverno)$$

$$TC = (t_{max} - q_{90}) \times I(t_{max} \geq q_{90}) \times I(\acute{E}poca = primavera - ver\~{a}o)$$

em que  $t_{min}$  e  $t_{max}$  correspondem, respetivamente, à temperatura mínima média e à temperatura máxima média, e  $I(\text{Booleano})$  assume o valor 1 se 'Booleano' for verdadeiro ou o valor 0 se falso.

- Como variável *proxy* da poluição atmosférica foi usada a matéria particulada inalável inferior a 10  $\mu\text{m}$  (PM10), cujos valores são medidos a cada hora em cada estação de medição (Anexo 2). Assim, para obter a estimativa semanal para cada região foi calculada a média diária para cada estação, tendo sido assumidos os seguintes pressupostos: as estações com menos de 11 medições diárias foram excluídas; para cada dia foi escolhida a estação com a média diária mais elevada. Posteriormente, foi calculada a média semanal com os valores das estações selecionadas diariamente. As semanas com níveis extremos de PM10 foram consideradas aquelas cujos valores foram iguais ou superiores ao p90. Os desvios semanais foram calculados através da fórmula:

$$PM10 = (PM10_{max} - q90) \times I(PM10_{max} \geq q90)$$

Em que  $I(\text{Booleano})$  assume o valor 1 se 'Booleano' for verdadeiro ou o valor 0 se falso.

Para descrever a atividade gripal foi usada uma variável *proxy* da incidência de gripe (Índice de Goldstein) (43) definida como o produto entre a incidência de síndrome gripal e a proporção de casos de síndrome gripal positivos para gripe no mesmo período de tempo.

#### 3.4.4. Variáveis de Estratificação

A mortalidade por todas as causas foi (44) estratificada pelas seguintes variáveis:

- Sexo (masculino, feminino): utilizado para identificar possíveis diferenças na mortalidade relacionada com a COVID-19 entre homens e mulheres.
- Grupo etário (< 25, 25-44, 45-64, 65-74, 75-84 e  $\geq$  85 anos): utilizado para identificar e estimar os diferentes impactes da COVID-19 na mortalidade em diferentes grupos etários.
- Região de Saúde (Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve, Região Autónoma dos Açores e Região Autónoma da Madeira): utilizada para identificar possíveis variações geográficas na mortalidade relacionada com a COVID-19, uma vez que a incidência da COVID-19, o acesso aos serviços de saúde e as medidas de controlo podem ter variado nas diferentes regiões geográficas.

Foram consideradas duas variáveis socioeconómicas:

- Nível de escolaridade: usado como variável *proxy* da literacia em saúde, rendimento e acesso à informação facilitadora da adoção de comportamentos saudáveis e da compreensão das medidas preventivas. Esta variável considerou a proporção da população residente em cada freguesia com pelo menos o ensino secundário completo (45).

- Índice Europeu de Privação (IEP): medida de privação socioeconómica que pode fornecer informações sobre o ambiente socioeconómico global e o seu impacto nos resultados de saúde. Foi usada a versão portuguesa por freguesia (46).

Relativamente às variáveis de estratificação socioeconómica, cada freguesia foi classificada segundo o nível de escolaridade e o IEP. De seguida, os óbitos foram agregados pelos tercis de educação e de IEP (T1, T2 e T3) do local do óbito. Os mesmos procedimentos foram aplicados à base de dados das estimativas populacionais de modo a obter os denominadores para o cálculo das taxas de mortalidade.

### 3.4.5. Fontes de dados

- Número diário de óbitos registados por todas as causas e por grupos de causas: Instituto Nacional de Estatística (INE).
- População residente: Instituto Nacional de Estatística (INE).
- Número de camas ocupadas em enfermaria e UCI por doentes COVID-19: Administração Central dos Serviços de saúde (ACSS), a partir de Informação reportada pelos hospitais dos sectores público, privado e social às Administrações Regionais de Saúde e ACSS.
- Temperaturas mínimas e máximas diárias: Instituto Português do Mar e da Atmosfera (IPMA).
- Matéria particulada inalável inferior a 10 µm (PM10): Agência Portuguesa do Ambiente (APA) através do portal QUALAR (<https://qualar.apambiente.pt/>).
- Índice de Contingência COVID-19 (*Oxford Stringency Index*) (<https://ourworldindata.org/covid-stringency-index>)
- Índice Europeu de Privação: usada a versão portuguesa (<https://figshare.com/s/3a4226d520df3b18cb71>).
- Nível de Escolaridade: Instituto Nacional de Estatística (INE).
- Índice de *Goldstein*: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge através da Rede Médicos Sentinela e do Programa Nacional de Vigilância da Gripe.

Todos os dados foram extraídos no início do estudo.

### 3.6. Análise estatística

#### 3.6.1. Análise Descritiva

Foi realizada a análise descritiva da taxa de mortalidade geral e específica por causa e calculadas as taxas de excessos de mortalidade por sexo, grupo etário, região de saúde, nível de escolaridade, índice europeu de privação e causa de morte.

#### 3.6.2. Estimacão da Linha de Base

Foi usado um primeiro modelo (Modelo 1) com o objetivo modelar a variação da mortalidade semanal (por todas as causas e por causa específica) durante o período pré-pandémico e posterior previsão da mortalidade esperada durante o período da pandemia de COVID-19, caso esta não tivesse ocorrido (contrafactual).

As séries temporais da mortalidade semanal por todas as causas e por causa de morte específica entre março de 2014 e fevereiro de 2020 foram ajustadas usando um Modelo Linear Generalizado com uma distribuição de Binomial Negativa e uma função *link* logarítmica:

$$\ln\left(\frac{y_{t,g}}{N_{t,g}}\right) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \text{sen}\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right) + \beta_4 \cos\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right) + \beta_5 T \max(\alpha)_t + \sum_{k=0}^1 \beta_{6,k} T \min(\gamma)_{t-k} + \sum_{k=0}^1 \beta_{8,k} \text{PM10}(\eta)_{t-k} + \sum_{k=0}^1 \sum_{s=1}^6 \theta_s I_{s,t-k} + \varepsilon_t$$

No qual  $y_{t,g}$  representa o número de óbitos por causa de morte específica para um grupo populacional  $g$  na semana  $t$  ( $t=1, \dots, n$ ), ocorridos numa população de tamanho  $N_{t,g}$ ; os componentes  $t, t^2, \text{sen}\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right), \cos\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right)$  pretendem captar a tendência a longo prazo e a sazonalidade anual da mortalidade; os termos  $T \max(\alpha)$  e  $T \min(\gamma)$  pretendem medir a variação da mortalidade associada a períodos de temperaturas extremas, respetivamente acima ou abaixo dos seus limiares  $\alpha$  e  $\gamma$ , definidos como o percentil 90 da temperatura máxima e o percentil 10 da temperatura mínima; o termo  $\text{PM10}(\eta)$  pretende introduzir a variação da mortalidade devido à variação da poluição do ar, correspondendo  $\eta$  ao percentil 90 da distribuição do valor médio semanal das PM10. Finalmente, para considerar o impacte das epidemias de gripe na mortalidade em Portugal, foi introduzido um termo para cada época de gripe  $s$ , dado que o impacte da gripe na mortalidade varia em cada época em função dos vírus em circulação.

Uma vez ajustado o modelo ao período de março de 2014 a fevereiro de 2020, e obtidas as estimativas para os parâmetros  $\beta_i$  e  $\theta_s$ , a mortalidade esperada  $\hat{y}_{t,g}$ , para o período de março de 2020 a dezembro de 2021 (contrafactual) foi calculada com base no modelo acima referido, projetando a variável temporal  $t$  e tendo

em conta as observações das variáveis  $T_{\max}(\alpha)$ ,  $T_{\min}(\gamma)$ ,  $PM10(\eta)$  e Índice de Goldstein ( $I$ ) durante o período pandémico.

### 3.6.3. Estimativa do excesso de mortalidade

As estimativas do excesso de mortalidade semanal ocorrido durante a pandemia de COVID-19 para cada estrato foram obtidas a partir da fórmula:

$$E_{t,g} = \begin{cases} y_{t,g} - \hat{y}_{t,g} & \text{se } y_{t,g} > \hat{y}_{t,g} \\ 0 & \text{se } y_{t,g} < \hat{y}_{t,g} \end{cases}$$

na qual  $y_{t,g}$  representa a mortalidade observada no período  $t$  em dado grupo populacional ( $g$ ) e  $\hat{y}_{t,g}$  representa a mortalidade esperada (contrafactual) no mesmo período  $t$  e grupo populacional ( $g$ ).

### 3.6.4. Estimação do efeito direto

O segundo modelo (Modelo 2) pretendeu medir a associação entre o excesso de mortalidade por todas as causas e por causa específica estimado para o período pandémico e um conjunto de variáveis relacionadas com os potenciais efeitos diretos e indiretos da pandemia de COVID-19.

Consistiu no seguinte modelo aditivo generalizado com uma função de ligação linear:

$$E_{t,g} = \beta_0 + \beta_1 COVID19_{t,g} + \sum_{h=0}^4 \beta_{2,h} IC_{t-h} + \sum_{h=0}^3 \beta_{3,h} RSS_{t-h} + \varepsilon_t$$

Em que  $E_{t,g}$  representa o excesso de mortalidade estimado em cada semana  $t$  do período pandémico; COVID-19 o número semanal de óbitos por COVID-19 (efeito direto);  $IC$  o Índice de Contingência e  $RSS$  representa o indicador da capacidade de resposta do sistema de saúde a doentes não COVID-19 (efeitos indiretos).  $h$  representa os atrasos esperados entre a ocorrência de cada um dos fatores ( $IC$ ,  $RSS$ ) e o seu impacto na mortalidade. Estes valores foram identificados através da análise de correlação cruzada entre o excesso de mortalidade estimado para doenças respiratórias (incluindo COVID-19) e cada um dos indicadores referidos.

Uma vez que  $E_{t,g}$  não é uma variável observada, mas que assume um valor estimado a partir do Modelo 1, o erro associado à sua estimativa (erro padrão) foi propagado para o Modelo 2, utilizando um método de simulação. No primeiro passo, foram geradas 1 000 trajetórias possíveis da mortalidade esperada  $\hat{y}_{t,g}^{(n)}$  ( $n=1, \dots, 1\ 000$ ) através da amostragem aleatória de valores dos parâmetros do Modelo 1, assumindo que estes seguem uma distribuição Normal com uma média igual à estimativa pontual do parâmetro e um desvio padrão igual ao erro padrão da estimativa. Estas 1 000 trajetórias possíveis de mortalidade esperada durante a pandemia resultaram em 1 000 séries cronológicas de excesso de mortalidade  $E_{t,g}^{(n)} = y_{t,g} - \hat{y}_{t,g}^{(n)}$

( $n=1, \dots, 1\,000$ ). Num passo seguinte, ajustou-se o Modelo 2 às 1 000 instâncias de  $E_{t,g}^{(n)}$ , resultando em 1000 estimativas dos parâmetros associados aos efeitos diretos e indiretos da pandemia. A incerteza foi representada pela mediana, o percentil 2,5 e o percentil 97,5 das 1 000 estimativas obtidas para cada um dos efeitos de interesse.

Foi definido um número mínimo de 15 eventos, em média, por semana em cada série temporal para proceder à sua inclusão na análise de modelação. Este valor foi definido com base na análise de potência realizada (Anexo 3).

### 3.6.5. Medidas de impacte

Mortalidade atribuível à COVID-19 (efeito direto da COVID-19 foi obtida pela soma das diferenças semanais entre o excesso de mortalidade semanal esperada (mortalidade prevista pelo modelo 2) e o excesso de mortalidade semanal previsto pelo modelo 2 quando a variável COVID-19 foi fixada em zero para cada uma das 1 000 simulações usando o método de simulação. A estimativa pontual e respetivo intervalo de incerteza foram obtidos pela mediana e percentil 2,5 e 97,5 % das 1 000 estimativas obtidas.

Foi também estimada a fração do número total de óbitos em excesso atribuíveis ao efeito direto da COVID-19, dividindo os valores obtidos no ponto anterior pelo número total de óbitos em excesso estimado no modelo 1.

Foi considerado um nível de significância de 0,05 e todas as estimadas foram apresentadas com o respetivo intervalo de predição a 95 %.

Todas as análises foram realizadas em R *Computing Environment* versão 4.1.2, adaptando *scripts* de acesso livre (37).

## 4. Resultados

Entre março de 2014 e dezembro de 2021, registou-se um total de 908 337 óbitos em Portugal. O sexo masculino e os indivíduos com 85 anos ou mais foram aqueles que apresentaram maior número de óbitos neste período.

### 4.1. Excessos de mortalidade por todas as causas

Durante o período pandémico (março de 2020 a dezembro de 2021), estimou-se uma taxa de excesso de mortalidade de 204 por 100 000 (Intervalo de Predição a 95 % (IP 95): 69; 334), correspondendo a 21 243 óbitos em excesso neste período (IP 95: 7 121; 34 668). Grande parte deste excesso (90 %) foi diretamente atribuível à COVID-19 (Quadro 1, Figuras 1 e 2).

Na Figura 1 está representada a evolução semanal da taxa de mortalidade por todas as causas, onde é possível identificar uma clara modificação do padrão habitual da mortalidade a partir de março de 2020, sendo identificáveis vários períodos de excesso de mortalidade durante o primeiro ano da pandemia, o mais elevado dos quais ocorreu entre janeiro e fevereiro de 2021. Após esse período, a mortalidade por todas as causas apresentou valores sistematicamente abaixo da mortalidade esperada durante o primeiro semestre de 2021, voltando a observar-se um excesso de mortalidade de baixa intensidade no final de 2021.

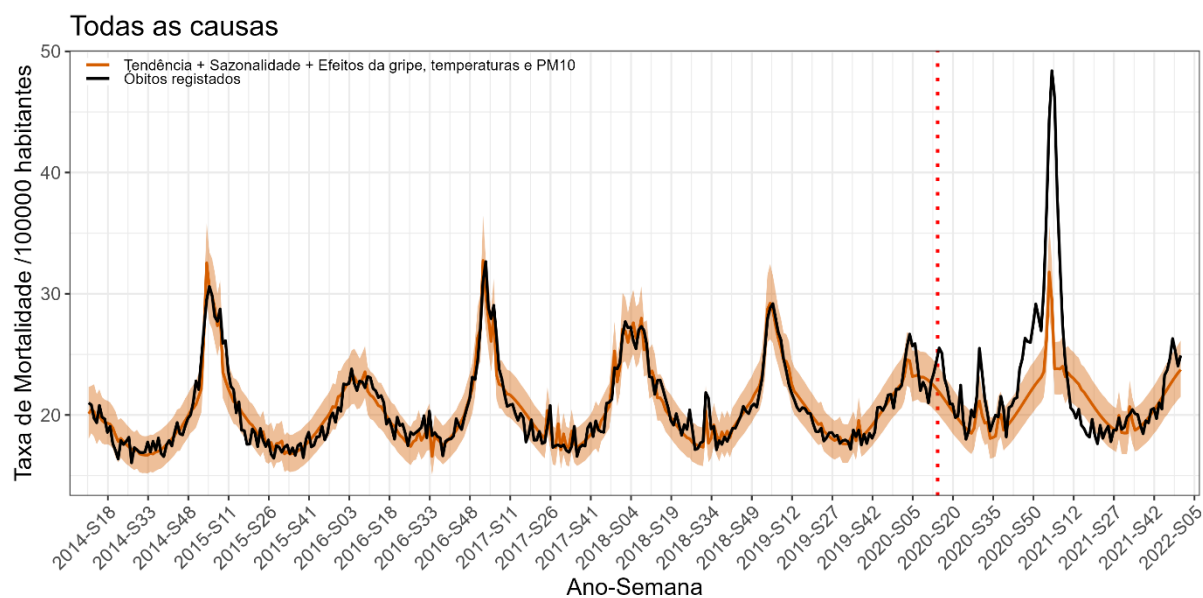


Figura 1. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000) para todas as causas. A linha a tracejado vermelha marca a semana em que foi identificado o primeiro caso de COVID-19 em Portugal.

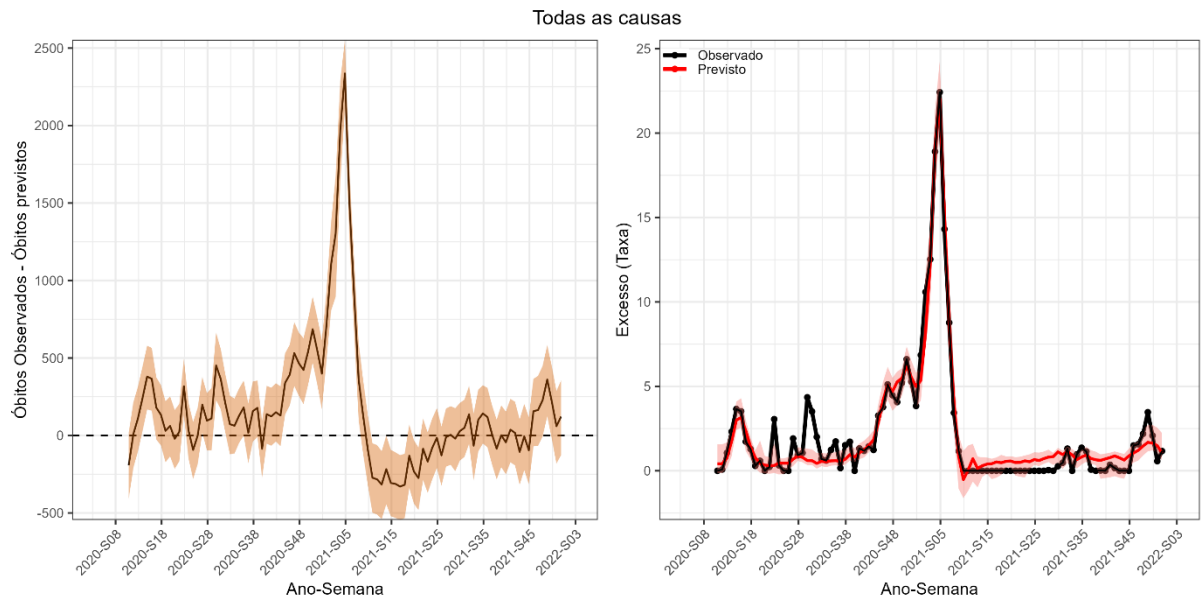


Figura 2. Excessos semanais com os correspondentes intervalos de predição no gráfico da esquerda e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos.

No Quadro 1 são apresentados os excessos estimados para a mortalidade por todas as causas e a respectiva fração atribuível ao efeito direto da COVID-19, para toda a população e para cada um dos estratos em estudo.

Quadro 1. Excesso de mortalidade em Portugal entre março de 2020 e dezembro de 2021 e proporção atribuível ao efeito direto da COVID-19.

	Óbitos em excesso n (IP 95)	Taxa de óbitos em excesso (/10 <sup>5</sup> ) (IP 95)	Proporção atribuível à COVID-19 (IP 95)
<b>Total</b>	21 243 (7 121; 34 668)	204 (69; 333)	0,90 (0,66; 0,99)
<b>Sexo</b>			
Masculino	10 141 (3 125; 16 822)	205 (63; 340)	0,86 (0,56; 1,00)
Feminino	11 334 (3 044; 19 159)	208 (56; 351)	0,85 (0,66; 0,95)
<b>Grupo etário (anos)</b>			
0-24	—	—	—
25-44	325 (-485; 1 041)	13 (-19; 41)	0,35 (-0,09; 0,84)
45-64	1 662 (-336; 3 588)	56 (-11; 120)	0,72 (0,42; 0,96)
65-74	2 480 (512; 4 373)	201 (41; 354)	0,95 (0,55; 1,00)
75-84	7 550 (2 382; 12 440)	918 (290; 1 512)	0,86 (0,62; 0,97)
≥ 85	10 313 (2 176; 17 925)	2 924 (617; 5 082)	0,85 (0,57; 0,98)
<b>Região de Saúde</b>			
Norte	6 238 (1256; 10 949)	174 (35; 305)	0,80 (0,42; 0,99)
Centro	3 725 (248; 6 950)	223 (15; 417)	0,83 (0,48; 1,00)
LVT	9 484 (3 635; 15 021)	256 (98; 406)	0,82 (0,62; 0,97)
Alentejo	1 948 (94; 3 667)	413 (20; 777)	0,63 (0,36; 0,86)
Algarve	1 052 (-630; 2 578)	224 (-134; 549)	0,15 (-0,36; 0,73)
Açores	452 (-428; 1 235)	190 (-180; 520)	0,00 (-0,08; 0,63)
Madeira	355 (-377; 1 021)	141 (-150; 405)	0,38 (-0,16; 0,76)
<b>Escolaridade (tercis)</b>			
1º T	1 963 (-216; 4 000)	356 (-39; 725)	0,67 (0,20; 0,90)
2º T	3 448 (271; 6 445)	206 (16; 386)	0,83 (0,45; 0,99)
3º T (mais elevada)	16 512 (6 284; 26 247)	203 (77; 322)	0,91 (0,71; 0,99)
<b>Índice Privação (tercis)</b>			
1º T (menor privação)	4 296 (638; 7 716)	228 (34; 410)	0,80 (0,42; 0,96)
2º T	6 964 (2 067; 11 612)	197 (59; 329)	0,83 (0,54; 0,99)
3º T (maior privação)	10 679 (3 051; 17 914)	216 (62; 362)	0,89 (0,73; 1,00)

IP 95: Intervalo de Predição a 95%, LVT: Lisboa e Vale do Tejo.

