

Compreender a letalidade da COVID-19 na Europa: obesidade, PIB, poluição atmosférica e outros determinantes de saúde

Understanding the COVID-19 case fatality rate in Europe: obesity, GDP, air pollution and other health determinants

Ana Rita Torres, Susana Silva, Carlos Matias Dias, Ana Paula Rodrigues

a.rita.torres@insa.min-saude.pt

Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

_Resumo

Observa-se um padrão desigual na taxa de letalidade da COVID-19 entre países europeus. De modo a investigar diferenças encontradas entre países, este estudo tem como objetivo principal testar a associação entre a letalidade por COVID-19 e determinantes de saúde. Como objetivo secundário pretende-se analisar tipologias de países europeus de acordo com o seu nível de letalidade da COVID-19. Foi medida a força de associação entre a letalidade por COVID-19 e determinantes de saúde, através do cálculo da matriz de correlação de Pearson. Foram selecionados determinantes com correlação $|\rho| \geq 0,5$ e através de uma Análise de Componentes Principais foi calculado um índice de 'vulnerabilidade' à COVID-19 para cada país. O padrão geográfico do índice de 'vulnerabilidade', foi analisado através de Análise de Clusters e validado através de análise de regressão. Foi encontrada uma correlação negativa e moderada com a letalidade ($\rho=-0,6$) para o PIB *per capita*. Observou-se uma correlação positiva moderada com a letalidade para a obesidade, prevalência de fumadores e proporção de população em risco de pobreza ($\rho=0,5$). A exposição a poluição atmosférica apresentou uma correlação positiva forte com a letalidade ($\rho=-0,7$). Foram identificados quatro grupos de países (Cluster 4, Cluster 3, Cluster 2, Cluster 1), ordenados de acordo com a sua vulnerabilidade à COVID-19 (baixa-alta), permitindo identificar um padrão espacial com sentido norte-sul e oeste-este na letalidade da COVID-19. Verificou-se que a letalidade dos grupos de países nórdicos, Áustria e Suíça (Clusters 4 e 3), é significativamente menor do que a observada no cluster de Portugal (Cluster 2) [RR=0,50 (IC 95%: 0,35-0,70) e RR=0,63 (IC 95%: 0,44-0,89), para o Cluster 4 e 3, respetivamente]. O grupo de países de leste (Cluster 1) foi o que apresentou maior taxa de letalidade, embora não difira significativamente do grupo de países onde se inclui Portugal [RR=1,23 (IC 95%: 0,93-1,62)].

_Abstract

An uneven case fatality rate of COVID-19 is observed among European countries. In order to understand these differences, this study aims to test the association between COVID-19 case fatality rate and health determinants. As a secondary objective, typologies of European countries were analysed according to their level of lethality by COVID-19. The strength of association between COVID-19 case fatality rate and health determinants was measured by Pearson correlation. Determi-

nants with correlation $|\rho| \geq 0.5$ were selected and through Principal Components Analysis, an index of 'vulnerability' to COVID-19 was calculated for each country. The geographic pattern of the 'vulnerability' index was analysed through Cluster Analysis and validated through regression analysis. A negative and moderate correlation was found between case fatality rate ($\rho=-0.6$) and GDP per capita. There was a moderate positive correlation between case fatality rate and obesity, prevalence of smokers and proportion of the population at poverty risk ($\rho=0.5$). Exposure to air pollution showed a strong positive correlation with case fatality rate ($\rho=-0.7$). Four groups of countries were identified (Cluster 4, Cluster 3, Cluster 3, Cluster 1), sorted according to their vulnerability to COVID-19 (low-higher). A spatial pattern with north-south and west-east direction was identified in COVID-19 lethality. Our findings suggest that the case fatality rate in clusters including Nordic countries, Austria and Switzerland (Clusters 4 and 3), is significantly lower than in the cluster including Portugal (Cluster 2) [RR=0.50 (95% CI: 0.35-0.70) and RR=0.63 (95% CI: 0.44-0.89), for Cluster 4 and 3, respectively]. The Eastern countries (Cluster 1) were the ones with the highest case fatality rate, although it does not differ significantly from the group of countries where Portugal is included [RR=1.23 (95% CI: 0.93-1.62)].

