

Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (2.^a fase)

Relatório de apresentação dos resultados



Maio de 2021

Relatório de Apresentação dos Resultados
Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (2ª fase)

7 de maio de 2021

Equipa

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Ana Paula Rodrigues (coordenação), Ana Cristina Garcia, Ana Rita Torres, Ausenda Machado, Baltazar Nunes, Carlos Dias, Carla Manita, Fátima Martins, Inês Costa, Irina Kislaya, Joana Santos, João Santos, Jorge Machado, Mafalda Uva, Marta Barreto, Nuno Verdasca, Paulo Gonçalves, Raquel Guiomar, Rita Matos, Rita de Sousa, Rita Roquette, Sofia Soeiro, Vânia Gaio, Verónica Gómez

Laboratórios

Associação Nacional dos Laboratórios Clínicos: Amélia Frade

Associação Portuguesa de Analistas Clínicos: Jorge Nunes de Oliveira, Sandra Vieira

Affidea: Iolanda Rodrigues, Marco Marques, Sofia Jorge

Aqualab: Jorge Queiroz, Mavilde Vargues

Avelab: Américo Freitas, Lurdes Pereira

Centro Médico da Praça: Diana Silva, Teresa Costa

Germano de Sousa: Maria José Rego de Sousa, Rita Ribeiro

Joaquim Chaves: Carlos Cardoso, Rui Pinto

Laboratório ACM Tondela: Mariluz Teixeira, Marta Viegas

Laboratório Actualab: Maria Adriana Brito

Laboratório Arunce: Nelson Tiago

Laboratório Beatriz Godinho: Luísa Ponte, Maria Beatriz Tomaz

Laboratório Brum & Freitas: João Pedro Freitas, Rita Batista Coelho

LabCartaxo: Filipa Machado Heitor, Maria Adélia Machado

Laboratório Cintramédica: Inês Stilwell, Sandra Nóbrega

Laboratório Chagas: Dulce Contreiras, Maria Isete Chagas

Laboratório Dr^a Elisabeth Barreto: Ana Barreto, João Barreto

Laboratório Dr^a. Helena Rodrigues: Helena Rodrigues, Leonardo Araújo

Laboratório Dr^a Maria Leonor C.S. de Oliveira Barreira: Alexandra O'Neill, Ana Meireles

Laboratório Dr. Aires Raposo & Dra. Teresinha Raposo: José Aires Raposo, Mónica Azevedo

Laboratório Dr. José Manso: José Manuel Manso, Maria Luísa Araújo

Laboratório Faial: Carina Andreia Neto, Maria Conceição Bettencourt

Laboratório Fernanda Galo: Daniel Barreira, Maria da Conceição Faustino

Laboratório Fisiolabor: Ana Luísa Godinho, Maria Luísa Marques

Laboratório Forjaz e Sampaio: Isabel Sampaio

Laboratório Formosinho: Cláudia Formosinho Fernandes

LacGaia: Albina Filomena Marques, Paulo Vieira
Laboratório J. Leitão Santos: Ana Catarina Guerreiro, Gizela Ferreira Santos
Laboratório LaLibe: Armindo Gonçalves, Marta Isabel Nicolau
Laboratório Lamartine: Catarina Alice Santos, Liliana Raquel Santos
Laboratório La Salete Robles: Marta Nogueira Lacerda, Zulmira Cristina Veloso
Laboratório Lumilabo: Cristina Ferreira Gomes, Maria Inês Reis
Laboratório Manuel Pimenta: Cátia Alves Araújo, Maria Manuela Pimenta
Laboratório Margarida Castro: Cristiana de Sá Oliveira, Maria Rosário Guedes
Laboratório Maria Leonilde Godinho Silva: Ana Margarida Pereira, Teresa Correia da Silva
Laboratório Matilde Sampaio: Manuel Pires, Mary Duro
Laboratório Moduslab: Joana Ramos, Maria Edite Caliço
Laboratório Noémia Igreja: Filomena Piçarra, Mónica Cardoso
Laboratório de Análises Prof. Nunes Oliveira: Jorge Nunes Oliveira, Maria Conceição Furtado
Laboratório Rodrigues e Sousa: Ana Filipa Alves, João Fernandes
Laboratório Santos Monteiro: Maria Manuela Tenreiro dos Santos Monteiro Borges Pires
Laboratório Vale do Sousa: Ana Abreu, Paulo Aguiar
Laboratório Virgílio Roldão: Filomena Cabêdo e Lencastre
Synlab: Laura Brum, Paula Farto, Susana Agostinho
Unilabs: Manuel Carvalho, Sílvia Moreira