#### 4.1.1. Sexo

Na Figura 3 está representada a evolução semanal da taxa de mortalidade por todas as causas desagregada por sexo. Nas Figuras 4 e 5 estão representados os excessos de mortalidade estimados e a sua comparação com os excessos de mortalidade previstos para cada sexo.

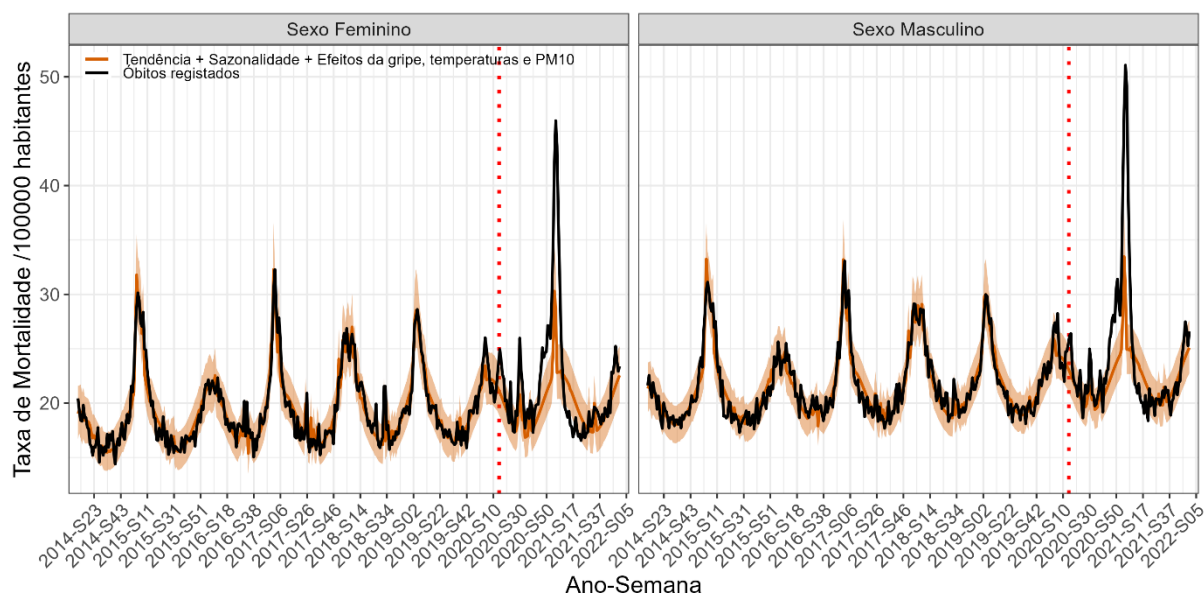


Figura 3. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000) para todas as causas desagregadas por sexo. A linha a tracejado vermelha marca a semana em que foi identificado o primeiro caso de COVID-19 em Portugal.

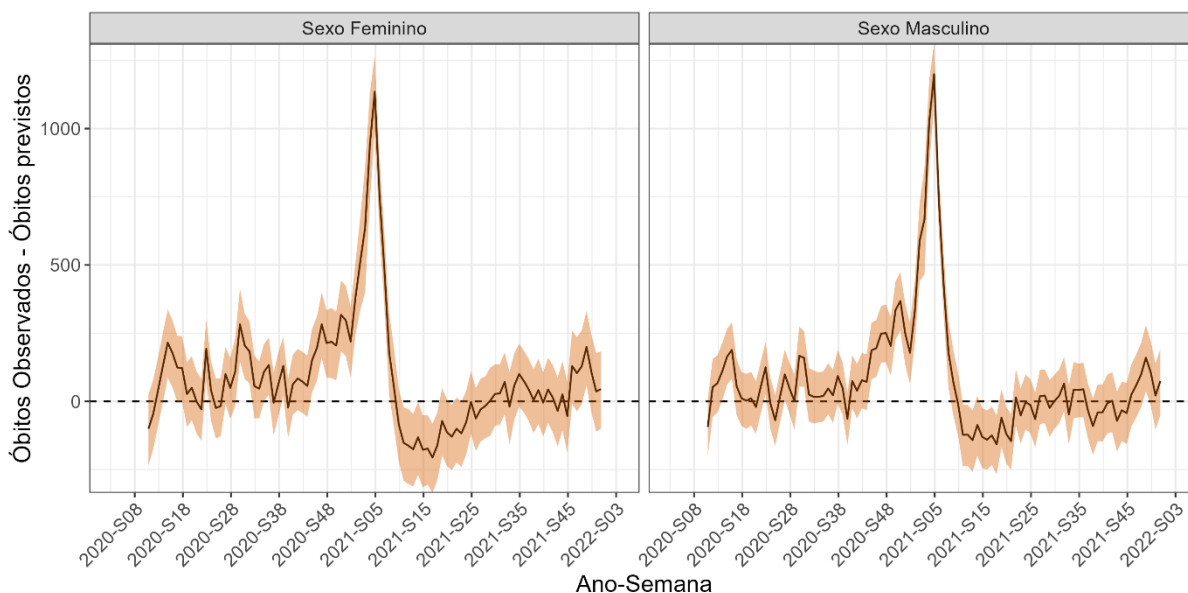


Figura 4. Excessos semanais estimados com os correspondentes intervalos de predição para ambos os sexos.

Na globalidade, para o período em estudo estimou-se um excesso de 208 óbitos por 100 000 habitantes no sexo feminino e 205 óbitos por 100 000 habitantes no sexo masculino. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre sexos (Quadro 1).

Foram diretamente atribuíveis à COVID-19, 85 % dos óbitos em excesso no sexo feminino e 86 % no sexo masculino.

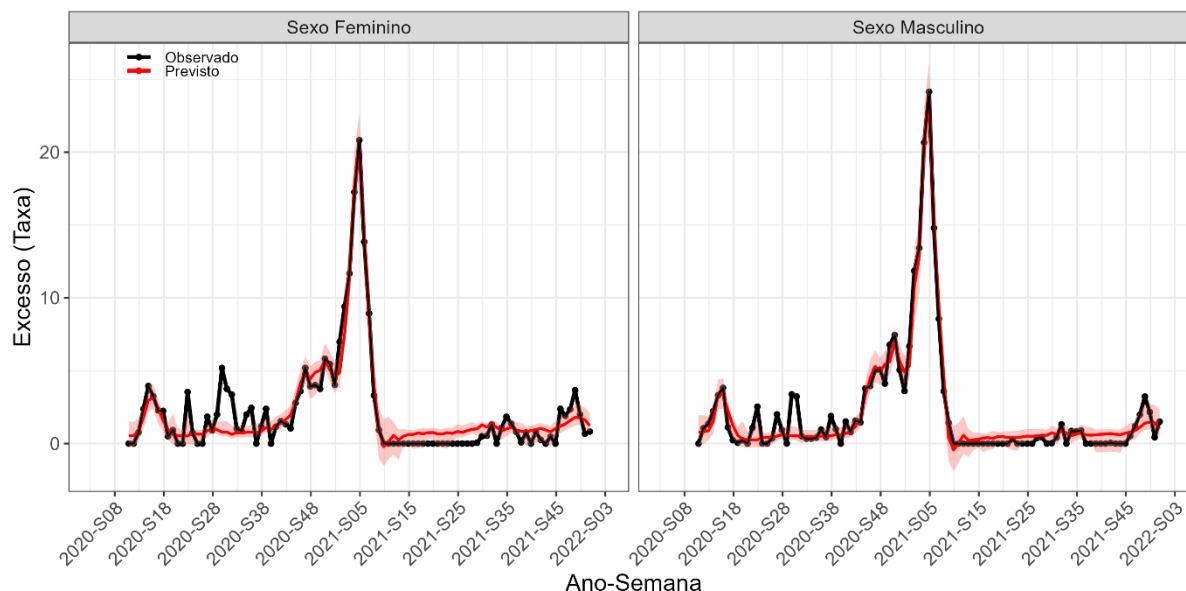


Figura 5. Taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos.

#### 4.1.2. Grupo etário

O excesso de mortalidade por todas as causas apresentou um gradiente crescente com a idade. Excessos de mortalidade estatisticamente significativos foram identificados nos grupos etários acima dos 65 anos, variando entre 201 óbitos por 100 000 habitantes no grupo etário 65-74 anos até 2 924 óbitos por 100 000 habitantes no grupo etário  $\geq 85$  anos (Quadro 1 e Figura 7 e 8). Tendência inversa apresentou a proporção de óbitos em excesso diretamente atribuíveis à COVID-19 que variou entre 95 % no grupo etário 65-74 anos e 85 % no grupo etário  $\geq 85$  anos.

Apesar do excesso de mortalidade no grupo etário 45-64 anos não ser estatisticamente significativo, salienta-se uma menor proporção do aumento dos óbitos diretamente atribuíveis à COVID-19 (72 %) do que nos grupos mais velhos (Quadro 1).

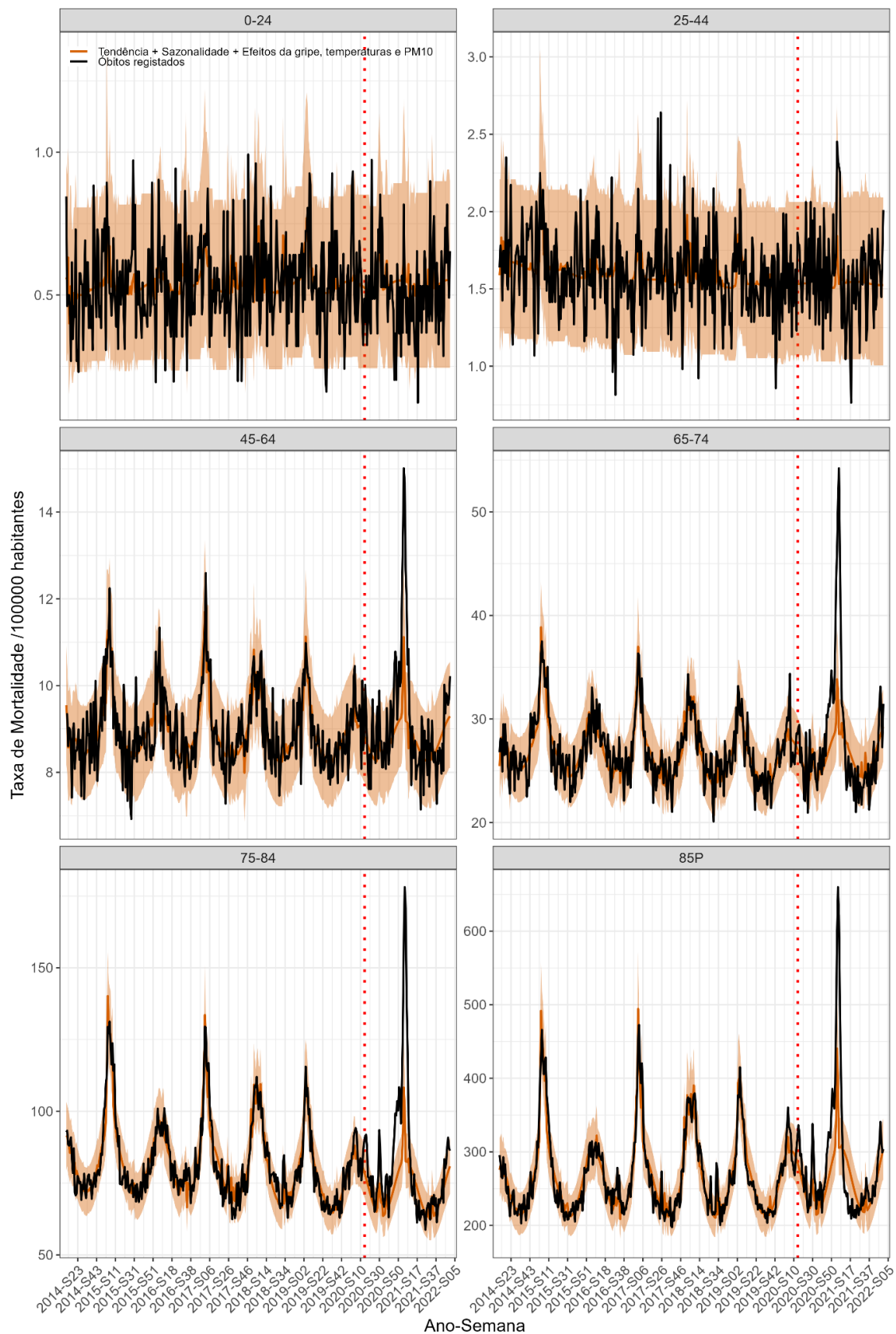


Figura 6. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000) para todas as causas desagregadas por sexo. A linha a tracejado vermelha marca a semana em que foi identificado o primeiro caso de COVID-19 em Portugal. Nota: o eixo dos y's varia entre categorias.

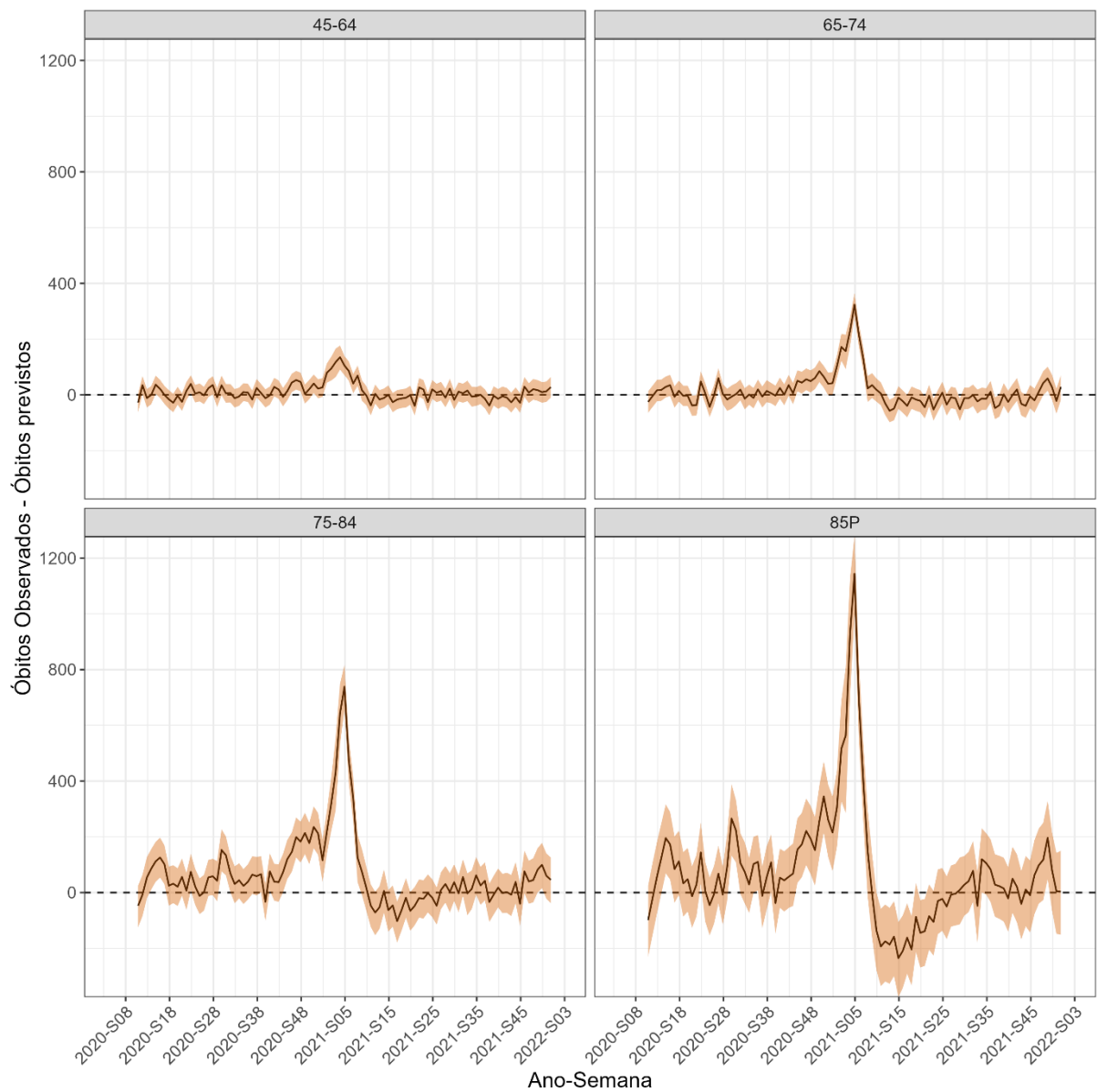


Figura 7. Excessos semanais estimados com os correspondentes intervalos de predição para ambos os grupos etários acima dos 45 anos de idade.

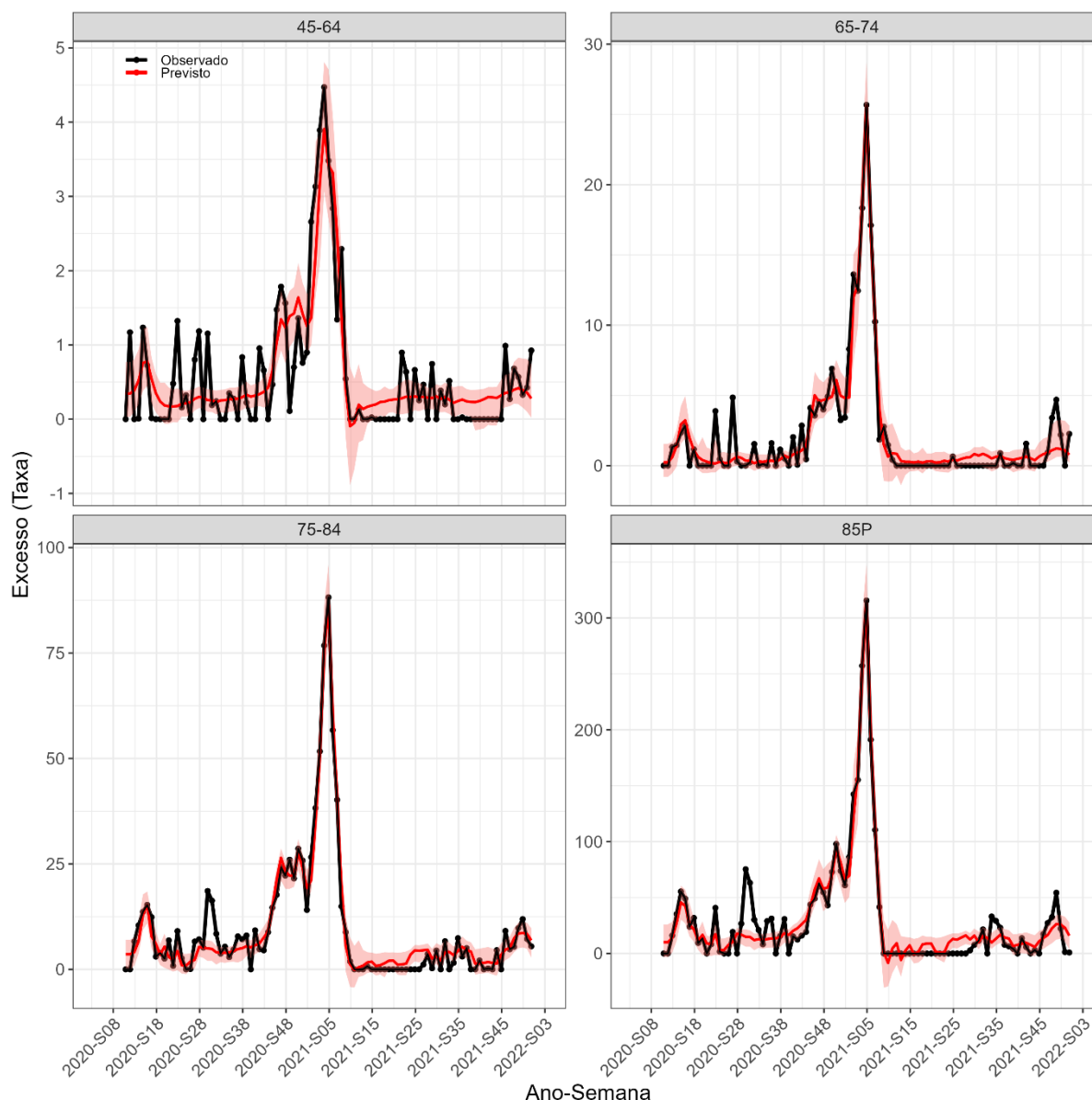


Figura 8. Taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos, para os grupos etários acima dos 45 anos. Nota: o eixo dos y's varia entre categorias.