_Introdução

As pandemias estão vulgarmente associadas a taxas de mortalidade e letalidade elevadas, com consequências demográficas, sociais e económicas graves. Em particular, o HIV/SIDA, SARS, Ébola e, recentemente, o SARS-CoV-2 são preocupações para as famílias, empresas e governos devido aos efeitos adversos na saúde da população, economia e força laboral. À data de 01 de novembro de 2021, o SARS-CoV-2 infetou 247 milhões de pessoas sendo que, aproximadamente, 5 milhões não resistiram à doença (1).

Contudo, quase dois anos após o início da pandemia é evidente que a gravidade da COVID-19 varia geograficamente e o padrão desigual observado para a taxa de letalidade levanta questões quanto à explicação das diferenças encontradas entre países (2). Vários estudos investigaram a associação entre taxas de mortalidade/letalidade por COVID-19, utilizando variáveis socioeconómicas (como o PIB, a qualidade do sistema de saúde, densidade populacional), ou analisando fatores de risco (prevalência de fumadores e obesidade, por exemplo) (2-4). Todavia, do nosso conhecimento, nenhum estudo se debruçou à data sobre o padrão espacial de letalidade por COVID-19 na Europa.

_Objetivo

Este estudo tem como objetivo principal testar a associação entre a letalidade por COVID-19 e determinantes de saúde, nomeadamente, prevalência de obesidade, prevalência de fumadores, proporção de indivíduos desempregados em idade ativa, proporção de indivíduos em risco de pobreza, PIB *per capita*, percentagem do PIB de gastos com saúde, proporção de população com acesso a água potável, acesso a saneamento básico, exposição a poluição atmosférica, densidade populacional e idade mediana da população. Como objetivo secundário, pretende-se analisar tipologias de países europeus de acordo com o seu nível de letalidade por COVID-19.

_Materiais e métodos

População

Foram selecionados todos os países da União Europeia (UE) (à data de 2020-01-01) e Associação Europeia de Comércio Livre (EFTA, na sigla em inglês). De modo a reduzir o ruído da informação, foram excluídos países com uma população inferior a um milhão de habitantes e países sem completude da informação relativa a codificação de causas de morte (5). A lista final de países incluídos neste estudo foi: Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hun-

gria, Irlanda, Itália, Letónia, Holanda, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Reino Unido, República Checa, Suécia e Suíça.

Período de análise

O período de observação do estudo, 01 de janeiro de 2020 a 31 de maio de 2021, foi escolhido tendo em conta: (1) o início da epidemia da COVID-19 na Europa em janeiro de 2020, com confirmação dos primeiros casos de infeção por SARS-CoV-2; (2) o final do período de outono/inverno de 2020/2021, no fim de maio de 2021, após uma terceira onda epidémica na globalidade dos países europeus.

Variável resposta

O número de casos e óbitos específicos por COVID-19 entre janeiro de 2020 e maio de 2021 foi extraído, no dia 2021-10-19, através do repositório de dados do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas, da Universidade Johns Hopkins (1).

A letalidade foi calculada através da proporção de óbitos específicos por COVID-19 entre os casos de COVID-19, em cada país.

Covariáveis

Foram selecionadas variáveis socioeconómicas, descritas na literatura como possivelmente associadas à mortalidade por COVID-19: prevalência de fumadores, prevalência de obesidade, proporção de indivíduos desempregados em idade ativa, proporção de indivíduos em risco de pobreza, PIB *per capita*, percentagem do PIB de gastos com saúde, proporção de população com acesso a água potável, acesso a saneamento básico, exposição a poluição atmosférica, densidade populacional e idade mediana da população (quadro 1). Foi usado o último ano com informação disponível para cada uma destas variáveis.

Quadro 1: Variáveis relativas a estilos de vida, socioeconómicas e ambientais com possível associação à mortalidade por COVID-19.