Hospitais

Unidade Local de Saúde do Alto Minho: Cátia Silva, Sofia Miranda
Hospital Nossa Senhora da Oliveira: Ana Silveira, Francisca Calheiros Trigo
Hospital Santa Maria Maior: Goreti Lobarinhas
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro: Eurico Gaspar
Unidade Local de Saúde do Nordeste: Cristina Nunes
Unidade Local de Saúde de Matosinhos: Ana Cristina Veloso, Cristina Maria Serrano
Centro Hospitalar e Universitário de S. João: Eunice Trindade
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra - Hospital Pediátrico: Guiomar Oliveira, Patrícia Mação
Centro Hospitalar de Leiria: Ana Catarina Coelho, Bernardo Silva
Centro Hospitalar Tondela-Viseu: Sofia Reis
Unidade Local de Saúde da Guarda: Fátima Vale
Centro Hospitalar da Cova da Beira: Rui Alexandre Diogo, Bruno Filipe Esteves
Hospital do Médio Tejo: Ana Nascimento, Julieta Fernandes
Centro Hospitalar do Oeste: Adília Vicente, Ana Sofia Esteireiro

Hospital Distrital de Santarém: Sara Rocha
Hospital Beatriz Ângelo: Patrícia Pereira, Sofia Costa Lima
Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca: Luísa Sancho, Paula Correia
Hospital de Vila Franca de Xira: Luís Silva
Centro Hospitalar Lisboa Ocidental: Liliana Franco, Maria Margarida Serôdio
Centro Hospitalar Lisboa Central: Cristiana Costa, Rita Bellegarde Machado
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo: Ana Maria Fernandes, Cristina Didelet, Gonçalo Vale
Centro Hospitalar de Setúbal: Inês Oliveira, Isabel Santos
Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano: Elsa Santos
Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano: Abdurrachid Nurmamodo, Paula Falcão
Hospital do Espírito Santo: Isabel Coelho, Manuel Damásio Cotovio
Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo: Joana Lebre de Melo, Maria Inês Soares, Marisa Belchior
Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Faro: Maria João Virtuoso, Rita Justo Pereira
Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Portimão: Alexandra Dias, Maria Pereira
Hospital do Divino Espírito Santo: Pedro Brázio, Rita Pinto
Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira: Paulo Ávila
Hospital da Horta: Ana Paula Marques
Unidade de Saúde da Ilha das Flores: Natália Mendonça
Hospital Dr. Nélio Mendonça: Cheila Plácido, José Alves

Instituições Parceiras

Associação Nacional de Laboratórios Clínicos, Associação Portuguesa de Analistas Clínicos, Unidade Local de Saúde (ULS) do Nordeste, Centro Hospitalar (CH) de Alto Douro e Trás-os-Montes, CH Universitário de São João, ULS Alto Minho, Hospital Senhora da Oliveira, Hospital Santa Maria Maior, ULS Matosinhos, CH Universitário de Coimbra, CH Leiria, CH Tondela–Viseu, ULS Guarda, CH Cova da Beira, CH Médio-Tejo, Hospital Distrital de Santarém, CH Oeste, Hospital Beatriz Ângelo, Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Hospital de Vila Franca de Xira, CH Lisboa Ocidental, CH Lisboa Central, CH Barreiro-Montijo, CH Setúbal, OLS do Litoral Alentejano, ULS Norte Alentejano, Hospital Espírito Santo, ULS Baixo Alentejo, CH Universitário do Algarve – Hospital de Faro e Hospital de Portimão, Hospital do Divino Espírito Santo, Hospital Santo Espírito da Ilha Terceira, Hospital da Horta, Unidade de Saúde da Ilha das Flores, Hospital Dr. Nélio Mendonça

Agradecimentos

A todos os participantes na segunda fase do Inquérito Serológico Nacional COVID-19.