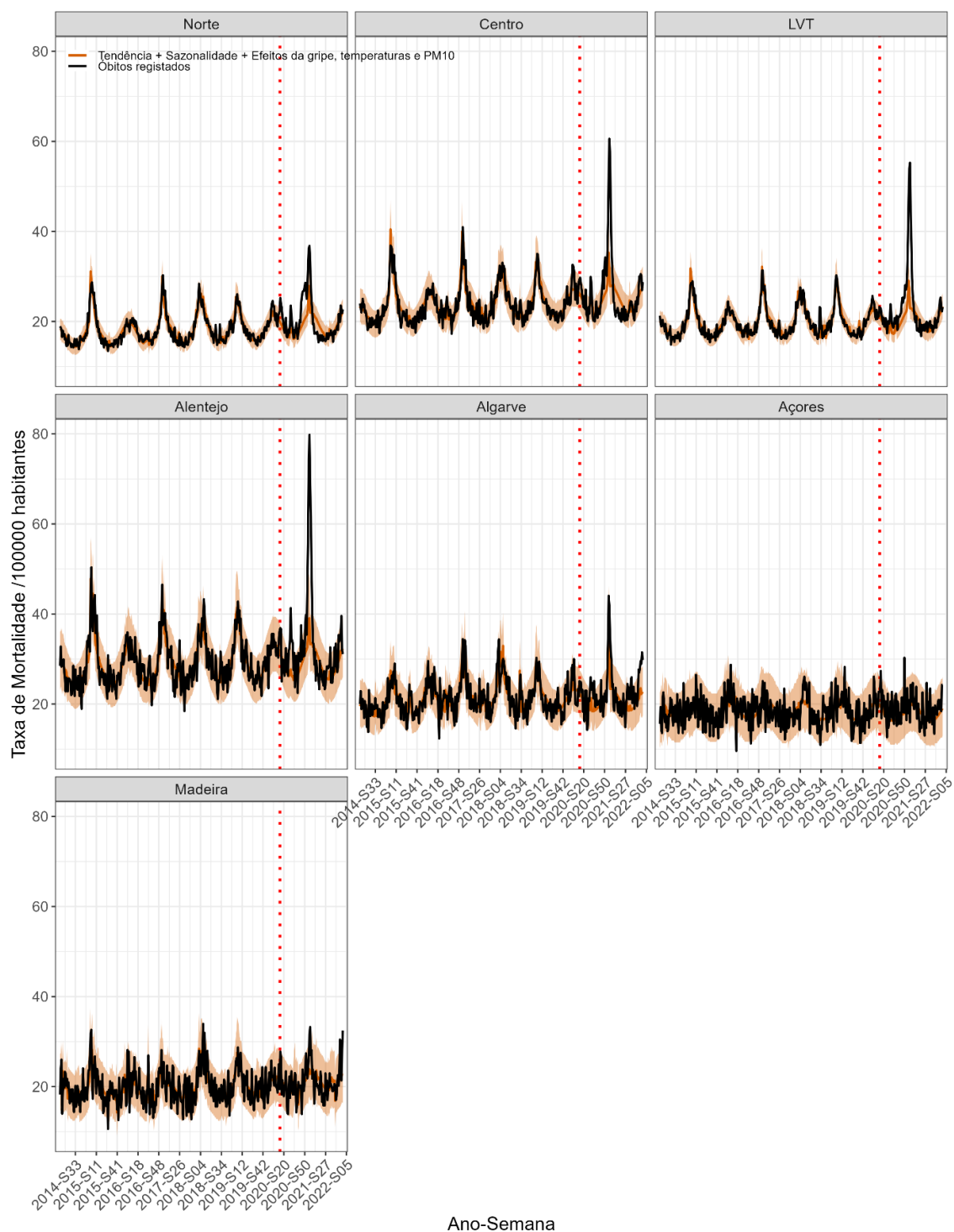
#### 4.1.3. Região de Saúde

Observaram-se diferenças entre as regiões de saúde, quer em relação à taxa de óbitos em excesso, quer em relação à fração do excesso de mortalidade atribuível à COVID-19 (Quadro 1, Figuras 9 a 11).

Entre as regiões de saúde com excessos de mortalidade significativos, a taxa de óbitos em excesso apresentou uma gradiente norte-sul, variando entre 174 óbitos por 100 000 habitantes no Norte e 413 óbitos por 100 000 habitantes no Alentejo. Apesar da maior taxa de excesso de óbitos no Alentejo, esta foi a região com uma menor proporção de óbitos em excesso diretamente atribuíveis à COVID-19 (63%), sendo

que nas restantes esta proporção foi próxima de 80 %. Apesar das diferenças das estimativas pontuais, salienta-se o que os intervalos de predição se sobrepõem (Quadro 1).

Nas Regiões Autónomas e no Algarve o excesso de mortalidade não foi significativo, variando a taxa de óbitos em excesso entre 141 por 100 000 habitantes na Madeira e 224 por 100 000 habitantes no Algarve (Quadro 1).



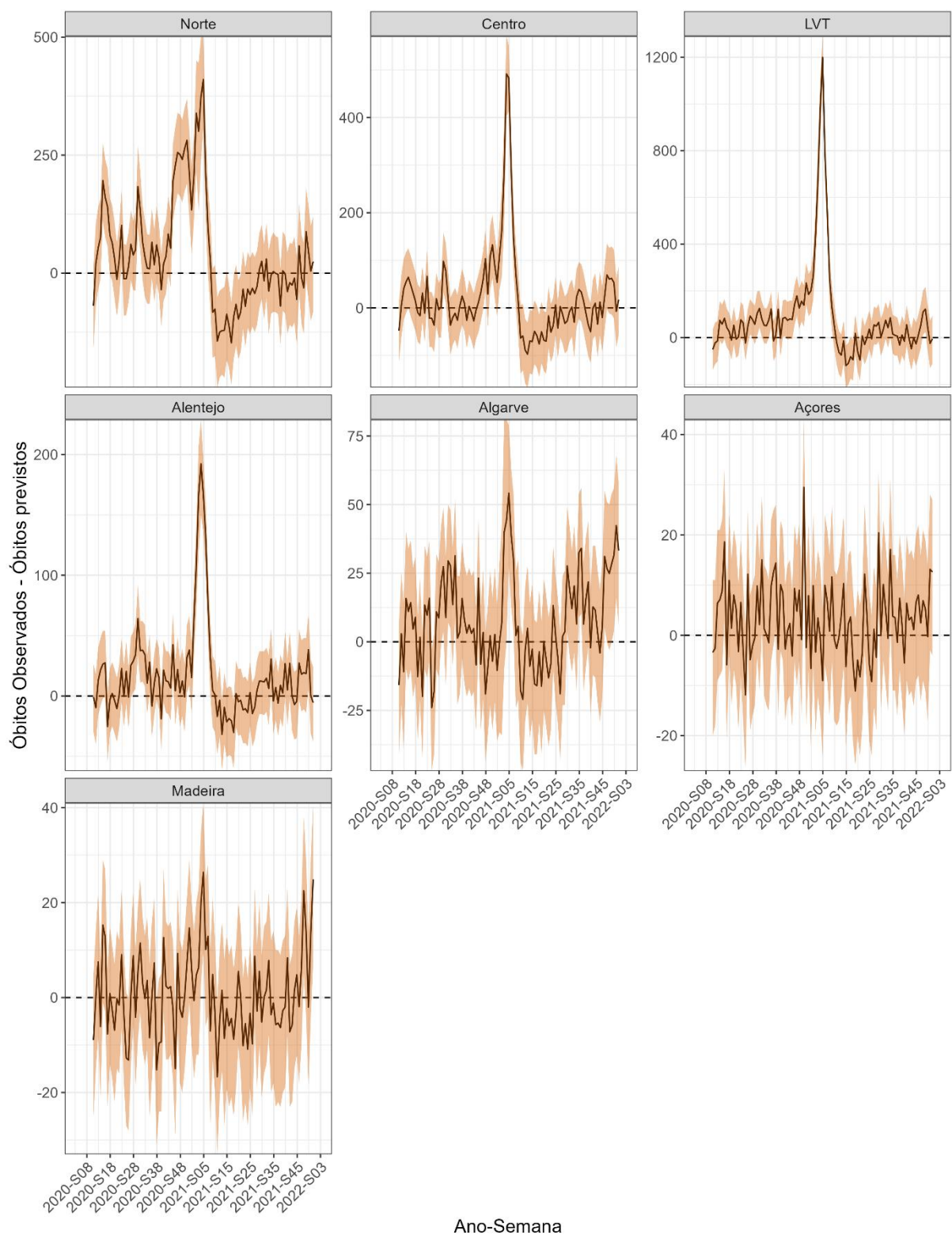


Figura 10. Excessos semanais estimados com os correspondentes intervalos de predição por região de saúde. Nota: o eixo dos y's varia entre categorias.

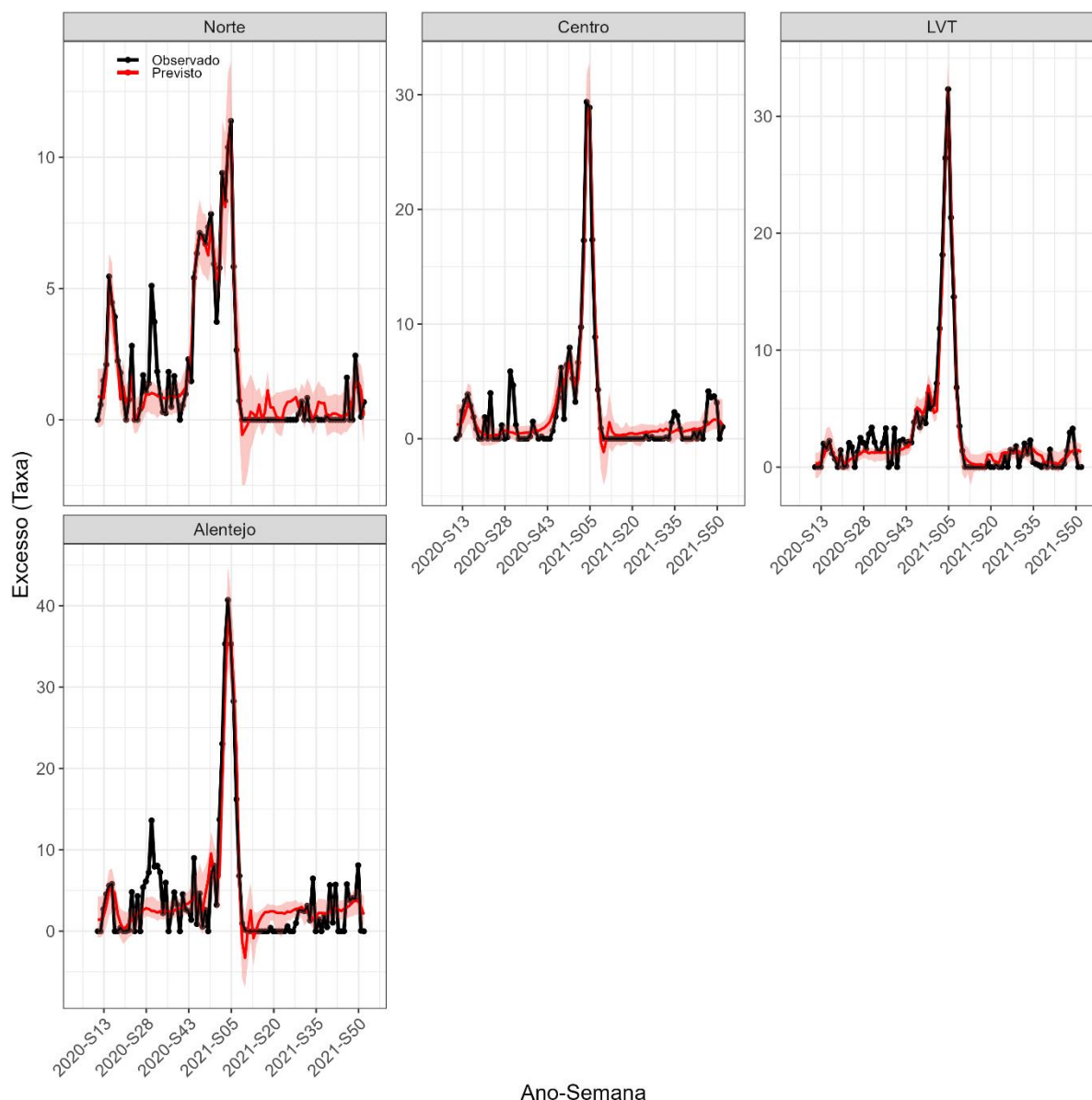


Figura 11. Taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos, para as regiões Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo (LVT) e Alentejo. Nota: o eixo dos y's varia entre categorias.

#### 4.1.4. Índice de Privação

A taxa de óbitos em excesso mais elevada (228 por 100 000 habitantes) foi estimada para o primeiro tercil (menor nível de privação) e a mais baixa (197 por 100 000 habitantes) no segundo tercil. Observa-se, no entanto, a sobreposição dos intervalos de predição das estimativas dos diferentes tercis, não permitindo concluir a existência de diferenças estatisticamente significativas. Quanto à proporção de óbitos em excesso diretamente atribuíveis à COVID-19 observou-se um gradiente crescente entre o primeiro (80 %) e o terceiro tercil (89 %), mas os intervalos de predição são também sobreponíveis (Quadro 1, Figuras 12 a 14).

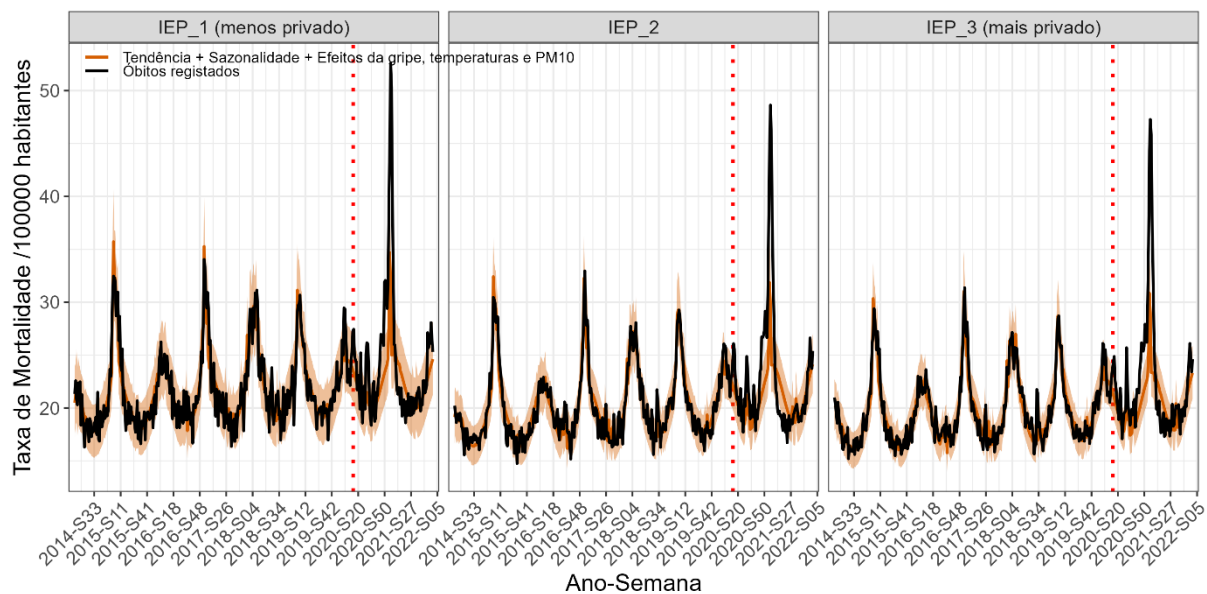


Figura 12. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000) para todas as causas desagregadas por tercil de Índice Europeu de Privação. A linha a tracejado vermelha marca a semana em que foi identificado o primeiro caso de COVID-19 em Portugal.

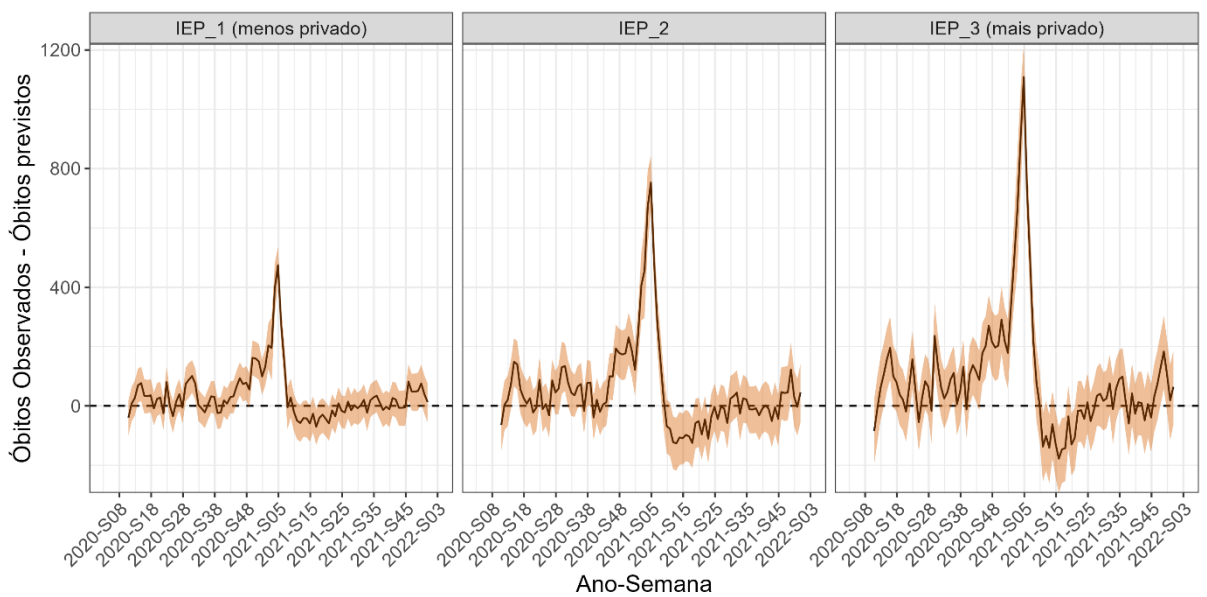


Figura 13. Excessos semanais estimados com os correspondentes intervalos de predição por tercil de Índice Europeu de Privação.

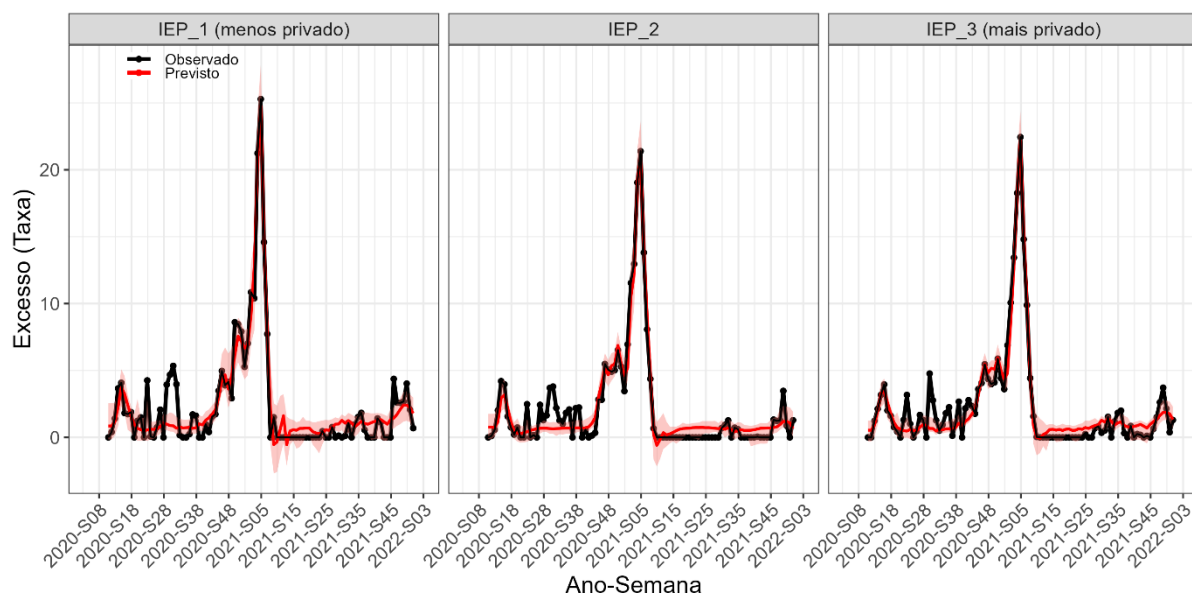


Figura 14. Taxa de óbitos em excesso (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos, por tercil do Índice Europeu de Privação.