Variável	Descrição	Ano	Fonte
Prevalência de fumadores (%)	Estimativa da prevalência de indivíduos, com mais de 15 anos, que fuma cigarros diariamente.	2015	UN Statistics Division
Prevalência de indivíduos obesos (%)	Estimativa da prevalência de indivíduos, com mais de 18 anos, com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 . O IMC é definido como o peso em quilos dividido pelo quadrado da altura em metros.	2016	Eurostat
Densidade populacional (indivíduos/km ²)	Rácio entre a população do país dividida pela sua área terrestre (km ²).	2018	World Bank
Proporção de indivíduos em risco de pobreza (%)	Considera-se que um indivíduo está em risco de pobreza quando tem um rendimento disponível abaixo do limiar de risco de pobreza, que é fixado em 60% do rendimento disponível equivalente mediano nacional.	2018	Eurostat
Proporção de indivíduos desempregados em idade ativa (%)	Definido pelo Eurostat, de acordo com as normas da Organização Internacional do Trabalho, como a proporção de indivíduos com idade entre 15 e 74 anos sem trabalho durante a semana de referência, que está disponível para começar a trabalhar nas próximas duas semanas e que já procurou emprego ativamente alguma vez durante as últimas quatro semanas.	2019	Eurostat
PIB (real) <i>per capita</i> (€)	O indicador é calculado como o rácio entre o PIB real e a população média de um ano específico. O PIB mede o valor da produção final total de bens e serviços produzidos por uma economia em um determinado período de tempo. Inclui bens e serviços que têm mercados (ou que poderiam ter mercados) e produtos que são produzidos pelas administrações públicas e instituições sem fins lucrativos.	2019	Eurostat
Percentagem (do PIB) de gastos com saúde (%)	Despesas correntes com saúde, contabilizadas com base no Sistema Estatístico de Gastos em Saúde do Eurostat [<i>System of Health Accounts</i> (SHA 2011)]. Não inclui despesas com edifícios, maquinaria, tecnologia e reservas de vacinas para emergências ou surtos.	2018	WHO
Proporção de população com acesso a água potável (%)	Este indicador abrange as pessoas que usam serviços básicos, ou gerenciados de forma segura, de água potável. São considerados serviços básicos, as fontes de água potável, em que o tempo de coleta não ultrapasse 30 minutos para uma viagem de ida e volta. Fontes de água tratada incluem água canalizada, poços e nascentes protegidas e água embalada ou distribuída.	2017	WHO/UNICEF
Proporção de população com acesso a saneamento básico (%)	Este indicador abrange indivíduos com acesso a serviços de saneamento básico ou administrados de forma segura. Inclui serviços de saneamento melhorados com descarga para o sistema de esgotos canalizado, fossas sépticas ou latrinas de fossa, latrinas de fossa melhoradas e ventiladas, latrinas de compostagem ou latrinas de fossa com lajes.	2017	WHO/UNICEF
Exposição a poluição atmosférica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	A exposição ponderada da população à poluição ambiental por PM _{2.5} é definida como o nível médio de exposição da população a concentrações de partículas suspensas medindo menos de 2,5 microns de diâmetro. A exposição é calculada ponderando as concentrações anuais médias de PM _{2.5} pela população nas áreas urbanas e rurais.	2016	World Bank
Idade mediana	Idade média da população anual residente, a 1 de janeiro.	2020	Eurostat

_Análise estatística

Mediu-se a força de associação entre a letalidade por COVID-19 e os determinantes de saúde selecionados, através do cálculo da matriz de correlação de *Pearson* ($0 \leq |\rho| < 0,3$ - correlação desprezível; $0,3 \leq |\rho| < 0,5$ - correlação fraca; $0,5 \leq |\rho| < 0,7$ - correlação moderada; $0,7 \leq |\rho| < 0,9$ - correlação forte; $0,9 \leq |\rho|$ - correlação muito forte) (6). Foram eliminadas variáveis com correlação fraca com a letalidade. Pares de determinantes de saúde com correlação forte entre si foram identificados e foi selecionado apenas o que obteve maior associação com a letalidade.

Em seguida, foi construído um índice composto com o objetivo de quantificar a vulnerabilidade à COVID-19 em cada país. Para tal, foi efetuada uma Análise de Componentes Principais com rotação *Varimax*, técnica amplamente utilizada para reduzir a dimensionalidade de grandes conjuntos de dados e preservar o máximo de variabilidade possível (7). Desta forma, o conjunto de dados deste estudo foi transformado em componentes principais, ou seja, num número menor de variáveis não correlacionadas entre si, sendo a primeira componente correspondente ao índice de 'vulnerabilidade'.

Para analisar o padrão geográfico do índice calculado acima, foi realizada uma Análise de *Clusters* (com método de *Ward*), técnica utilizada para agrupar unidades estatísticas de forma a que unidades dentro do mesmo grupo (*cluster*) sejam similares e difiram o mais possível dos restantes grupos (8). Desta forma, os países foram agrupados tendo em consideração a sua vulnerabilidade à COVID-19. O número ótimo de *clusters* foi escolhido utilizando a técnica do *cotovelo*, isto é, escolheu-se o número de *clusters* máximo de modo a minimizar a variabilidade total intra-*cluster*. Os resultados foram apresentados visualmente através de mapa coropleto.

Por fim, e de modo a testar se o índice de 'vulnerabilidade' identifica corretamente os países mais ou menos vulneráveis à epidemia da COVID-19, estudou-se a associação entre as tipologias de países obtidas através da Análise de *Clusters* e a letalidade por COVID-19 em cada país. Para tal, foi representada graficamente, através de caixas de bigodes, a rela-

ção entre os grupos de países e letalidade. Em seguida, ajustaram-se modelos de regressão Binomial Negativa (tendo em conta a dispersão dos dados), tomando como variável dependente o número de óbitos por COVID-19, como variável independente as tipologias de países e variável *offset* o número de casos de COVID-19:

$$\log E(O) = \beta_0 + \beta_1 G + \log(C)$$

onde *O* e *C* representam, respetivamente, o número de óbitos e casos de COVID-19 em cada país e *G* representa a tipologia do país.

O risco relativo de letalidade para cada tipologia de países, relativamente à categoria de referência (*cluster* de países onde se inclui Portugal), foi dado por: $\exp(\beta_1)$.

Todas as análises foram realizadas utilizando o programa *R Statistical Computing Environment* (9).

_Resultados

De acordo com a análise de correlação de *Pearson*, foram selecionadas cinco variáveis a incluir no índice de 'vulnerabilidade': prevalência de fumadores, prevalência de obesidade, proporção de indivíduos em risco de pobreza, PIB *per capita* e exposição a poluição atmosférica. A densidade populacional, proporção de indivíduos desempregados em idade ativa, proporção de população com acesso a água potável, proporção de população com acesso a saneamento básico e idade mediana do país, correlacionaram-se de forma fraca com a letalidade por COVID-19. Foi encontrada uma correlação moderada entre a percentagem (do PIB) de gastos com saúde e a letalidade, contudo, esta variável correlaciona-se fortemente com o PIB *per capita*, pelo que não foi incluída no índice.

A primeira componente extraída da Análise de Componentes Principais explica 55% da variabilidade dos dados. No [quadro 2](#) encontra-se descrita a análise univariada dos determinantes de saúde, correlação com a letalidade e respetiva percentagem de contribuição para o índice composto. A variável com maior contribuição para o índice de 'vulnerabilidade'

Quadro 2: Análise univariada dos determinantes de saúde, correlação com a letalidade e respetiva contribuição para o índice de 'vulnerabilidade'.

	Mínimo	Máximo	Média (desvio-padrão)	Correlação com letalidade	Contribuição para o índice de 'vulnerabilidade' (%)
Prevalência de fumadores	18,9	43,7	28,4 (6,4)	0,5*	24,8
Prevalência de indivíduos obesos	19,5	27,8	22,6 (2,3)	0,5*	11,5
Proporção de indivíduos em risco de pobreza	11,7	32,5	19,5 (6)	0,5*	19,3
PIB (real) <i>per capita</i>	6.840	69.560	29.526,5 (17.399,2)	-0,6*	27
Exposição a poluição atmosférica	5,2	25,6	14,3 (5,9)	0,7**	17,4

* significância a um nível de 95%; ** significância a um nível de 99%.

foi o PIB *per capita* (27%) ($\rho=-0,6$, correlação negativa e moderada com a letalidade), seguido da prevalência de fumadores (25%) ($\rho=0,5$, correlação positiva moderada com a letalidade). Note-se que a Noruega foi o país que apresentou valores mais elevados de PIB *per capita* (69.560 euros), por oposição à Bulgária com o menor valor (6.840 euros) entre os países europeus analisados. O país europeu que apresentou maior prevalência de fumadores foi a Grécia (43,7%), sendo que no extremo oposto se encontra a Suécia (18,9%).

A prevalência de indivíduos obesos é a variável com menor contribuição para o índice (12%), contudo, verifica-se uma correlação positiva moderada com a letalidade ($\rho=0,5$). Neste indicador foram observadas prevalências mais elevadas de população obesa no Reino Unido (22,6%) e menores na Suíça (19,5%).

As variáveis proporção de população em risco de pobreza e exposição a poluição atmosférica apresentaram uma correlação positiva moderada e forte com a letalidade, respetivamente ($\rho=-0,5$ e $\rho=-0,7$).