#### 4.1.5. Nível de escolaridade

O primeiro tercil (menor escolaridade) foi aquele para o qual se estimou uma taxa de óbitos em excesso mais elevada (356 por 100 000 habitantes), no entanto, este valor não foi estatisticamente significativo. O segundo e terceiro tercis apresentaram valores semelhantes (206 por 100 000 habitantes no segundo tercil e 203 por 100 000 habitantes no terceiro tercil). Observou-se, um aumento da proporção de óbitos atribuíveis à COVID-19 com o aumento do nível de escolaridade, variando entre 67 % e 91 % do primeiro ao terceiro tercil, embora com sobreposição dos intervalos de predição (Quadro 1 e Figuras 15 a 17).

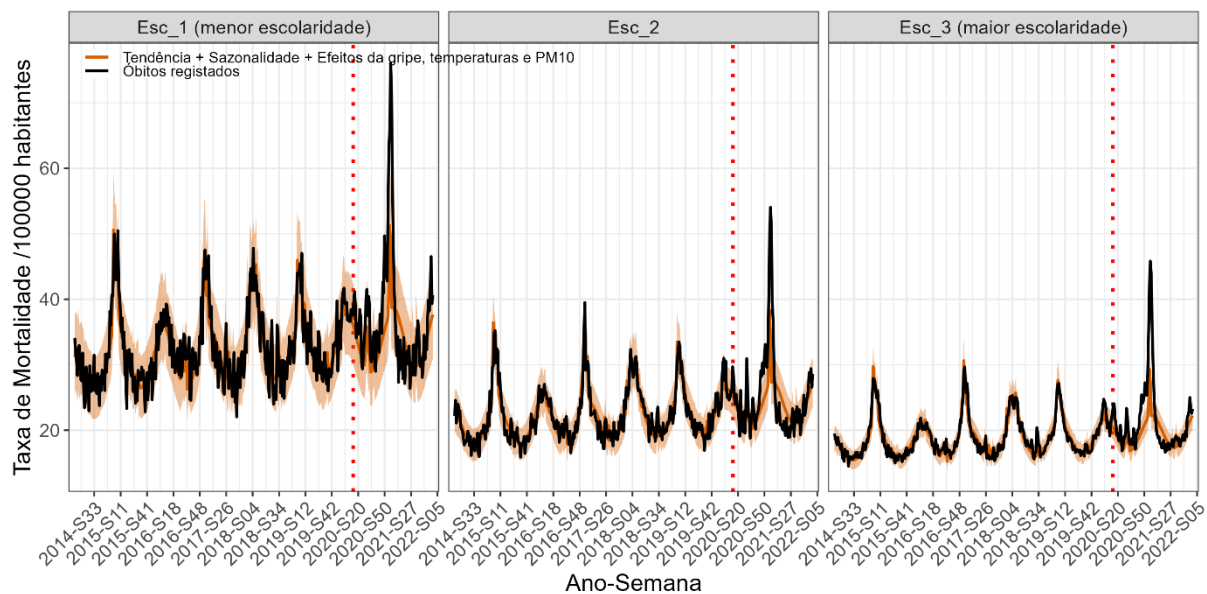


Figura 15. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000) para todas as causas desagregadas por tercil de escolaridade. A linha a tracejado vermelha marca a semana em que foi identificado o primeiro caso de COVID-19 em Portugal.

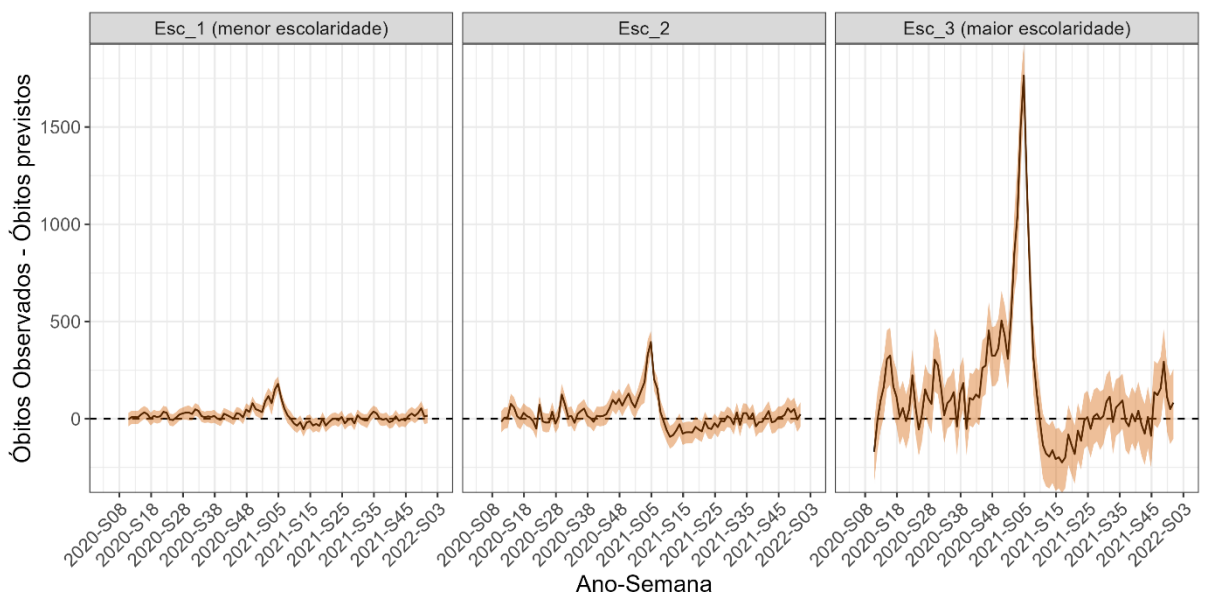


Figura 16. Excessos semanais estimados com os correspondentes intervalos de predição por tercil de escolaridade.

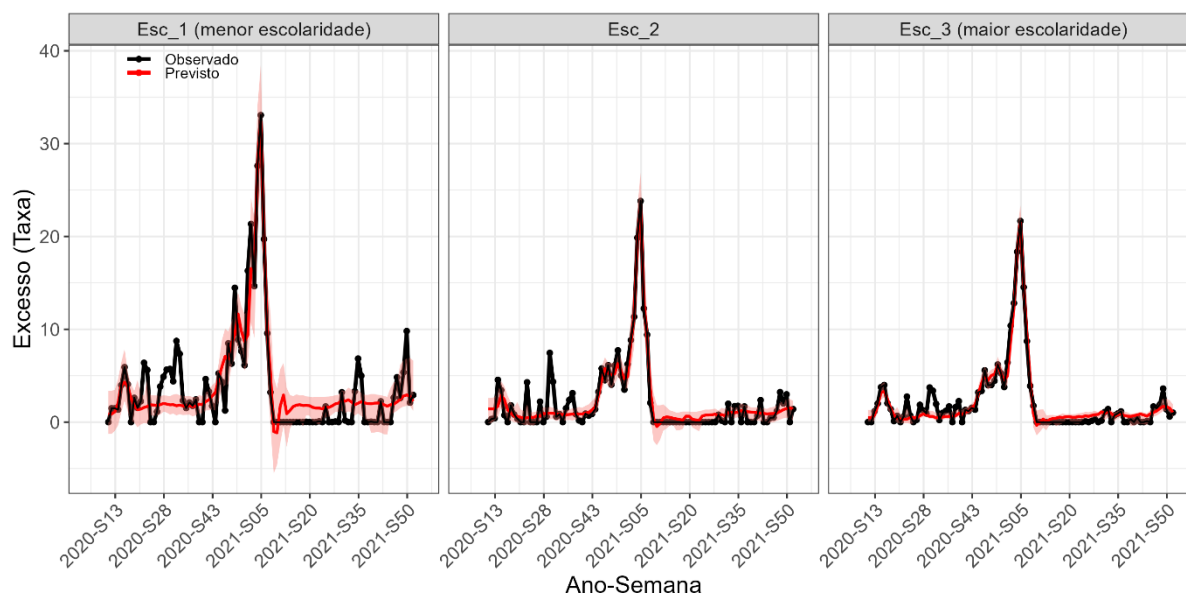


Figura 17. Taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados de acordo com modelo aditivo generalizado ajustado para o número de óbitos por causa específica COVID-19, o Índice de contingência e o número de camas ocupadas em enfermaria e cuidados intensivos, por tercil de escolaridade.

#### 4.2. Excessos de mortalidade por causa específica

(Anexo 4: evolução da taxa de mortalidade pelas diferentes causas estudadas)

Entre as várias causas de morte estudadas apenas os excessos de mortalidade estimados para as causas respiratórias (187 por 100 000 habitantes) e causas acidentais (18 por 100 000 habitantes) foram estatisticamente significativos (Quadro 2, Figuras 18,20). Na mortalidade por causas respiratórias o excesso foi, na sua maioria, diretamente atribuível à COVID-19 (98 %), enquanto que a proporção de óbitos em excesso diretamente atribuíveis à COVID-19 nas causas acidentais (-0,25) mostrou que o seu aumento não se deveu ao efeito direto da pandemia (Quadro 2, Figura 20).

Quadro 2. Excesso de mortalidade por causas específicas em Portugal entre março de 2020 e dezembro de 2021 e proporção atribuível ao efeito direto da COVID-19.

Causa de morte	Óbitos em excesso n (IP 95)	Taxa de óbitos em excesso (/10 <sup>5</sup> ) (IP 95)	Proporção atribuível à COVID-19 (IP 95)
Cancro	245 (-153;632)	2 (-1; 6)	0 (-1,39; 0,94)
Diabetes	676 (-301;1 555)	7 (-3; 15)	0,44 (-0,14; 0,78)
Cerebrovasculares	831 (-527; 2 106)	8 (-5; 20)	0,18 (-0,32; 0,72)
Cardíacas	500 (-886; 1 783)	5 (-9; 17)	0,29 (-0,93; 1,00)
Respiratórias	19 423 (16 122; 22 324)	187 (155; 215)	0,98 (0,95; 1,00)
Demência	643 (-639; 1 804)	6 (-6; 17)	0,00 (-1,42; 0,67)
Externas	331 (-657; 1 224)	3 (-6; 12)	0,00 (-1,07; 0,80)
Acidentais	1 882 (236; 3 255)	18 (2; 31)	-0,25 (-0,51; 0,06)
Auto-infligidas	161 (-230; 499)	2 (-2; 5)	0,00 (-0,92; 0,39)
Desconhecidas*	1 487 (-376; 3 093)	14 (-4; 30)	0,69 (0,3; 0,89)

IP 95: Intervalo de Predição a 95%, \* inclui causas de morte mal definidas

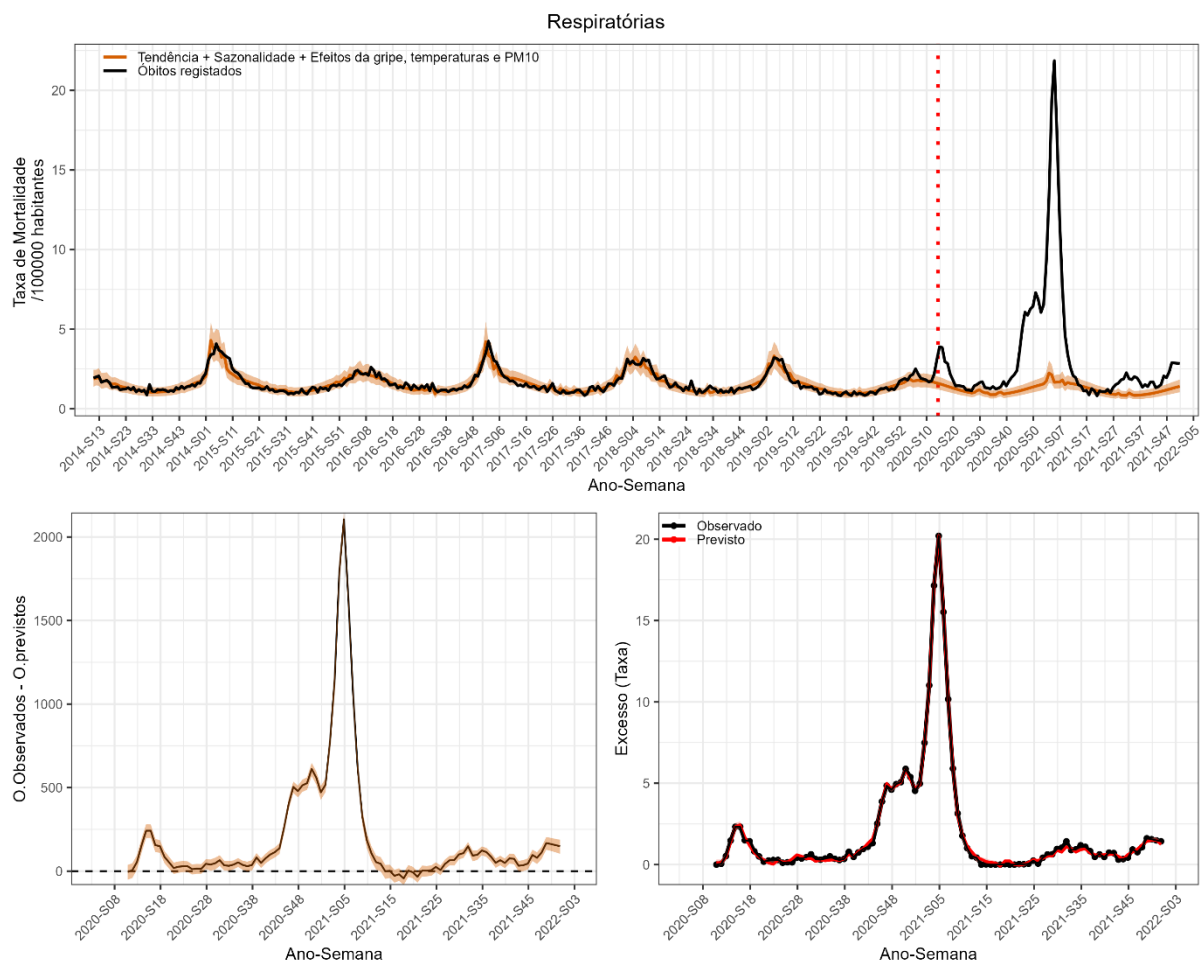


Figura 18. Taxas de mortalidade por causas respiratórias (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por causas respiratórias e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por causas respiratórias.

Na evolução da mortalidade por causas externas observou-se uma tendência crescente ao longo dos anos, sendo que a partir de março de 2020 foram identificados alguns períodos nos quais a mortalidade esteve abaixo do esperado. Os períodos de excesso de mortalidade observados foram próximos dos valores atingidos no período pré-pandemia de COVID-19 (Figura 20). Estratificando a mortalidade por causas externas entre a mortalidade por causas acidentais e lesões auto-infligidas, identificaram-se distintos padrões de mortalidade (Figuras 20 e 21). Enquanto a mortalidade por lesões auto-infligidas não apresentou um padrão claramente diferente daquele apresentado antes de março de 2020 (Figura 21), a mortalidade por causas acidentais apresentou uma variação decrescente em março de 2020, apresentando vários períodos de excessos de mortalidade a partir de fevereiro de 2021 (Figura 20). Não foram identificados excessos de mortalidade por causas externas atribuíveis à COVID-19, mas observou-se uma relação negativa entre a COVID-19 e a mortalidade por acidentes (Quadro 2 e Figuras 10 e 20).

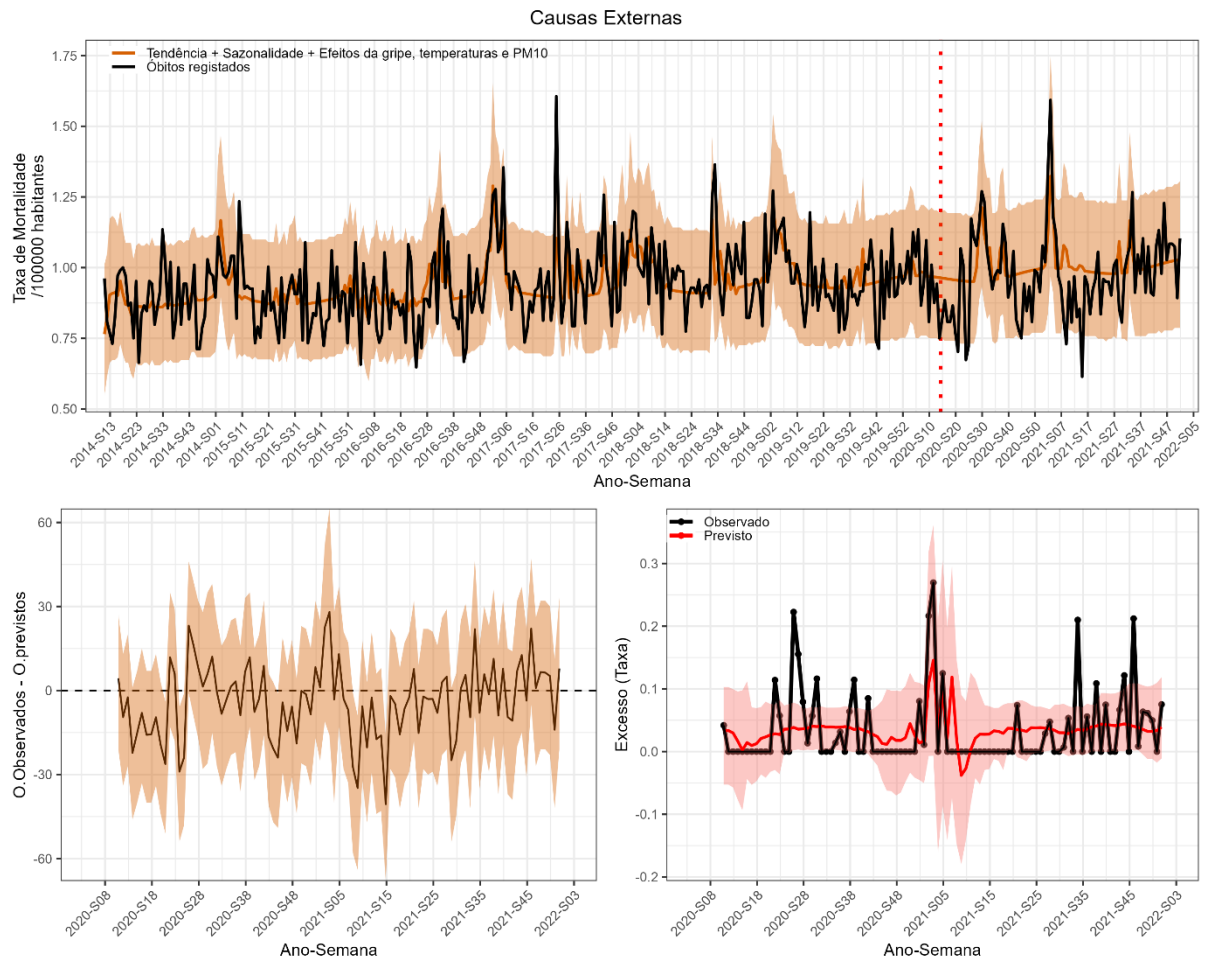


Figura 19. Taxas de mortalidade por causas externas (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por causas externas e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por causas externas.

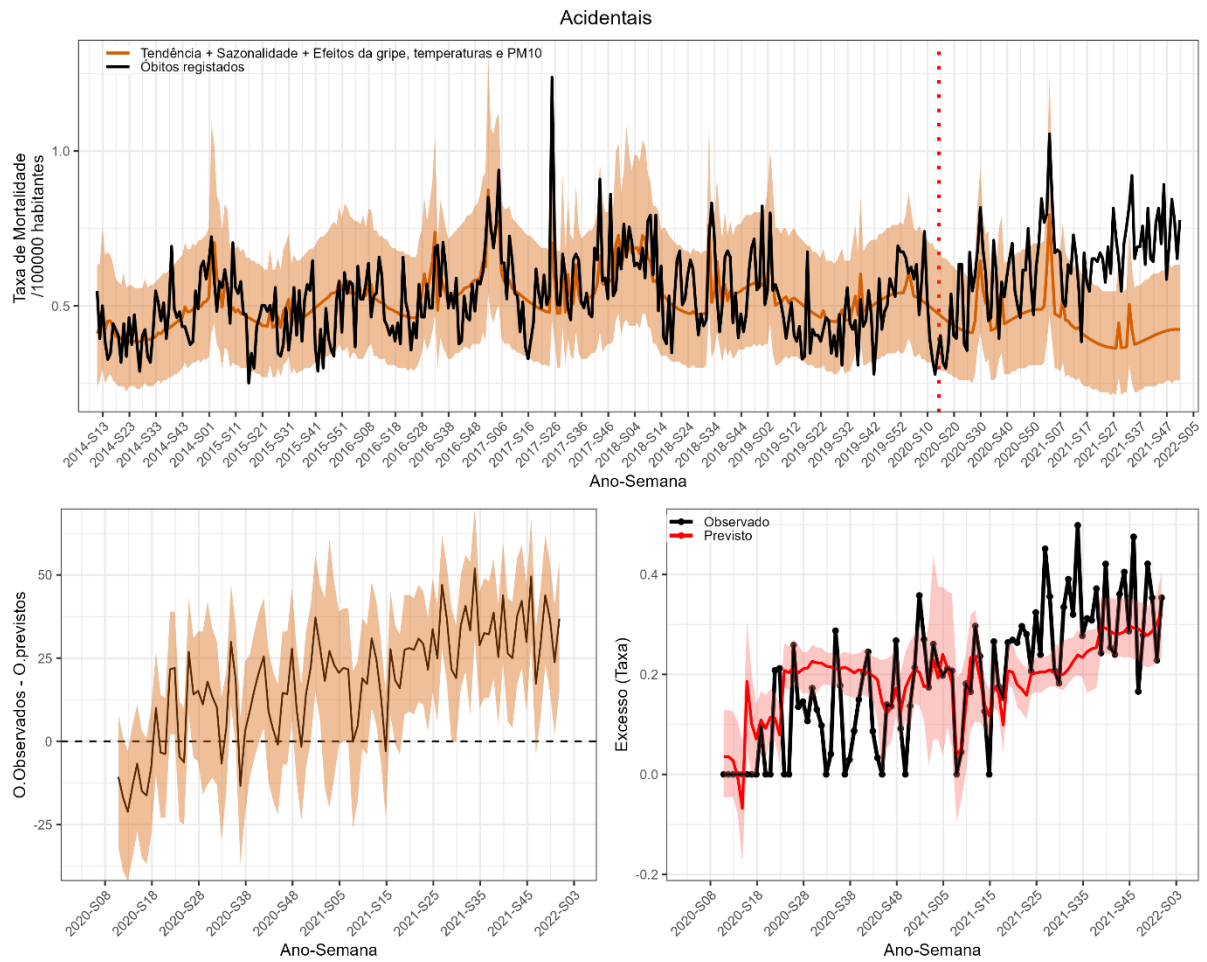


Figura 20. Taxas de mortalidade por causas acidentais (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por causas acidentais e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por causas acidentais.