O índice de 'vulnerabilidade' é interpretado da seguinte forma: indivíduos infetados por SARS-CoV-2 em países com valor mais baixo do índice apresentam um maior risco de morte (por exemplo Bulgária: -3,5) e países com valor mais elevado do índice apresentam um menor risco de morte entre

os indivíduos infetados (por exemplo, Noruega e Suécia: 2,6). A Análise de *Clusters* realizada neste estudo, identificou 4 *clusters*, constituídos pelos seguintes países dispostos por ordem crescente do índice (**figura 1**): (*Cluster 1*) Bulgária, Grécia, Croácia, Letónia, Roménia, Hungria, Polónia e República Checa; (*Cluster 2*) Eslováquia, Espanha, Estónia, Reino Unido, Alemanha, Itália, Bélgica, França, Portugal e Eslovénia; (*Cluster 3*) Áustria, Holanda, Irlanda e Finlândia; (*Cluster 4*) Suíça, Dinamarca, Noruega e Suécia.

A distribuição geográfica dos 4 *clusters* identificados, encontra-se disposta na **figura 1**. Observa-se o seguinte padrão: países da Europa do norte (assinalados a verde) são os que apresentam menor letalidade por COVID-19, por oposição a países da Europa ocidental/sul e leste (assinalados a amarelo e laranja, respetivamente) com uma maior letalidade (**figura 2**).

Verifica-se que os grupos de países correspondentes aos *Clusters 3 e 4* apresentam uma letalidade significativamente menor que a do grupo de países representado pelo *Cluster 2*, onde se inclui Portugal [RR=0,63 (IC 95%: 0,44-0,89) e RR=0,50 (IC 95%: 0,35-0,70), respetivamente] (**quadro 3**).

Figura 1: Distribuição geográfica dos países agrupados pela sua vulnerabilidade à COVID-19.

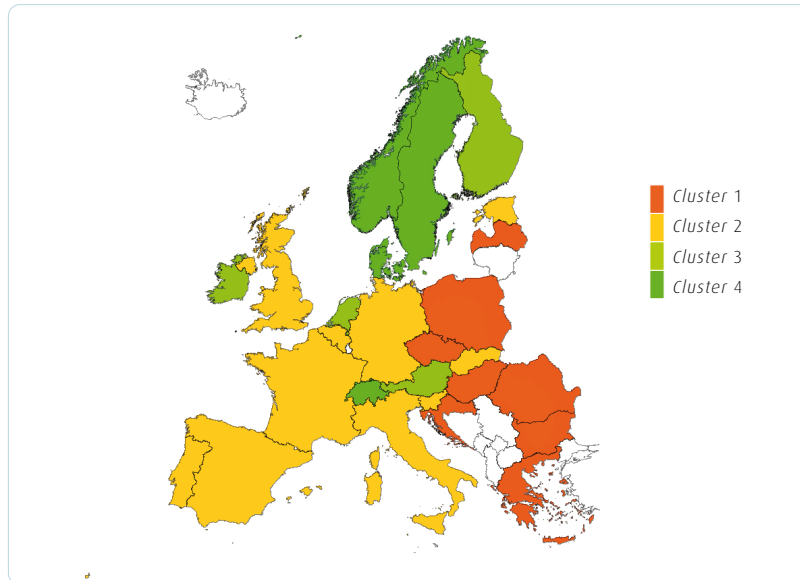
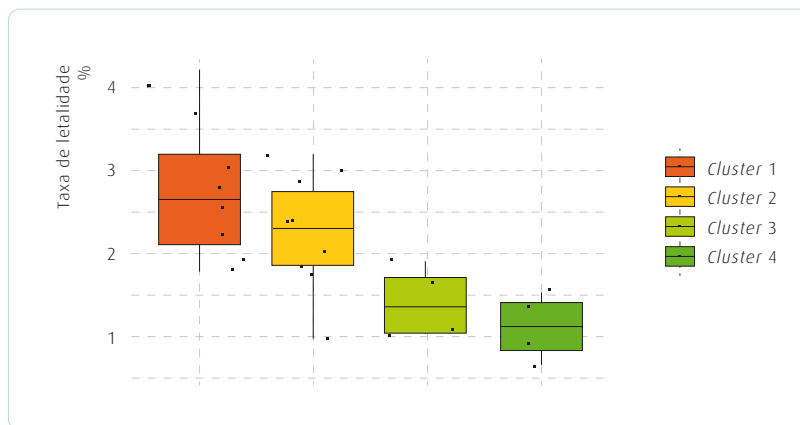


Figura 2: Distribuição da taxa de letalidade da COVID-19, por clusters de países.



Os pontos negros representam a taxa de letalidade de cada país, em cada cluster.

Quadro 3: Risco relativo de letalidade da COVID-19 e respetivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%), relativamente à categoria de referência definida como sendo o cluster de países onde se inclui Portugal – Cluster 2.

	Risco relativo (IC 95%)
Cluster 1	1,23 (0,93; 1,62)
Cluster 3	0,63 (0,44; 0,89)
Cluster 4	0,50 (0,35; 0,70)

_Discussão

Este trabalho providencia um índice que descreve a vulnerabilidade à COVID-19 na Europa e permite analisar o seu padrão geográfico. Adicionalmente, este índice demonstra a importância de fatores económicos, comportamentais e ambientais na letalidade da COVID-19.

Observa-se uma correlação positiva moderada da prevalência de fumadores e obesidade com a letalidade da COVID-19. Estudos da literatura relacionada que analisaram dados de vários países do mundo (incluindo Portugal) encontraram uma associação da obesidade com a mortalidade por COVID-19 (10-12). Investigadores europeus não conseguiram encontrar uma associação entre a prevalência de fumadores e a mortalidade por COVID-19 na Europa (13). Contudo, saliente-se que foi observado um risco aumentado de complicações ou morte, tanto em indivíduos obesos, como em fumadores infetados por SARS-CoV-2 (14-17).

Acredita-se que indivíduos obesos ou fumadores tenham um maior risco de mudanças na mecânica e função pulmonar que, acopladas com um possível sistema imunológico disfuncional e maior probabilidade de comorbilidades, os predispõe a doenças respiratórias graves (18,19). Adicionalmente, no caso da obesidade, coloca-se uma gama de desafios físicos para o tratamento de pacientes com COVID-19 internados em unidades de cuidados intensivos. O posicionamento de braços é uma prática recomendada no tratamento da síndrome de dificuldade respiratória aguda, comum nos quadros clínicos graves de COVID-19, pois melhora tanto a entrada de ar para as regiões pulmonares posteriores, como a drenagem das secreções das vias aéreas. Contudo, este posicionamento requer rotação regular do indivíduo sedado, o que pode ser fisicamente exigente para os profissionais de saúde (18).

Dado a associação encontrada neste trabalho, entre a letalidade por COVID-19 e fatores comportamentais modificáveis salienta-se a importância de campanhas de sensibilização em saúde pública, em particular, ao nível de combate ao tabagismo, adoção de alimentação saudável e prática de atividade física. Recomenda-se ainda, a inclusão de ser fuma-

dor e/ou ter obesidade como critério para identificação de indivíduos com maior risco de complicações decorrentes de infeção por SARS-CoV-2.

Observou-se uma associação positiva moderada entre a proporção de indivíduos em risco de pobreza com a letalidade por COVID-19. Este resultado é concordante com a relação conhecida entre baixo rendimento e falta de acesso a cuidados de saúde, dieta nutricional pobre ou hábitos de vida menos saudáveis, que torna indivíduos em risco de pobreza mais vulneráveis a doença grave (20,21). Apesar da maioria dos estudos que avaliam a relação entre o estatuto socioeconómico e a mortalidade por COVID-19 se referirem a populações norte-americanas ou do Reino Unido, vários trabalhos encontraram uma associação positiva entre a pobreza e a mortalidade por COVID-19 (22).

Consequentemente, dada a associação demonstrada entre o risco de pobreza e morte por COVID-19, recomenda-se o reforço do combate à desigualdade social através, por exemplo, da identificação de indivíduos que se encontrem abaixo da linha de pobreza extrema nas áreas de Saúde, Educação e Trabalho e implementar estratégias para a sua superação.

Foi encontrada uma associação negativa moderada entre o PIB *per capita* e a letalidade, resultado também descrito num trabalho que analisou a progressão da taxa de letalidade, temporal e espacialmente, e sua associação com comorbilidades ou indicadores socioeconómicos (2). Este achado é também coerente com estudos que avaliaram a relação entre o PIB *per capita* e a taxa de mortalidade por COVID-19 em vários países, incluindo Portugal (4). Tendo em conta que o PIB *per capita* é também um preditor dos gastos em saúde de um país, este resultado é igualmente coerente com a associação negativa entre a proporção do PIB alocado a despesas de saúde e a mortalidade por COVID-19 descrita na literatura (3).