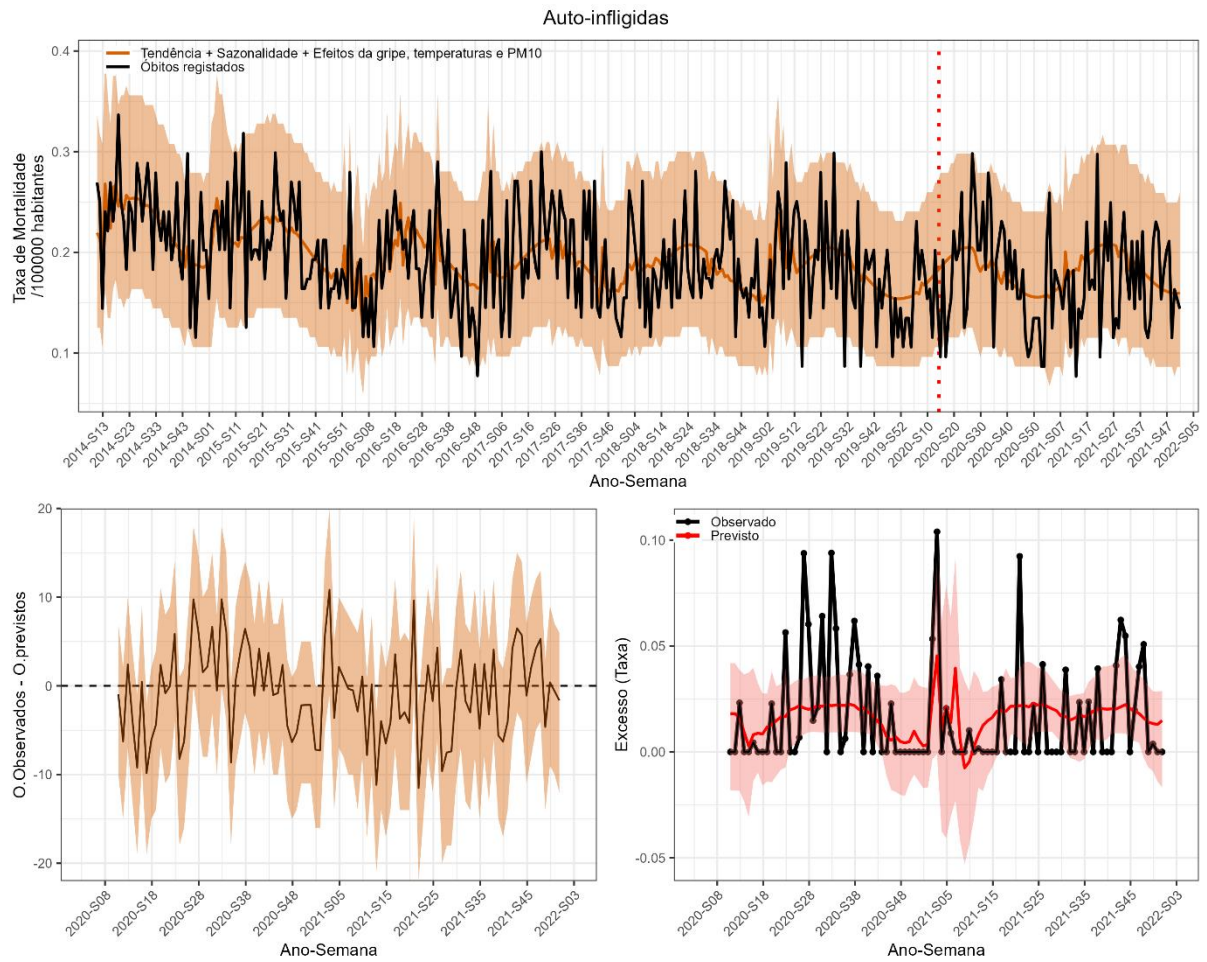


Figura 21. Taxas de mortalidade por lesões auto-infligidas (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por lesões auto-infligidas e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por lesões auto-infligidas.

A mortalidade por cancro diminuiu consistentemente abaixo da linha de base ao longo de 2021, contrariando a tendência que tinha sido observada até 2020. Os períodos com mortalidade observada superior à mortalidade esperada ocorreram até outubro de 2020, sendo que o mais elevado ocorreu entre julho e agosto de 2020 (Figura 22). Não se observaram excessos de mortalidade diretamente atribuíveis à COVID-19 (Quadro 2 e Figura 22).

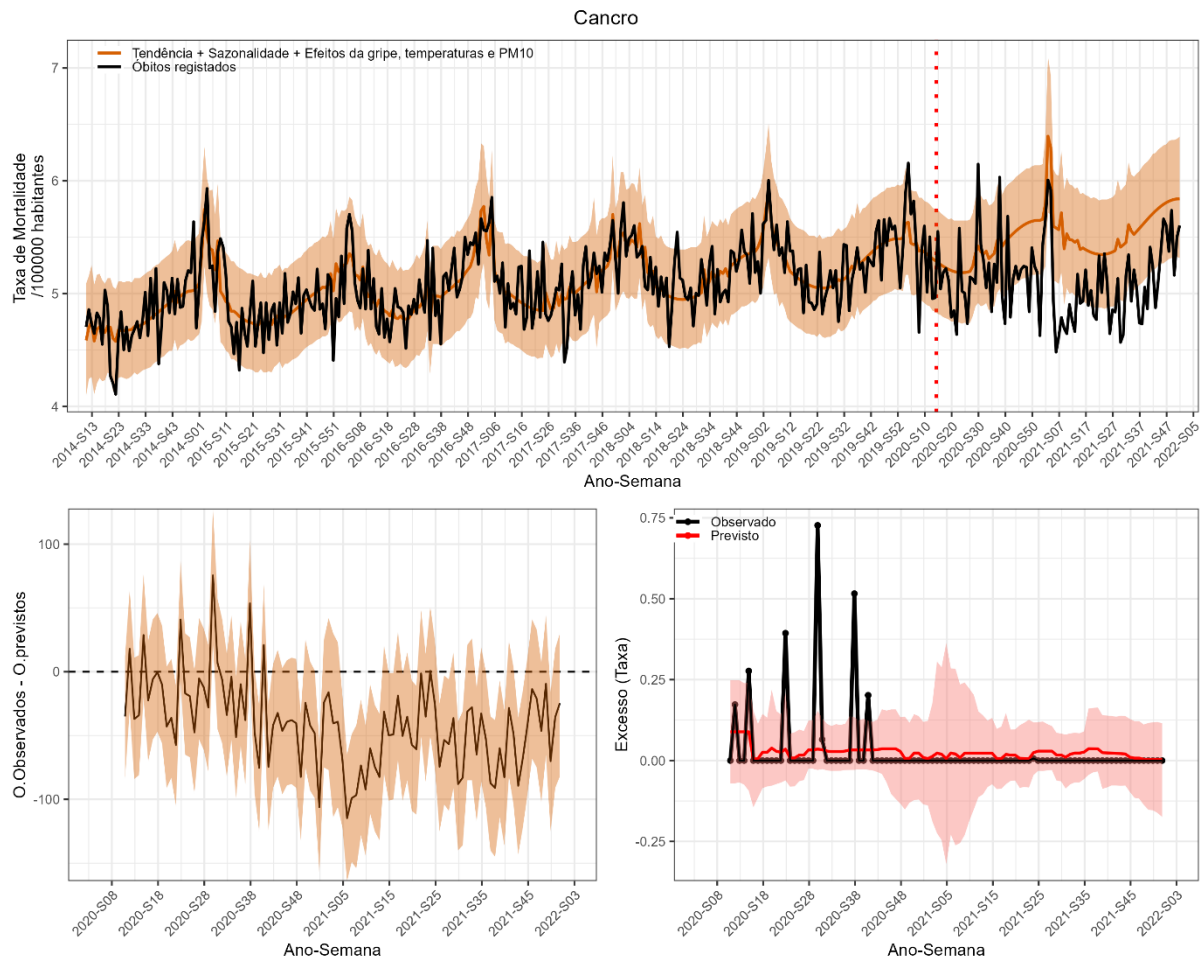


Figura 22. Taxas de mortalidade por cancro (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por cancro e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por cancro.

A mortalidade por diabetes apresentou vários períodos de excesso de mortalidade sendo os mais evidentes em julho-agosto de 2020 e em janeiro-fevereiro de 2021. Este último foi o que teve maior duração e intensidade, embora não tenha sido distinto do esperado de acordo com as condições atmosféricas e epidemiológicas (Figura 23), já o excesso de mortalidade no verão de 2020 foi superior ao esperado. Após fevereiro de 2021, a mortalidade por diabetes esteve abaixo da linha de base em vários períodos, voltando a aumentar no final do ano (Figura 23). A proporção do excesso de mortalidade atribuível à COVID-19 (44 %) não foi estatisticamente significativa.

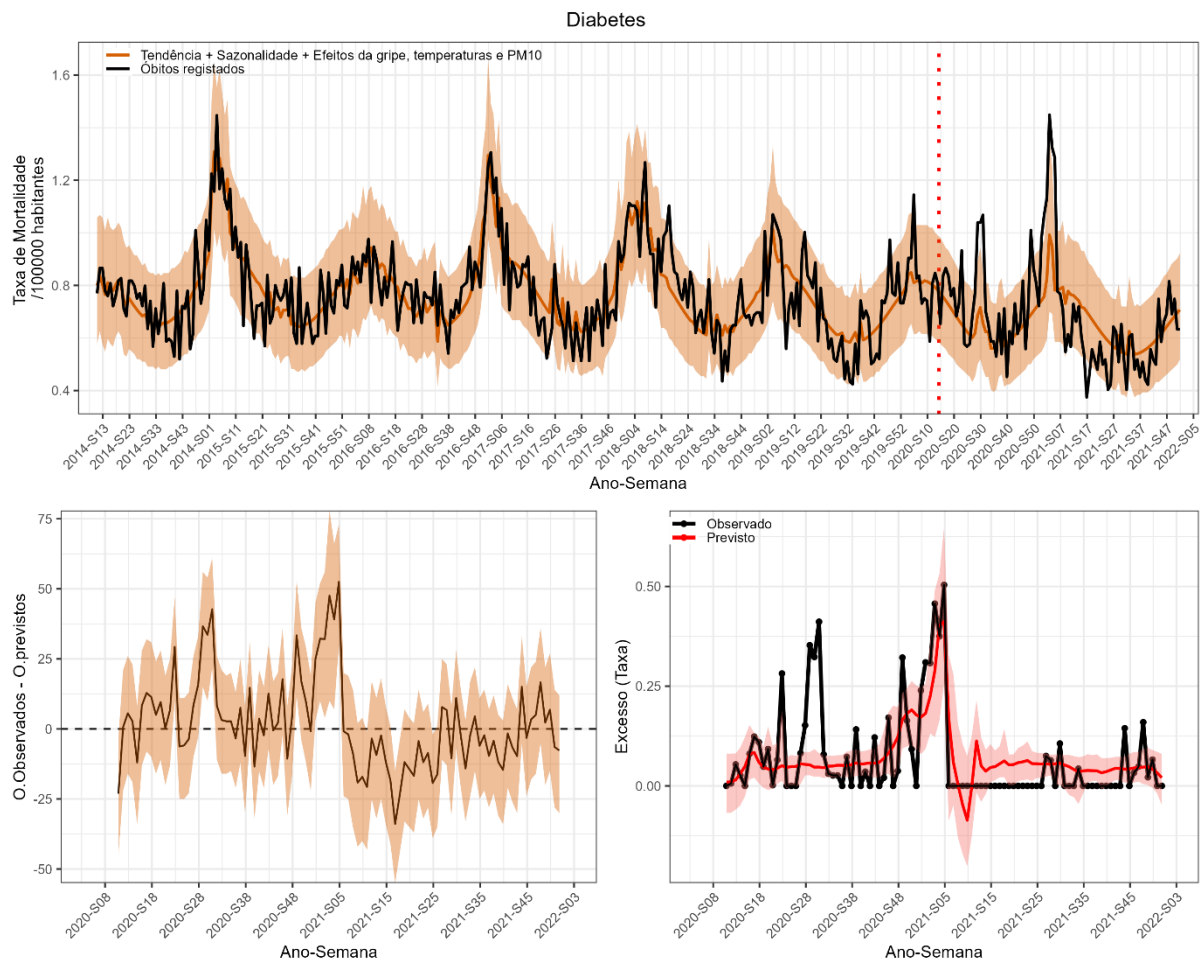


Figura 23. Taxas de mortalidade por diabetes (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por diabetes e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por diabetes.

A mortalidade por doenças cerebrovasculares esteve acima da linha de base na maioria do período de tempo entre março de 2020 e fevereiro de 2021. O período com maior número de óbitos por doenças cerebrovasculares ocorreu entre janeiro e fevereiro de 2021, teve uma intensidade semelhante à observada em invernos anteriores (Figura 24). A proporção de óbitos em excesso atribuíveis à COVID-19 (18 %), não foi estatisticamente significativa.

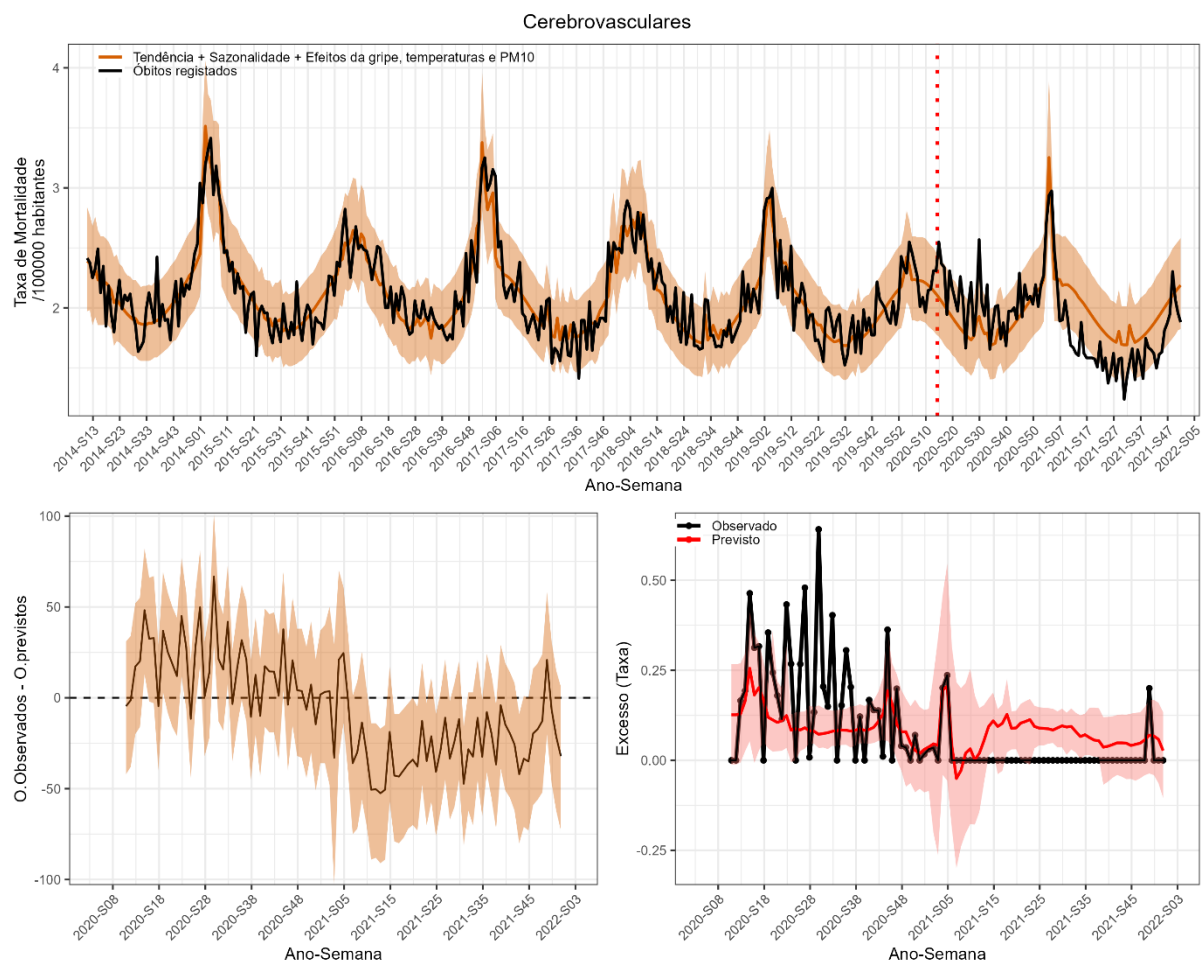


Figura 24. Taxas de mortalidade por doenças cerebrovasculares (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por doenças cerebrovasculares e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por doenças cerebrovasculares.

A mortalidade por doenças cardíacas apresentou o valor mais elevado em janeiro-fevereiro de 2021 e diminuindo abaixo da linha de base a partir daí (Figura 25). A proporção de óbitos em excesso diretamente atribuíveis à COVID-19 (28 %), não foi estatisticamente significativa.

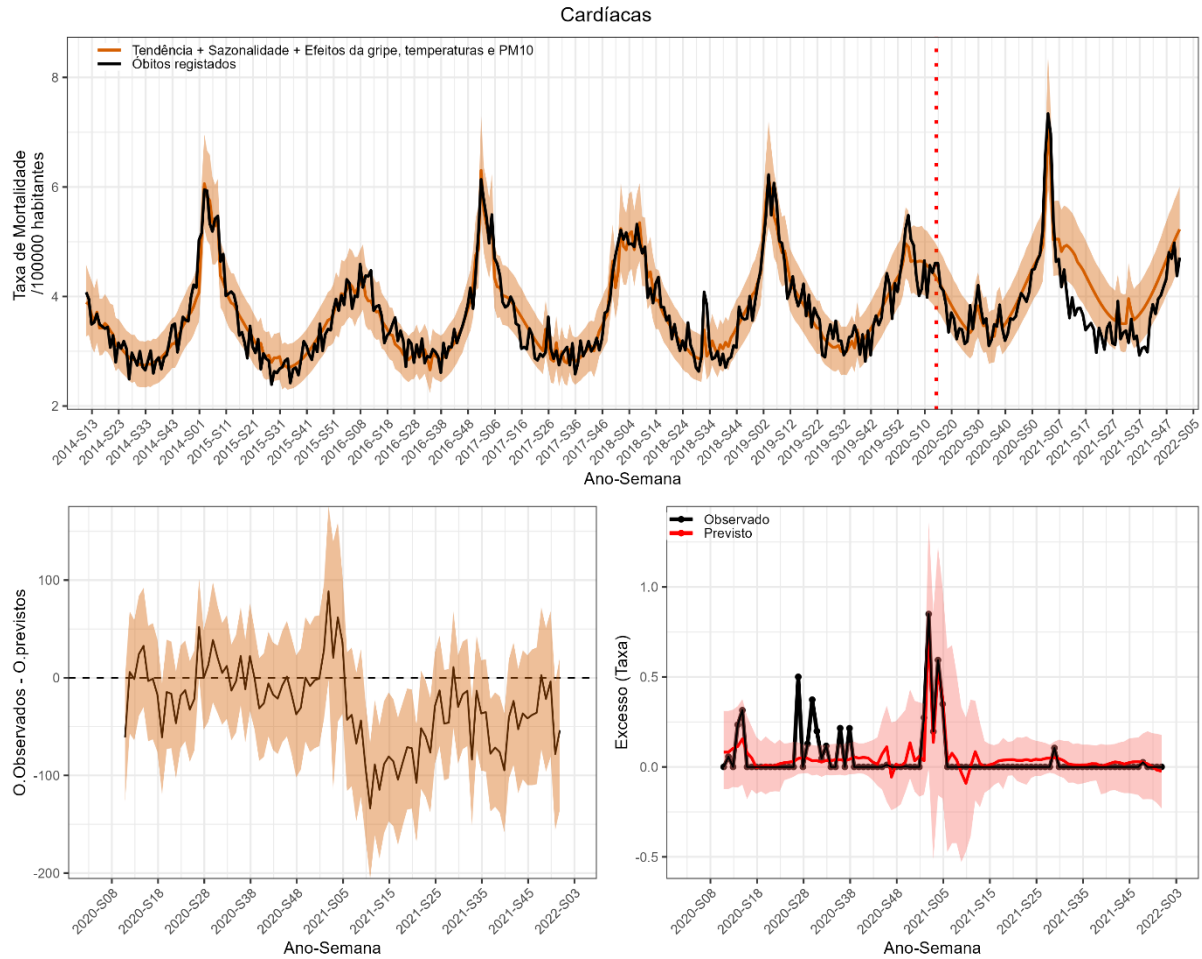


Figura 25. Taxas de mortalidade por doenças cardíacas (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por doenças cardíacas e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por doenças cardíacas.