Demonstrou-se uma associação positiva forte entre a exposição a poluição atmosférica (medida pela exposição à poluição ambiental por PM_{2.5}) e a letalidade por COVID-19, resultado validado por um trabalho de investigação levado a cabo em 49 cidades chinesas e que estimou um acréscimo

de 0,24% na letalidade, por cada aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na concentração de $\text{PM}_{2.5}$ (23). A hipótese de uma associação entre a exposição a poluição atmosférica e letalidade por COVID-19 já tinha sido colocada, face à elevada letalidade por COVID-19 experienciada no início da pandemia no norte de Itália, uma das zonas mais poluídas da Europa (24,25).

Evidências toxicológicas mostram que a poluição atmosférica pode causar inflamação pulmonar, afetar o sistema de defesa contra infeções e agravar doenças respiratórias pré-existentes, o que tornará os indivíduos infetados por SARS-CoV-2 mais propensos a sucumbir à doença (26,27). Os nossos resultados apoiam assim, a necessidade de reforçar legislação relativa a poluição atmosférica em Portugal, de modo a proteger a saúde humana durante e fora do período pandémico.

Note-se que, as relações encontradas neste trabalho podem ter sido mediadas por outros fatores, nomeadamente, intensidade e duração das medidas de prevenção não farmacológica adotadas em cada país (por exemplo, confinamentos), nível de testagem, ou taxa de vacinação contra a COVID-19 da população, especialmente a partir do ano de 2021. Contudo, espera-se que a inclusão unicamente de países europeus nesta análise, onde se observa uma maior homogeneidade de medidas de combate à pandemia adotadas, a utilização de países com registos mais completos de causa de morte e a utilização da taxa de letalidade que está menos sujeita a variações no reporte do que a taxa de mortalidade, possa mitigar este possível efeito de confundimento. Relativamente à cobertura vacinal, não se espera que esta tenha induzido uma modificação significativa nestas relações, durante o período de estudo, uma vez que até maio de 2021, nenhum país europeu tinha atingido a meta de 70% de imunização da sua população.

Através do índice construído com os indicadores acima mencionados, foram identificados quatro grupos de países, ordenados de acordo com a sua vulnerabilidade à COVID-19, e que permitem identificar um padrão espacial com sentido norte-sul e oeste-este na letalidade por COVID-19. A ordenação identificada foi validada por análise de regressão na qual se verificou que a letalidade dos grupos de países nórdicos,

Áustria e Suíça, é significativamente menor do que a observada no *cluster* de Portugal. O grupo de países que apresentou maior taxa de letalidade foi o *cluster* constituído por países de leste, embora este não difira significativamente do grupo de países onde se inclui Portugal.

Um padrão geograficamente análogo foi encontrado num estudo que relacionou a vulnerabilidade energética e o excesso de mortalidade durante o inverno na Europa sugerindo, portanto, uma relação complexa e histórica entre a mortalidade, fatores socioeconómicos, ambientais e estilos de vida (28). A nível histórico, observou-se também um gradiente de mortalidade norte-sul, durante a pandemia da gripe espanhola em 1918-1919, registando Portugal o mais elevado excesso de mortalidade entre países europeus (29).

Este trabalho pode ter diversas aplicações a nível de saúde pública, nomeadamente, na definição de medidas com vista a combater a vulnerabilidade das populações à pandemia da COVID-19. Porém, embora tenham sido encontradas associações entre variáveis socioeconómicas, ambientais e fatores de risco com a letalidade por COVID-19, reconhece-se que esses fatores não explicam de forma inequívoca a variação da letalidade entre países. Tal poderá advir do erro associado às métricas em estudo, do papel desempenhado por outros fatores não tidos em consideração, ou da incerteza associada à estimativa da taxa de letalidade, especialmente, enquanto a epidemia ainda está em curso.

Tendo estas considerações em mente, considera-se que análises futuras com a inclusão de outros indicadores socioeconómicos ou específicos, tais como taxa de vacinação, resultados de testes serológicos, ou quantificação da adesão a medidas não farmacológicas, poderão auxiliar na identificação de outros fatores com influência na mortalidade.