A mortalidade por demência apresentou três períodos de aumento da mortalidade mais evidentes: em março de 2020, julho-agosto de 2020 e entre janeiro-fevereiro de 2021; os dois primeiros foram os mais intensos em relação ao esperado. A partir de fevereiro de 2021 a mortalidade esteve sistematicamente abaixo da linha de base (Figura 26). Não foram identificados excessos de mortalidade por demência diretamente atribuíveis à COVID-19.

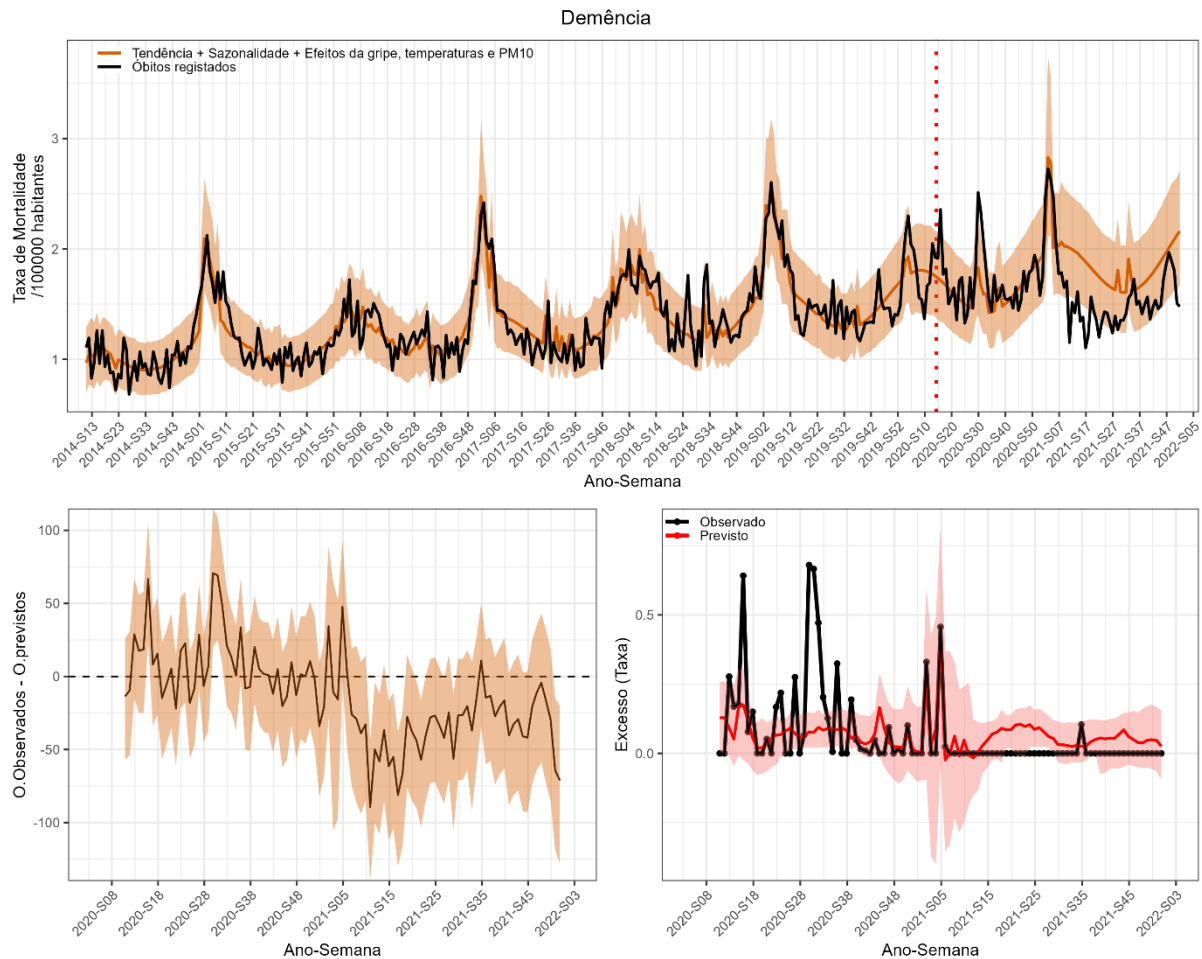


Figura 26. Taxas de mortalidade por demência (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por demência e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por demência.

A mortalidade por causas mal-definidas ou desconhecidas esteve quase sempre acima da linha de base desde março de 2020, sendo que o primeiro período de excesso de mortalidade ocorreu na semana de identificação do primeiro caso de COVID-19 em Portugal. O pico de mortalidade de maior intensidade ocorreu em janeiro-fevereiro de 2021 (Figura 27). O excesso de óbitos por causas mal definidas ou desconhecidas atribuível à COVID-19 foi de 69 %.

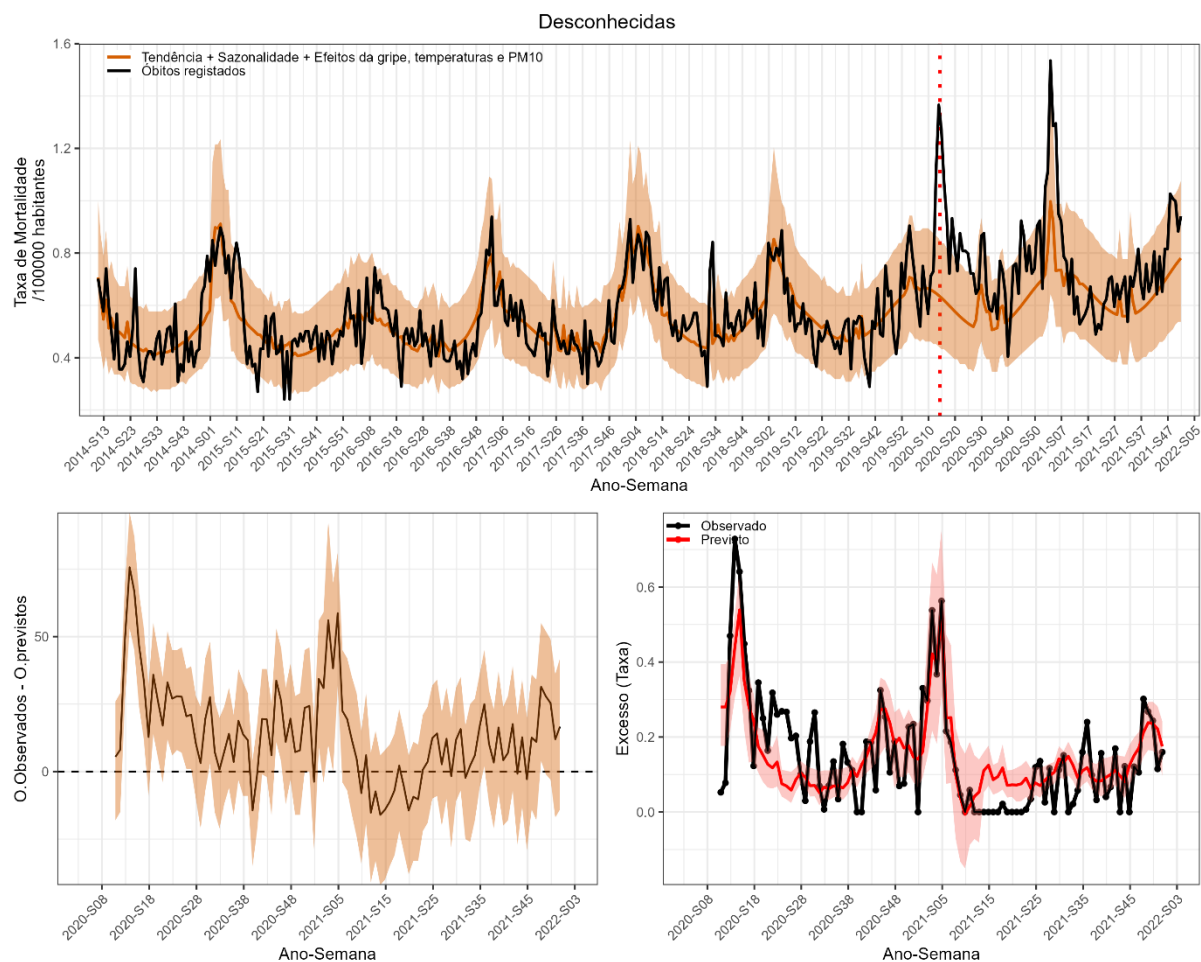


Figura 27. Taxas de mortalidade por causas mal-definidas ou desconhecidas (/1000 000) observadas e esperadas, evolução do número de óbitos em excesso por causas mal-definidas ou desconhecidas e taxa de excesso de óbitos (/100 000) observados e esperados por causas mal-definidas ou desconhecidas.

## 5. Discussão

Entre março de 2020 a dezembro de 2021, estimámos um excesso de mortalidade por todas as causas de 21 243 óbitos (204 por 100 000), dos quais cerca de 90 % foram atribuíveis ao efeito direto da COVID-19 (aproximadamente 19 119 óbitos). Foram estimados excessos de mortalidade acima dos 65 anos de idade, sendo o grupo etário  $\geq 85$  anos aquele para o qual se estimou o excesso de mortalidade mais elevado (2 924 por 100 000), 85 % diretamente atribuível à COVID-19. No que respeita às diferentes causas de morte estudadas, as mortes por causas respiratórias (187 por 100 000) e as mortes por acidente (18 por 100 000) foram as únicas para as quais se estimaram excessos de mortalidade no total deste período.

### 5.1. Excessos de mortalidade por todas as causas

O excesso de mortalidade estimado neste estudo é próximo do identificado na vigilância diária da mortalidade em Portugal, desde o início da pandemia até final de dezembro de 2021 (20 019 óbitos em excesso) (5,6), e do excesso estimado para Portugal pela Organização Mundial de Saúde (OMS) [23 490 (Intervalo de Confiança 95 %: 20 245; 26 619)] (3), mas muito inferior ao anteriormente estimado por Wang et al (40 400) (2), estudo em relação ao qual foram apontadas limitações metodológicas que terão sobrestimado os excessos de mortalidade em alguns territórios (47).

Comparativamente a outros eventos com impacte na mortalidade, este excesso de mortalidade foi o mais elevado ocorrido em Portugal, à exceção do associado à pandemia de gripe de 1918 (48). Em relação a excessos de mortalidade estimados para outros países europeus, durante o mesmo período, estas estimativas são próximas do excesso de mortalidade estimado para Espanha (107 538<sup>1</sup>), superiores aos estimados para França (87 645<sup>1</sup>) e Dinamarca (1 297<sup>1</sup>), mas inferiores ao excesso estimado para Itália (184 264<sup>1</sup>) (3). Nos Estados Unidos da América (EUA), usando a mesma metodologia, foi estimado um excesso de óbitos por todas as causas de 318 por 100 000 habitantes, 84 % diretamente atribuível à COVID-19 (37). Estas diferenças podem estar relacionadas com a menor intensidade da pandemia em Portugal nas fases iniciais (49), mas também com diversas diferenças demográficas, sociais e de organização dos serviços de saúde e da resposta à pandemia (50,51).

Dada a elevada letalidade da infeção nas fases iniciais da pandemia (52) e a ausência de qualquer tipo de imunidade contra o SARS-CoV-2 na maioria da população (53,54), não é surpreendente que nestes primeiros 22 meses de pandemia, a grande maioria dos óbitos em excesso tenha ocorrido por efeito direto da infeção por SARS-CoV-2. Salienta-se, ainda assim, que a estimativa do excesso de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19 seja muito próxima do número de óbitos por COVID-19 reportados nesse período (18 977) (38),

---

<sup>1</sup> Os excessos de óbitos devem ser comparados com base na população de cada país.

o que consideramos que possa estar relacionado com o facto de o pico de mortalidade por COVID-19 em Portugal ter ocorrido num período de ampla disponibilidade e utilização dos testes de diagnóstico do SARS-CoV-2.

A ausência de diferenças entre sexos, parece em desacordo com o maior risco de morte por COVID-19 observado no sexo masculino (33,55,56). Contudo, os nossos resultados devem ser interpretados tendo em conta o mais elevado número de mulheres nos grupos etários mais idosos na população portuguesa (razão entre mulheres e homens no grupo etário  $\geq 85$  anos: 1,95) (44), nos quais ocorreu o maior número de mortes. Em linha com estes resultados, um estudo anterior, que estimou o excesso de mortalidade em 29 países, incluído Portugal, apenas identificou um excesso de mortalidade mais elevado no sexo masculino após padronização da mortalidade para a idade (49). O efeito da idade na mortalidade por COVID-19 foi demonstrado numa meta-análise com mais de meio milhão de doentes com COVID-19 de diferentes países, que identificou um risco de morte por COVID-19 mais elevado acima dos 50 anos de idade, com gradiente de risco crescente com a idade (57); sendo o grupo etário  $\geq 85$  anos aquele que apresentou uma taxa de mortalidade mais elevada (58). Gradiente semelhante no excesso de mortalidade por grupos etários foi identificado no nosso estudo, sendo que o grupo etário  $\geq 85$  anos foi o que apresentou maior excesso de mortalidade por todas as causas (2 924 por 100 000). Apesar deste grupo etário ter sido aquele para o qual se estimou uma menor fração do excesso de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19 (85 %), dada a elevada magnitude do excesso de mortalidade por todas as causas acima dos 85 anos, podemos concluir ter sido este o grupo que apresentou uma taxa de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19 mais elevada. O decréscimo da fração do excesso de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19 com a idade, que identificámos em Portugal, não foi observado no EUA (37), facto que interessa vir a estudar no futuro com mais detalhe, dado que pode indicar uma maior fragilidade da população idosa portuguesa e consequente maior suscetibilidade aos efeitos adversos das medidas não farmacológicas.

Mas a diferença mais notável entre a Europa e os EUA, no que respeita à distribuição etária da mortalidade durante a pandemia, foi a ausência de excessos de mortalidade abaixo dos 45 anos na Europa e abaixo dos 65 anos em Portugal (50,59,60). Dada a menor proporção de óbitos atribuíveis à COVID-19 nos grupos etários mais jovens, esta disparidade residirá, sobretudo, em diferenças nas mortes não-COVID-19 nos grupos etários abaixo dos 65 anos (61). De facto, enquanto em Portugal, apenas se observou um aumento das causas acidentais nos períodos de menor intensidade das medidas restritivas, nos EUA observou-se um aumento em todas as causas externas ao longo da pandemia (37), aparentemente associado ao aumento do abuso de substâncias, ideação suicida (13,15) e aumento da violência interpessoal (16), não havendo evidência que o mesmo tenha acontecido em Portugal.

Vários estudos internacionais apontam que durante a pandemia de COVID-19 se acentuaram desigualdades em saúde, com grupos de minorias étnicas ou menor nível socioeconómico a serem mais afetados (33,36,55,62,63), devido ao maior risco de exposição, menor acesso a ajudas sociais, piores condições de

habitabilidade e menor acesso aos cuidados de saúde. O mesmo parece ter acontecido em Portugal, uma vez que a população com maior nível de privação económica foi aquela em que se observou uma estimativa pontual da fração do excesso de mortalidade diretamente atribuível à COVID-19 mais elevada (89 %). De notar que, este resultado deve ser interpretado com precaução dado que não foram estimadas diferenças nos excessos de mortalidade entre os diferentes níveis de privação económica, o que consideramos poder estar relacionado com a limitada capacidade de discriminação das 3 categorias usadas para esta variável. No entanto, o reduzido número de eventos nas categorias extremas não permitiu a utilização de maior número de estratos na categorização do índice de europeu de privação.

Já no que se refere ao nível de escolaridade, observou-se um aumento da estimativa pontual da fração da mortalidade com o aumento da escolaridade (variando de 67 % nas áreas de menor escolaridade a 91 % nas áreas de maior escolaridade), que parece discrepante dos resultados obtidos para o nível de privação económica. No entanto, estas duas variáveis podem medir diferentes componentes socioeconómicas, com diferentes impactes na mortalidade. Sendo ainda de considerar, nestes resultados, um potencial efeito de confundimento da idade, dada a associação entre idade, nível de escolaridade (64) e mortalidade.

Na distribuição regional dos excessos de mortalidade é possível distinguir dois grupos muito distintos: o conjunto das regiões do Norte ao Alentejo, onde se observaram excessos de mortalidade com um gradiente crescente norte-sul e impactes diretos da pandemia superiores a 63 %; e o conjunto das regiões Autónomas e do Algarve, nas quais os excessos de mortalidade e impacte direto da pandemia foram bastante inferiores e não significativos. Estes resultados estão de acordo com o Inquérito Serológico Nacional à COVID-19 realizado no final da onda pandémica de outubro 2020 - fevereiro 2021 (53), que indicou uma menor incidência de infeções por SARS-CoV-2 nas Regiões Autónomas e Algarve. Além da variação da incidência, os diferentes impactes na mortalidade entre regiões poderão estar associados às diferenças demográfica, sociais e económicas das suas populações, pelo que estes resultados apoiam a necessidade de adaptação das medidas de resposta a futuras crises de saúde pública às características das populações.

## **5.2. Excessos de mortalidade por causa específica**

As mortes por doenças respiratórias foram as que sofreram um maior aumento durante o período pandémico (187 óbitos em excesso por 100 000 habitantes), sendo quase a totalidade do excesso atribuível à COVID-19, cuja principal apresentação clínica é a de uma infeção respiratória (65). Nos anos pré-pandemia, os excessos de mortalidade por todas as causas e por doenças respiratórias estiveram associados às epidemias de gripe (66,67), facto que não aconteceu neste período, por não ter ocorrido circulação epidémica de gripe entre março de 2020 e dezembro de 2021, provavelmente devido às medidas de saúde pública em vigor (20,68). Ainda que tenham ocorrido excessos de mortalidade por causas respiratórias coincidentes com a emergência das variantes Delta e Omicron, foi evidente a redução da mortalidade por

causas respiratórias após fevereiro de 2021. Esta redução terá resultado da conjugação de vários fatores, nomeadamente, o aumento da imunidade da população devido à infeção e vacinação (69), o surgimento de variantes causadores de doença menos grave (70), e consequente redução da letalidade por SARS-CoV-2 (52), mas também devido a um efeito de colheita sem precedentes após o pico de mortalidade de janeiro-fevereiro de 2021.

As causas de morte mal-definidas ou desconhecidas foram a segunda causa de morte diretamente mais afetada pela COVID-19 durante os dois primeiros anos da pandemia. Os dois períodos de excesso de mortalidade mais elevados por esta causa ocorreram em março de 2020 e em janeiro-fevereiro de 2021. Colocamos como hipótese que o primeiro, de menor intensidade, esteja associado à menor capacidade de testagem e à escassez de recursos existentes nesse período. O facto de o aumento desta causa de morte ter tido início antes da primeira morte por COVID-19 no país, pode ser um indício de uma circulação prévia de SARS-CoV-2 que não foi possível identificar. O segundo e mais excesso de mortalidade por esta causa coincidiu com o mais elevado excesso de mortalidade, período durante o qual os serviços de saúde e profissionais de saúde estavam sob elevada pressão na resposta à COVID-19, sendo plausível, sob essas condições, uma menor capacidade de diagnóstico e esclarecimento de todas as mortes. O mesmo foi identificado em outros países, como os EUA, Brasil e Itália (71–74). Do ponto de vista da preparação da resposta a uma próxima crise de saúde pública, estes resultados sugerem que mudanças inesperadas na frequência de mortes de causa mal-definidas ou desconhecidas possam ser usadas como um sinal de alerta precoce.

Não foram estimados excessos de mortalidade significativos, durante os primeiros 22 meses da pandemia de COVID-19, nas restantes causas de morte estudadas, ao contrário do descrito para os EUA no mesmo período (37). Neste estudo, os excessos de mortalidade foram estimados para todo o período entre março de 2020 e dezembro de 2021, mas uma observação mais detalhada sobre a evolução da mortalidade esperada e observada para cada uma dessas causas revela padrões de mortalidade muito distintos em 2020 e 2021, e entre as várias ondas pandémicas, que não foram possíveis de quantificar no presente estudo, mas que poderão indicar diferentes mecanismos e efeitos da COVID-19 ao longo do tempo.

Tomemos como exemplo, a evolução da mortalidade por cancro, que diminuiu consistentemente abaixo da linha de base ao longo de 2021, contrariando a tendência crescente que vinha sendo observada até 2020. Este resultado parece estar associado a um efeito de riscos concorrentes, e consequente efeito de colheita, isto é, antecipação do óbito de pessoas muito frágeis que ocorreriam num curto espaço de tempo, reduzindo assim a mortalidade geral e mortalidade por outras causas num período posterior. Este fenómeno foi inicialmente descrito em fenómenos meteorológicos (75), mas é também evidente nas epidemias de gripe (76) e na pandemia de COVID-19 (77). De facto, os doentes oncológicos têm maior risco de contrair infeção por SARS-CoV-2, devido ao seu estado de imunossupressão e contacto frequente com os serviços de saúde (78), tendo ainda um risco aumentado de doença grave e morte quando infetados pelo SARS-CoV-2 (78–80).

Observou-se que em 2,0 % e 2,4 % das mortes por cancro registadas, respetivamente, em 2020 e 2021, a COVID-19 surgiu como causa subjacente, com percentagens mais elevadas durante os picos de COVID-19 e entre pessoas mais velhas, do sexo masculino, pertencentes a determinados grupos étnicos, ou com diagnóstico prévio de leucemia, linfoma ou mieloma (81). Contudo, este efeito a curto prazo deverá ser limitado, dado ter ocorrido, sobretudo, nos doentes mais frágeis, e ainda devido ao expectável aumento de mortes evitáveis, em consequência da diminuição de rastreios oncológicos e diagnóstico precoce durante 2020 e 2021 (12,14,82,83).

O mesmo efeito de colheita pode ter afetado a mortalidade por doenças cardíacas, cerebrovasculares, diabetes e demência, identificadas como fatores de risco para morte por COVID-19 (84–87) e para as quais se observou um acentuado decréscimo da mortalidade específica após o excesso de mortalidade da onda pandémica de outubro 2020 - fevereiro de 2021.

Uma outra alteração na evolução da mortalidade por demência, doenças cerebrovasculares e diabetes ocorreu no verão de 2020, numa época de limitada circulação de SARS-CoV-2 (38), coincidente com um período de calor extremo ocorrido em Portugal entre 12 de julho e 8 de agosto, durante o qual se observou um aumento da mortalidade por estas causas além do esperado para as condições atmosféricas e epidemiológicas. Este resultado está de acordo com um estudo nacional anterior (88) que identificou um excesso de mortalidade por todas as causas durante a onda de calor de 2020 mais intenso do que o previsto para as condições atmosféricas, concluindo que o excesso de mortalidade associado à onda de calor foi provavelmente amplificado pela redução no acesso e procura de serviços de saúde desde o início da pandemia (89–91).

### **5.3. Limitações**

Apesar da utilização das regras de codificação da OMS durante todo o período estudado (41), não podemos excluir a existência de um viés de classificação nas causas de morte, que é realizada exclusivamente com base na informação constante no certificado de óbito, que, por vezes, pode ser insuficiente ou pouco precisa. Tal poderá ter sido mais provável nas mortes por COVID-19 em pessoas com mais co-morbilidades, em especial durante as ondas de COVID-19 mais intensas. Em segundo lugar, as variáveis usadas para modelar os excessos de mortalidade esperado durante o período da pandemia podem não traduzir todas as alterações ocorridas na população, ou em alguns grupos populacionais, ao longo da pandemia. Vejamos, como exemplo, o índice de contingência que classifica a intensidade das medidas não farmacológicas de acordo com as medidas ativadas em cada momento a nível nacional, mas que não traduz a variação das medidas implementadas a nível regional, ou a adesão da população a essas medidas com base na sua perceção de risco. Em terceiro, apesar de conseguirmos estimar o efeito direto da pandemia na mortalidade, não é possível com os dados disponíveis e este desenho de estudo destrinçar os mecanismos subjacentes ao

efeito indireto da pandemia na mortalidade, aspeto que deve ser mais detalhadamente estudado com estudos posteriores. Referir ainda que as estimativas foram calculadas para a totalidade do período pandémico, entre março de 2020 e dezembro de 2021, não tendo sido possível identificar excessos de mortalidade em períodos específicos de menor duração, os quais deverão ser igualmente estudados com outras metodologias. Por fim, é de sublinhar que este estudo se centrou na medição dos impactes da pandemia a curto prazo, devendo este trabalho ser continuado ao longo do tempo, por forma a monitorizar o impacte decorrente, em especial dos efeitos indiretos, da pandemia de COVID-19 nos próximos anos.

#### **5.4. Conclusões**

Como principais conclusões destacamos que a pandemia de COVID-19 teve um impacte de muito elevada intensidade na mortalidade, principalmente devido às mortes por COVID-19. Estes impactes não foram iguais para toda a população, tendo sido mais intenso nos grupos etários mais idosos e nos indivíduos com doenças crónicas. Tal reforça a necessidade de dar prioridade a estes grupos populacionais na preparação e resposta a futuras pandemias, quer na proteção em relação à infeção e suas complicações, quer na prevenção e mitigação dos efeitos secundários das medidas não farmacológicas.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):727–33.
2. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* [Internet]. 2022 Apr;399(10334):1513–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621027963>
3. World Health Organization. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021 [Internet]. 2022 May [cited 2023 May 8]. Available from: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>
4. Vieira A, Peixoto VR, Aguiar P, Sousa P, Abrantes A. Excess Non-COVID-19 Mortality in Portugal: Seven Months after the First Death. *Port J Public Heal* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 May 12];38(Suppl 1):47. Available from: <https://pmc/articles/PMC8247835/>
5. Torres A, Silva S, Rodrigues AP. Monitorização da mortalidade 2021 [Internet]. Lisboa; 2022. Available from: [https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8623/1/Relatório Mortalidade\\_2021\\_vfinal.pdf](https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8623/1/Relatório_Mortalidade_2021_vfinal.pdf)
6. Torres A, Silva S, Nunes B, Matias-Dias C, Rodrigues P. Monitorização da Mortalidade 2020 [Internet]. Vol. 2021. Lisboa; 2021. Available from: [https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8622/1/Relatório Mortalidade\\_2020\\_vfinal.pdf](https://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/8622/1/Relatório_Mortalidade_2020_vfinal.pdf)
7. Achilleos S, consortium on behalf of the CM, Quattrocchi A, consortium on behalf of the CM, Gabel J, consortium on behalf of the CM, et al. Excess all-cause mortality and COVID-19-related mortality: a temporal analysis in 22 countries, from January until August 2020. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2023 Jan 20];51(1):35–53. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/51/1/35/6324094>
8. Ball S, Banerjee A, Berry C, Boyle JR, Bray B, Bradlow W, et al. Monitoring indirect impact of COVID-19 pandemic on services for cardiovascular diseases in the UK. *Heart* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jan 22];106(24):1890–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020224/>
9. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];180(6):817–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275292/>
10. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2024 Jan 22];396(10248):381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32679111/>
11. Mansfield KE, Mathur R, Tazare J, Henderson AD, Mulick AR, Carreira H, et al. Indirect acute effects of the COVID-19 pandemic on physical and mental health in the UK: a population-based study. *Lancet Digit Heal* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jan 22];3(4):e217–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612430/>
12. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jan 22];6(3):199–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453763/>
13. Czeisler M, Wiley JF, Facer-Childs ER, Robbins R, Weaver MD, Barger LK, et al. Mental health,

- substance use, and suicidal ideation during a prolonged COVID-19-related lockdown in a region with low SARS-CoV-2 prevalence. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Jan 22];140:533–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174556/>
14. Riera R, Bagattini ÂM, Pacheco RL, Pachito DV, Roitberg F, Ilbawi A. Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to COVID-19 Pandemic: Systematic Review. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021 Dec [cited 2024 Jan 22];7(7):311–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617304/>
  15. Zaami S, Marinelli E, Vari MR. New Trends of Substance Abuse During COVID-19 Pandemic: An International Perspective. *Front psychiatry* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2024 Jan 22];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765328/>
  16. Mazza M, Marano G, Lai C, Janiri L, Sani G. Danger in danger: Interpersonal violence during COVID-19 quarantine. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Jan 22];289. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387794/>
  17. Saladié Ò, Bustamante E, Gutiérrez A. COVID-19 lockdown and reduction of traffic accidents in Tarragona province, Spain. *Transp Res Interdiscip Perspect* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jan 22];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34173472/>
  18. Chen K, Wang M, Huang C, Kinney PL, Anastas PT. Air pollution reduction and mortality benefit during the COVID-19 outbreak in China. *Lancet Planet Heal* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];4(6):e210–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411944/>
  19. Qureshi AI, Huang W, Khan S, Lobanova I, Siddiq F, Gomez CR, et al. Mandated societal lockdown and road traffic accidents. *Accid Anal Prev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jan 22];146. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911131/>
  20. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2020–2021 [Internet]. Annual epidemiological report 2020. Stockholm; 2021 [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-seasonal-influenza-2020-final.pdf>
  21. Steffen R, Lautenschlager S, Fehr J. Travel restrictions and lockdown during the COVID-19 pandemic-impact on notified infectious diseases in Switzerland. *J Travel Med* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 22];27(8):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152761/>
  22. Islam N. “Excess deaths” is the best metric for tracking the pandemic. *BMJ* [Internet]. 2022 Feb 4 [cited 2024 Jan 22];376. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35121613/>
  23. Kiang M V., Irizarry RA, Buckee CO, Balsari S. Every Body Counts: Measuring Mortality From the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2024 Jan 22];173(12):1004–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915654/>
  24. Levitt M, Zonta F, Ioannidis JPA. Excess death estimates from multiverse analysis in 2009-2021. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Jan 22];38(11):1129–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37043153/>
  25. Viboud C, Simonsen L, Fuentes R, Flores J, Miller MA, Chowell G. Global Mortality Impact of the 1957-1959 Influenza Pandemic. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 15];213(5):738–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908781/>
  26. Chan EYS, Cheng D, Martin J. Impact of COVID-19 on excess mortality, life expectancy, and years of life lost in the United States. *PLoS One*. 2021 Sep;16(9):e0256835.
  27. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613:130–54.
  28. Nomura S, Eguchi A, Ghaznavi C, Tanoue Y, Kawashima T, Yoneoka D, et al. Excess deaths from non-COVID-19-related causes in Japan and 47 prefectures from January 2020 through May 2021 by place of death. *SSM Popul Heal*. 2022 Aug;19:101196.

29. Chen YH, Stokes AC, Aschmann HE, Chen R, Devost S, Kiang M V., et al. Excess natural-cause deaths in California by cause and setting: March 2020 through February 2021. *PNAS Nexus*. 2022 Jul 1;1(3).
30. Faust JS, Krumholz HM, Du C, Mayes KD, Lin Z, Gilman C, et al. All-Cause Excess Mortality and COVID-19–Related Mortality Among US Adults Aged 25–44 Years, March–July 2020. *JAMA* [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2023 May 12];325(8):785–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2774445>
31. Fernandes GA, Junior APN, Azevedo E Silva G, Feriani D, França ESilva ILA, Caruso P, et al. Excess mortality by specific causes of deaths in the city of São Paulo, Brazil, during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2021 Jun;16(6):e0252238.
32. Riou J, Hauser A, Fesser A, Althaus CL, Egger M, Konstantinoudis G. Direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic on mortality in Switzerland. *Nat Commun* 2023 141 [Internet]. 2023 Jan 6 [cited 2023 May 12];14(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35770-9>
33. Rossen LM, Branum AM, Ahmad FB, Sutton P, Anderson RN. Excess Deaths Associated with COVID-19, by Age and Race and Ethnicity - United States, January 26–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2023 May 12];69(42):1522–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090978/>
34. Tunesi S, Sandrini M, Russo AG. [Description of excess of overall and cause-specific mortality in the Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy) in 2020]. *Epidemiol Prev*. 2022 Sep;46(5–6):312–23.
35. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DSDH. Excess Deaths from COVID-19 and Other Causes, March–July 2020. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. p. 1562–4.
36. Zalla LC, Mulholland GE, Filiatreau Lindsey Mand Edwards JK. Racial/Ethnic and Age Differences in the Direct and Indirect Effects of the COVID-19 Pandemic on US Mortality. *Am J Public Heal*. 2022 Jan;112(1):154–64.
37. Lee WE, Park SW, Weinberger DM, Olson D, Simonsen L, Grenfell BT, et al. Direct and indirect mortality impacts of the COVID-19 pandemic in the United States, March 1, 2020 to January 1, 2022. *Elife*. 2023;12(January 2022):1–42.
38. Direção Geral da Saúde. <https://covid19.min-saude.pt/numero-de-novos-casos-e-obitos-por-dia/>. 2024. Número de novos casos e óbitos por dia - COVID-19.
39. Nogueira PJ, Machado A, Rodrigues E, Nunes B, Sousa L, Jacinto M, et al. The new automated daily mortality surveillance system in Portugal. *Eurosurveillance* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Jun 5];15(13):21–35. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.13.19529-en>
40. Vieira A, Peixoto VR, Aguiar P, Abrantes A. Rapid Estimation of Excess Mortality during the COVID-19 Pandemic in Portugal -Beyond Reported Deaths. *J Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2020 Sep;10(3):209–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954711>
41. World Health Organization, editor. *International Classification of Diseases and Related Health Problems- Tenth revision*. 2nd ed. 2004.
42. Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, et al. A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker). *Nat Hum Behav* 2021 54 [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2023 Jun 5];5(4):529–38. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41562-021-01079-8>
43. Goldstein E, Cobey S, Takahashi S, Miller JC, Lipsitch M. Predicting the Epidemic Sizes of Influenza A/H1N1, A/H3N2, and B: A Statistical Method. *PLoS Med*. 2011 Jul 5;8(7):e1001051.

44. Instituto Nacional de Estatística. Estimativas anuais da população residente. 2023 [cited 2024 Feb 21]. Estimativas anuais da população residente. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&contacto=pi&indOcorrCod=000256&selTab=tab0](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contacto=pi&indOcorrCod=000256&selTab=tab0)
45. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. 2022 [cited 2023 Nov 2]. Proporção da população residente com pelo menos o ensino secundário completo (%) por Local de residência à data dos Censos [2021] (NUTS - 2013) e Sexo. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0011660&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0011660&contexto=bd&selTab=tab2)
46. Ribeiro AI, Launay L, Guillaume E, Launoy G, Barros H. The Portuguese version of the European Deprivation Index: Development and association with all-cause mortality. *PLoS One* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 May 29];13(12):e0208320. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208320>
47. Adam D. COVID's true death toll: much higher than official records. Vol. 603, *Nature*. England; 2022. p. 562.
48. Nunes B, Silva S, Rodrigues A, Roquette R, Batista I, Rebelo-de-Andrade H. The 1918-1919 Influenza Pandemic in Portugal: A Regional Analysis of Death Impact. *Am J Epidemiol*. 2018 Dec;187(12):2541–9.
49. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: Age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. Vol. 373, *The BMJ*. 2021.
50. Rossen LM, Nørgaard SK, Sutton PD, Krause TG, Ahmad FB, Vestergaard LS, et al. Excess all-cause mortality in the USA and Europe during the COVID-19 pandemic, 2020 and 2021. *Sci Reports* 2022 121 [Internet]. 2022 Nov 3 [cited 2023 May 8];12(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-21844-7>
51. Kapitsinis N. The underlying factors of excess mortality in 2020: a cross-country analysis of pre-pandemic healthcare conditions and strategies to cope with Covid-19. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2021;21(1):1197. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07169-7>
52. Li JX, Liao PL, Wei JCC, Hsu SB, Yeh CJ. A chronological review of COVID-19 case fatality rate and its secular trend and investigation of all-cause mortality and hospitalization during the Delta and Omicron waves in the United States: a retrospective cohort study. *Front public Heal*. 2023;11:1143650.
53. Kislaya I, Gonçalves P, Gómez V, Gaio V, Roquette R, Barreto M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in Portugal following the third epidemic wave: results of the second National Serological Survey (ISN2COVID-19). *Infect Dis* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 17];54(6):418–24. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.2025421>
54. Kislaya I, Gonçalves P, Barreto M, Sousa R, Garcia AC, Matos R, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 Infection in Portugal in May-July 2020: Results of the First National Serological Survey (ISNCOVID-19). *Acta Med Port*. 2021 Feb;34(2):87–94.
55. Drefahl S, Wallace M, Mussino E, Aradhya S, Kolk M, Brandén M, et al. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):5097. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18926-3>
56. Geldsetzer P, Mukama T, Jawad NK, Riffe T, Rogers A, Sudharsanan N. Sex differences in the mortality rate for coronavirus disease 2019 compared to other causes of death: an analysis of population-wide data from 63 countries. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Mar 1];37(8):797. Available from: [/pmc/articles/PMC9219381/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39219381/)

57. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Mar 1];21(7):915–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674819/>
58. Bhaskaran K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Heal Eur* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Mar 1];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33997835/>
59. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, Schmid D, Bustos N, Braeye T, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe - preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 24];25(26). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643601/>
60. Norgaard SK, Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, Schmid D, Bustos N, et al. Real-time monitoring shows substantial excess all-cause mortality during second wave of COVID-19 in Europe, October to December 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 24];26(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446304/>
61. Jacobson SH, Jokela JA. Non-COVID-19 excess deaths by age and gender in the United States during the first three months of the COVID-19 pandemic. *Public Health*. 2020 Oct;189:101–3.
62. Bambra C, McGowan VJ. COVID-19 mortality and deprivation: pandemic, syndemic, and endemic health inequalities. 2022 [cited 2024 Mar 17]; Available from: [www.thelancet.com/public-health](http://www.thelancet.com/public-health)
63. Cifuentes MP, Rodríguez-Villamizar LA, Rojas-Botero ML, Alvarez-Moreno CA, Fernández-Niño JA. Socioeconomic inequalities associated with mortality for COVID-19 in Colombia: a cohort nationwide study. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Mar 17];75(7):610–5. Available from: <https://jech.bmj.com/content/75/7/610>
64. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. 2021. População residente com 15 e mais anos de idade (N.º) por Local de residência à data dos Censos [2021] (NUTS - 2024), Sexo, Grupo etário, Condição perante o trabalho e Nível de escolaridade mais elevado completo. Available from: População residente com 15 e mais anos de idade (N.º) por Local de residência à data dos Censos [2021] (NUTS - 2024), Sexo, Grupo etário, Condição perante o trabalho e Nível de escolaridade mais elevado completo
65. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug;324(8):782–93.
66. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Mar 1];25(10):1266–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790685/>
67. Nunes B, Viboud C, Machado A, Ringholz C, Rebelo-de-Andrade H, Nogueira P, et al. Excess mortality associated with influenza epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(6):e20661. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713040>
68. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza 2021-2022 [Internet]. ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm; 2022 [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2020-2021.pdf>
69. Kislaya I, Gonçalves P, Ramalhete S, Barreto M, Torres AR, Gaio V, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence

- Following a Large-Scale Vaccination Campaign in Portugal: Results of the National Serological Survey, September - November 2021. *Acta Med Port* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Mar 17];36(1):5–14. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/18528>
70. Friis NU, Martin-Bertelsen T, Pedersen RK, Nielsen J, Krause TG, Andreasen V, et al. COVID-19 mortality attenuated during widespread Omicron transmission, Denmark, 2020 to 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2023 Jan 19 [cited 2023 Jan 27];28(3):2200547. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2200547>
  71. Fairman KA, Goodlet KJ, Rucker JD, Zawadzki RS. Unexplained mortality during the US COVID-19 pandemic: retrospective analysis of death certificate data and critical assessment of excess death calculations. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Nov 16 [cited 2024 Mar 1];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785551/>
  72. Alicandro G, La Vecchia C, Islam N, Pizzato M. A comprehensive analysis of all-cause and cause-specific excess deaths in 30 countries during 2020. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Mar 1];38(11):1153–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37684387/>
  73. Fedeli U, Schievano E, Avossa F, Pitter G, Barbiellini Amidei C, Grande E, et al. Different approaches to the analysis of causes of death during the COVID-19 epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 1];25(9):3610–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34002836/>
  74. Santos AM dos, de Souza BF, de Carvalho CA, Campos MAG, de Oliveira BLCA, Diniz EM, et al. Excess deaths from all causes and by COVID-19 in Brazil in 2020. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 1];55:1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34730751/>
  75. Hajat S, Armstrong BG, Gouveia N, Wilkinson P. Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, São Paulo, and London. *Epidemiology*. 2005 Sep;16(5):613–20.
  76. Lytras T, Pantavou K, Mouratidou E, Tsiodras S. Mortality attributable to seasonal influenza in Greece, 2013 to 2017: variation by type/subtype and age, and a possible harvesting effect. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2019 Apr;24(14).
  77. Holleyman RJ, Barnard S, Bauer-Staeb C, Hughes A, Dunn S, Fox S, et al. Adjusting expected deaths for mortality displacement during the COVID-19 pandemic: a model based counterfactual approach at the level of individuals. *BMC Med Res Methodol*. 2023 Oct;23(1):241.
  78. Rucinska M, Nawrocki S. COVID-19 Pandemic: Impact on Cancer Patients. Vol. 19, *International journal of environmental research and public health*. Switzerland; 2022.
  79. Abuhelwa Z, Alsughayer A, Abuhelwa AY, Beran A, Sayeh W, Khokher W, et al. In-Hospital Mortality and Morbidity in Cancer Patients with COVID-19: A Nationwide Analysis from the United States. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec;15(1).
  80. Yang L, Chai P, Yu J, Fan X. Effects of cancer on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 63,019 participants. *Cancer Biol Med*. 2021 Feb;18(1):298–307.
  81. Henley SJ, Dowling NF, Ahmad FB, Ellington TD, Wu M, Richardson LC. COVID-19 and Other Underlying Causes of Cancer Deaths — United States, January 2018–July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2024 Mar 1];71(50):1583–8. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7150a3.htm>
  82. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 17];21(8):1023–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702310/>

83. Sistema Nacional de Saúde. Portal da Transparência. 2024. Rastreios Oncológicos. Available from: <https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/rastreios-oncologicos/table/?disjunctive.regiao&disjunctive.aces&sort=tempo>
84. Sursal T, Gandhi CD, Clare K, Feldstein E, Frid I, Kefina M, et al. Significant Mortality Associated With COVID-19 and Comorbid Cerebrovascular Disease: A Quantitative Systematic Review. *Cardiol Rev* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Mar 1];31(4):199–206. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000480>
85. Axenus M, Frederiksen KS, Zhou RZ, Waldemar G, Winblad B. The impact of the COVID-19 pandemic on mortality in people with dementia without COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 17];22(1):1–9. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-022-03602-6>
86. Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R, et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19– Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Mar 1];46(4):890. Available from: </pmc/articles/PMC10090902/>
87. Lv F, Gao X, Huang AH, Zu J, He X, Sun X, et al. Excess diabetes mellitus-related deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 1];54:101671. Available from: <https://research.monash.edu/en/publications/excess-diabetes-mellitus-related-deaths-during-the-covid-19-pande>
88. Sousa PM, Trigo RM, Russo A, Geirinhas JL, Rodrigues A, Silva S, et al. Heat-related mortality amplified during the COVID-19 pandemic. *Int J Biometeorol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 16];66(3):457–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061075/>
89. Sistema Nacional de Saúde. Portal da Transparência. 2024. Atendimentos em urgência por triagem de manchester. Available from: <https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/atendimentos-em-urgencia-triagem-manchester/table/?disjunctive.regiao&disjunctive.instituicao&sort=tempo>
90. Sistema Nacional de Saúde. Portal da Transparência. 2024. Evolução Mensal Consultas Hospitalares. Available from: [https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/01\\_sica\\_evolucao-mensal-das-consultas-medicas-hospitalares/information/?disjunctive.regiao&disjunctive.instituicao&sort=tempo](https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/01_sica_evolucao-mensal-das-consultas-medicas-hospitalares/information/?disjunctive.regiao&disjunctive.instituicao&sort=tempo)
91. Sistema Nacional de Saúde. Portal da Transparência. 2024. Consultas Médicas nos Cuidados de Saúde Primários. Available from: <https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/evolucao-das-consultas-medicas-nos-csp/table/?sort=tempo>

## Anexos

## Anexo 1. Temperaturas Nacionais e Regionais

Como não estão disponíveis temperaturas nacionais, iremos calculá-las utilizando as temperaturas das capitais de distrito. A mesma lógica será aplicada às temperaturas regionais, considerando as temperaturas dos distritos de acordo com a seguinte tabela, apesar de não existir uma correspondência exata. A temperatura diária para cada estrato será estimada de acordo com o conceito de *worst-case scenario*, ou seja, o mínimo/máximo geral ou regional será considerado como o valor diário. A média semanal das temperaturas mínimas e máximas será então calculada, sendo considerada a temperatura mínima semanal (tmin) no outono-inverno (novembro a abril: semana 40 a semana 20) e a temperatura máxima semanal (tmax) na primavera-verão (maio a outubro: semana 21 a semana 39).

Quadro 1A: Distritos considerados para cada região de saúde.

Região de Saúde	Distrito
Norte	Braga
	Bragança
	Porto
	Viana do Castelo
	Vila Real
	Viseu
Centro	Aveiro
	Castelo Branco
	Coimbra
	Guarda
	Leiria
	Viseu
Lisboa e Vale do Tejo	Lisboa
	Santarém
	Setúbal

Alentejo	Beja
	Évora
	Portalegre
Algarve	Faro
Região Autónoma dos Açores	Ponta Delgada
Região Autónoma da Madeira	Funchal

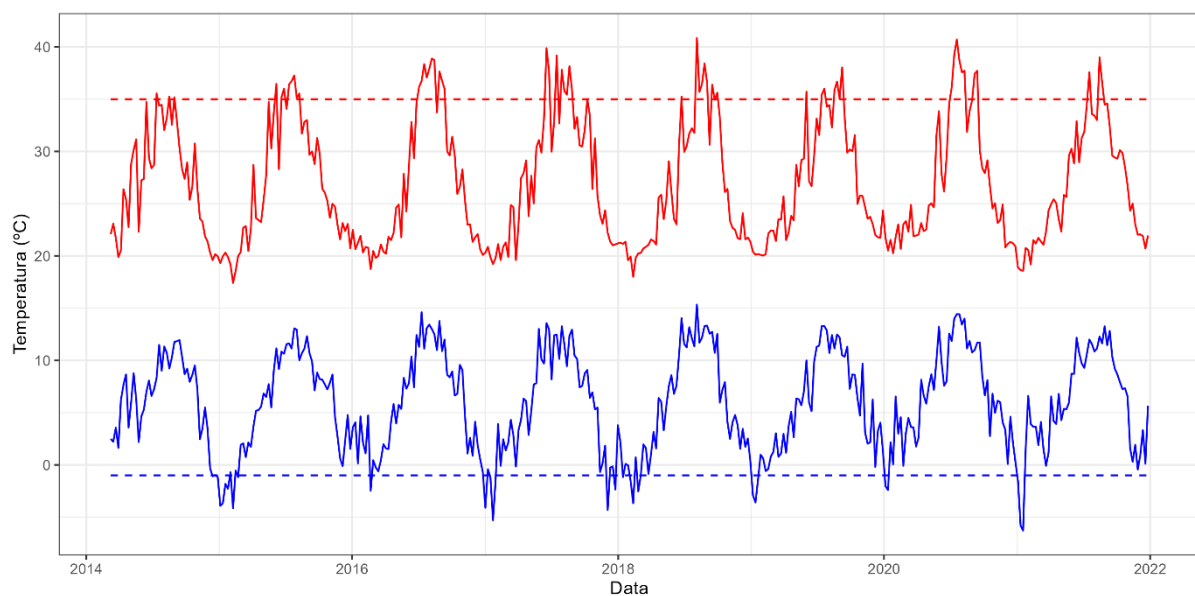


Figura 1A: Evolução da temperatura mínima (série a azul) e máxima (série a vermelho) semanal para Portugal. A tracejado está indicada a temperatura de referência (percentil 10 da temperatura mínima e percentil 90 da temperatura máxima) considerada para a definição de temperatura extrema.

## Anexo 2. Níveis PM10 nacionais e regionais

Dado que não estão disponíveis níveis nacionais de PM10, iremos calculá-los utilizando valores de PM10 de todas as estações. O mesmo raciocínio será aplicado aos dados regionais considerando os níveis de PM10 das estações conforme tabela a seguir, embora não exista correspondência correta.

Será estimada a média diária de cada estação (com registros de pelo menos onze horas) e então o máximo global ou regional será considerado como valor diário. A média semanal será então calculada.

Quadro 2A: Estações consideradas para cada região de saúde

ESTAÇÃO	MUNICÍPIO	REGIÃO DE SAÚDE
CUSTÓIAS-MATOSINHOS	Matosinhos	Norte
ERMESINDE-VALONGO	Valongo	Norte
D.MANUEL II-VERMOIM	Maia	Norte
MECO-PERAFITA	Matosinhos	Norte
FRANCISCO SÁ CARNEIRO-CAMPANHA	Porto	Norte
JOÃO GOMES LARANJO-S.HORA	Matosinhos	Norte
VNTELHA-MAIA	Maia	Norte
LEÇA DO BALIO-MATOSINHOS	Matosinhos	Norte
SOBREIRAS-LORDELO DO OURO	Porto	Norte
MINDELO-VILA DO CONDE	Vila do Conde	Norte
AVINTES	Gaia	Norte
ANTA-ESPINHO	Espinho	Norte
SEARA-MATOSINHOS	Matosinhos	Norte
FR BARTOLOMEU MÁRTIRES-S.VITOR	Braga	Norte
FROSSOS-BRAGA	Braga	Norte
PE MOREIRA NEVES-CASTELÕES DE CEPEDA	Paredes	Norte
PAÇOS DE FERREIRA	Paços de Ferreira	Norte
CÓNEGO DR. MANUEL FARIA-AZURÉM	Guimarães	Norte
BURGÃES-SANTO TIRSO	Santo Tirso	Norte
MINHO-LIMA	Viana do Castelo	Norte
DOURO NORTE	Vila Real	Norte
SANTA COMBINHA	Macedo de Cavaleiros	Norte
AVEIRO	Aveiro	Centro
ÍLHAVO	Ílhavo	Centro
COIMBRA/ AVENIDA FERNÃO MAGALHÃES	Coimbra	Centro
INSTITUTO GEOFÍSICO DE COIMBRA	Coimbra	Centro
ESTARREJA	Estarreja	Centro
ERVEDEIRA	Leiria	Centro
MONTEMOR-O-VELHO	Montemor-o-Velho	Centro
FUNDÃO	Fundão	Centro
FORNELO DO MONTE	Vouzela	Centro
BEATO	Lisboa	LVT
OLIVAIS	Lisboa	LVT

ENTRECAMPOS	Lisboa	LVT
AVENIDA DA LIBERDADE	Lisboa	LVT
ALFRAGIDE/AMADORA	Amadora	LVT
REBOLEIRA	Amadora	LVT
LOURES-CENTRO	Loures	LVT
RESTELO	Lisboa	LVT
MEM MARTINS	Sintra	LVT
QUINTA DO MARQUÊS	Oeiras	LVT
ODIVELAS-RAMADA	Odivelas	LVT
SANTA CRUZ DE BENFICA	Lisboa	LVT
ALVERCA	Vila Franca de Xira	LVT
CASCAIS - ESCOLA DA CIDADELA	Cascais	LVT
LAVRADIO	Barreiro	LVT
PAIO PIRES	Seixal	LVT
LARANJEIRO	Almada	LVT
ESCAVADEIRA	Barreiro	LVT
FIDALGUINHOS	Barreiro	LVT
CAMARINHA	Setúbal	LVT
ARCOS	Setúbal	LVT
QUEBEDO	Setúbal	LVT
CHAMUSCA	Chamusca	LVT
FERNANDO PÓ	Palmela	LVT
LOURINHÃ	Lourinhã	LVT
MONTE CHÃOS	Sines	Alentejo
SANTIAGO DO CACÉM	Santiago do Cacém	Alentejo
MONTE VELHO	Santiago do Cacém	Alentejo
SONEGA	Santiago do Cacém	Alentejo
TERENA	Alandroal	Alentejo
JOAQUIM MAGALHÃES	Faro	Algarve
MALPIQUE	Albufeira	Algarve
DAVID NETO	Portimão	Algarve
CERRO	Alcoutim	Algarve
SÃO JOÃO	Funchal	Madeira
SÃO GONÇALO	Funchal	Madeira
SANTANA	Santana	Madeira
FAIAL	Horta (Ilha do Faial)	Açores

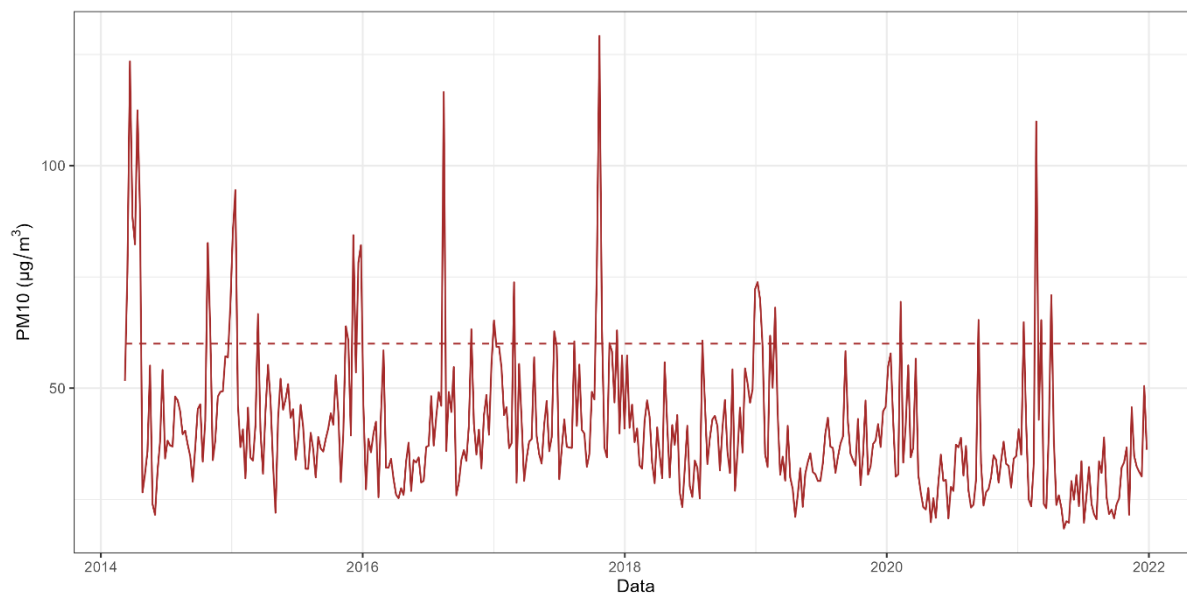


Figura 2A. Evolução da concentração de PM10 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) semanal para Portugal. A tracejado está indicada a concentração de referência (percentil 90) considerada para a definição de poluição extrema.

### Anexo 3. Análise de potência

Realizamos uma análise de poder para identificar o número médio mínimo de eventos de uma série temporal a ser considerado para análise com base na metodologia apresentada por (Liu et al. 2020). Para tal, considerámos como análise principal a estimativa das alterações de nível e tendência da série temporal de mortalidade semanal durante o período pandémico, utilizando uma análise simplificada de Séries Temporais Interrompidas.

Ao número semanal de óbitos observados em Portugal Continental foi ajustado um Modelo Linear Generalizado com distribuição de *Poisson* e ligação logarítmica.

$$\log(y_t) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \cos\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right) + \beta_3 \sin\left(\frac{2\pi t}{52.17}\right) + \beta_4 \text{pandemic} + \beta_5 (\text{pandemic} * t)$$

As estimativas de  $\beta_4$  (alteração do nível) e  $\beta_5$  (alteração do declive) foram utilizadas para a análise da potência.

Foi efetuada uma análise de simulação, gerando aleatoriamente séries temporais do número semanal de mortes com um valor médio de 5 a 100, com um intervalo. Para cada valor possível do valor médio, gerámos 300 séries temporais considerando a interceção igual ao valor médio e os outros parâmetros iguais aos estimados no modelo acima para Portugal Continental.

Para cada execução, testámos a hipótese nula  $H_0: \beta_4 + \beta_5 = 0$  (pelo menos um dos parâmetros muda de nível ou de declive),  $H_0: \beta_4 = 0$  (mudança de nível) e  $H_0: \beta_5 = 0$  mudança de declive.

Os resultados mostraram que para detetar uma alteração do nível de 15 % e do declive de 0,08 % (resultados observados na análise da série temporal da mortalidade por todas as causas no continente), com um poder mínimo de 80 %, seria necessário que a série temporal apresentasse um valor médio de 15 (hipótese nula  $H_0: \beta_4 + \beta_5 = 0$ ), 12 ( $H_0: \beta_4 = 0$ ) e 28 ( $H_0: \beta_5 = 0$ ). Tendo em conta estes resultados, definimos 15 como o número médio mínimo de eventos por semana na série temporal a considerar para a análise de modelação.

#### Anexo 4. Evolução da taxa de mortalidade pelas diferentes causas de morte estudadas

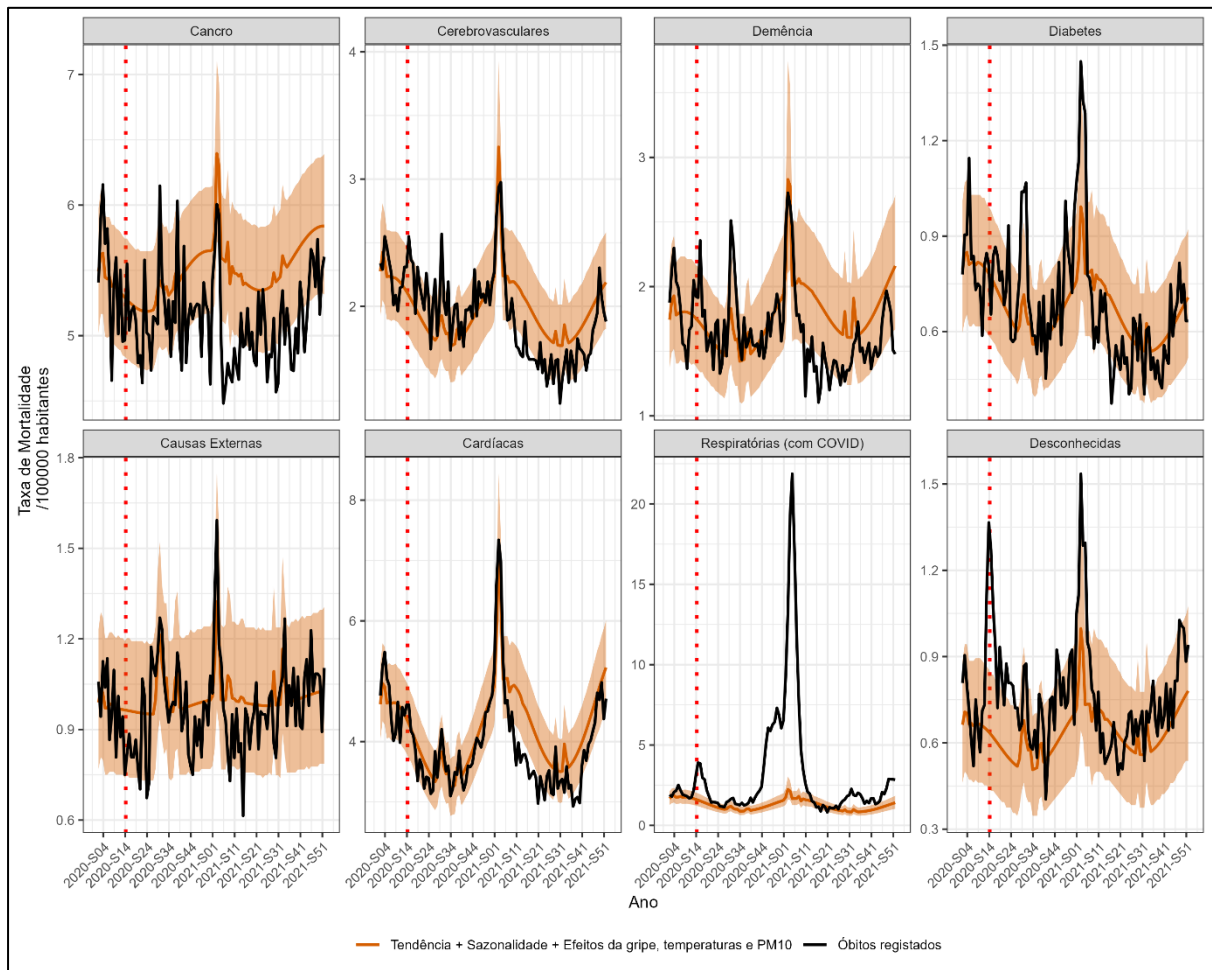


Figura 3A. Taxas de mortalidade semanais e linha de base (/100 000 habitantes) para causas específicas entre janeiro de 2020 e dezembro de 2021. A linha a tracejado vermelho marca a semana em que foi identificado o primeiro caso em Portugal.