Referências bibliográficas:

- (1) Center for Systems Science and Engineering/ Johns Hopkins University. COVID-19 Data Repository [Internet]. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03668-7>
- (2) Sorci G, Favre B, Morand S. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate. *Sci Rep.* 2020 Nov 3;10(1):18909.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75848-2>

- (3) Canatay A, Emegwa TJ, Hossain Talukder MF. Critical country-level determinants of death rate during Covid-19 pandemic. *Int J Disaster Risk Reduct.* 2021 Oct;64: 102507. <https://doi.org/10.1016/j.ijdrr.2021.102507>
- (4) Pana TA, Bhattacharya S, Gamble DT, et al. Country-level determinants of the severity of the first global wave of the COVID-19 pandemic: an ecological study. *BMJ Open.* 2021 Feb 3;11(2):e042034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042034>
- (5) World Health Organization. The Global Health Observatory - Indicators (SDG Target 17.19) Statistical capacity-building): Completeness of cause-of-death registration (%) [Internet]. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/completeness-of-cause-of-death-data-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/completeness-of-cause-of-death-data-(-))
- (6) Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012 Sep;24(3):69-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576830/>
- (7) Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: a review and recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2016 Apr 13;374(2065):20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- (8) Pena D. Análisis de Datos Multivariantes. Madrid: McGraw-Hill, 2002.
- (9) R Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2018. Disponível em: <https://www.r-project.org/>
- (10) Squalli J. Evaluating the determinants of COVID-19 mortality: a cross-country study. (Preprint, 2020 May 17). <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099093>
- (11) Stojkoski V, Utkovski Z, Jolakoski P, et al. The socio-economic determinants of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (e-prints 2020). <https://arxiv.org/abs/2004.07947>
- (12) Foo O, Hiu S, Teare D, et al. A global country-level analysis of the relationship between obesity and COVID-19 cases and mortality. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Dec;23(12):2697-2706. <https://doi.org/10.1111/dom.14523>
- (13) Tsigaris P, Teixeira da Silva JA. Smoking Prevalence and COVID-19 in Europe. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24;22(9):1646-1649. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa121>
- (14) Li X, Zhong X, Wang Y, et al. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 3;16(5):e0250602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250602>
- (15) Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24;22(9):1653-1656. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>
- (16) Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2020 May 11;15(5):e0233147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- (17) Yu W, Rohli KE, Yang S, et al. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications.* 2021 Mar;35(3):107817. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107817>
- (18) Kwok S, Adam S, Ho JH, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020 Dec;10(6):e12403. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>
- (19) Puebla Neira D, Watts A, Seashore J, et al. Smoking and risk of COVID-19 hospitalization. *Respir Med.* 2021 Jun;182:106414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106414>
- (20) Cohen DA, Farley TA, Mason K. Why is poverty unhealthy? Social and physical mediators. *Soc Sci Med.* 2003 Nov;57(9):1631-41. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(03\)00015-7](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(03)00015-7)
- (21) Santana P. Poverty, social exclusion and health in Portugal. *Soc Sci Med.* 2002 Jul;55(1):33-45. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(01\)00218-0](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(01)00218-0)
- (22) Wachtler B, Michalski N, Nowossadeck E, et al. Socioeconomic inequalities and COVID-19 – A review of the current international literature. *J Health Monitoring.* 2020;5(S7):3-17. <http://dx.doi.org/10.25646/7059>
- (23) Yao Y, Pan J, Wang W, et al. Association of particulate matter pollution and case fatality rate of COVID-19 in 49 Chinese cities. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 1;741:140396. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140396>
- (24) Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut.* 2020 Jun;261:114465. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114465>
- (25) Perone G. The determinants of COVID-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: An analysis of environmental, demographic, and health-care factors. *Sci Total Environ.* 2021 Feb 10;755(Pt 1):142523. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142523>
- (26) Donaldson K, Stone V, Seaton A, et al. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect.* 2001 Aug;109 Suppl 4(Suppl 4):523-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s4523>
- (27) Park J, Kim HJ, Lee CH, et al. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2021 Mar;194:110703. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110703>
- (28) Recalde M, Peralta A, Oliveras L, et al. Structural energy poverty vulnerability and excess winter mortality in the European Union: Exploring the association between structural determinants and health. *Energy Policy.* 2019;133:110869. <https://doi.org/10.1016/j.enpol.2019.07.005>
- (29) Ansart S, Pelat C, Boelle PY, et al. Mortality burden of the 1918-1919 influenza pandemic in Europe. *Influenza Other Respir Viruses.* 2009 May;3(3):99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2009.00080.x>