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Adelaide Marques, Adriana Silva, Alexandre Filipe Santos, Beatriz Afonso, Beatriz Godinho, Carla Roque, Carla Silva, Cátia Palhas, Célia Rodrigues Betencourt, Célia Tavares, Cristina Flores, Dora Cordeiro, Dora Francisco, Elvira Silvestre, Etelvina Silva, Fátima Martins, Fernando Santos, Filipa Matias, Filipe Araújo, Filomena Gomes, Filomena Seuanes, Francisco Azevedo, Francisco Tellechea, Helena Cortes Martins, Idalina Ferreira, Idrissa Gomes Silá, Inês Batista, Irene Rodrigues, Ivone Água-Doce, João Gonçalves, José Agostinho Mendes, José Carlos Silva, José Vicente Constantino, Júlia Caldas, Luís Manuel Marques Isidoro, Manuela Lopes, Maria Conceição Cardoso, Maria Cristina Gonçalves, Maria João Pires, Mário Paulo Brás, Marta Alvim, Patrícia Vieira, Paula Castro, Paula Cristóvão, Paulo Alexandre Jesus, Paulo Castro, Pedro Miguel Rocha, Raquel Rodrigues, Rita Marques, Rute Nunes, Rute Ramalho, Sílvia Viegas, Sofia Soeiro, Sónia Silva, Susana Henriques, Susana Martins, Suza Almeida, Teresa Folha

Associação Nacional dos Laboratórios Clínicos: Conselho Científico da Associação Nacional de Laboratórios, Direção da Associação Nacional de Laboratórios, Grupo de Laboratórios Associados

Affidea: Paula Abreu, Sérgio Fernandes

Avelab: Adelaide Barbosa, Ana Rute Serrano, Cláudia Costa, Cláudia Santos, Daniel Silvério, Estela Batista, Filipa Ribeiro, Júlia Gomes, Lúcia Ladeira, Roy Nieves, Susana Gomes, Tiago Silva

Centro Médico da Praça: Ana Rita Martins, Ana Sofia Mourato, Clara Sá, Daniela Baganha, Diana Monteiro, Fábio Teixeira, Fausto Sá, Germana Silva, Joana Vasconcelos, Jasmim Neves, Luana Robalinho, Teresa Costa, Vanessa Fernandes, Vanessa Gonçalves

Laboratório Arunce: Anabela Consolado, Sandra Cláudia Filipe, Sandra Leonor Coutinho, Sandra Manuela Antunes, Maria da Soledade Carvalho, Marli Patrícia Ventura

Laboratório Beatriz Godinho: Adélia Moderno, Adriana Santos, Alexandra Chita, Ana Paulino, Andrea Domingues, Bruna Carreira, Cátia Rosa, Cláudia Gomes, Cláudia Rodrigues, Diana Santos, Emília Roque, Graça Lopes, Inês Paulino, Joana Ferreira, Joana Gomes, Lucinda Gomes, Maria Adelaide Dias, Mariana Clemente, Nádia Gaspar, Pedro Neto, Ricardo Monteiro, Sendy Silva, Sílvia Rodrigues, Sofia Estácio

Laboratório Chagas: Alda Seita, Ana Catarina Coelho, Ana Cristina Cortes, Ana Cristina Guerreiro, Dina Silva

LabCartaxo: Ana Margarida Cavaleiro, Ana Vanessa Constantino, Carolina Oliveira, Célia Nicolau, Maria Virgínia Florindo

Laboratório Dr. Aires Raposo & Dra. Teresinha Raposo: Alexandre Teixeira, Carla Sousa, Filomena Teixeira, Lisete Ponte, Mónica Arruda

Laboratório Fisiolabor: Dina Maria Serrão, Maria Luísa Sequeira

Laboratório Formosinho: Débora Sequeira Carvalho, Helena Maria Luz, Maria Vitalina Antunes, Olga Pires Neto, Paulo Murtinheira Carvalho

LacGaia: Clarisse Correia, Jéssica Sousa, Luzia Santos, Raquel Malafaia, Sameiro Gonçalves

Laboratório Germano de Sousa: José Germano Rego de Sousa

Laboratório J. Leitão Santos: Ana Raquel Banha, Cármen Dimas, Renato Lourenço, Vanda Leite

Laboratório LaLibe: Ana Cristina Vaz, Ana Paula Antunes, André Poeira, Bárbara Marques, Cármen Martins, Cidália Infante Tavares, Idalina Susano, Luísa Fialho, Luísa Patola, Margarida Brás, Maria da Conceição Godinho, Maria da Encarnação Grou, Maria de Fátima Raimundo, Maria de Lurdes Poeira

Laboratório Lamartine: Vítor Manuel Dias

Laboratório La Salette Robles: Isabel Rosina Cunha, Maria Beatriz Machado, Maria Conceição Carvalho, Marília Diana Gonçalves, Rafael Emanuel Coelho, Sónia Alberta Antunes, Susana Filipa Moreira

Laboratório Manuel Pimenta: Rosa Garrido

Laboratório Moduslab: Alexandra Santos, Mara Oliveira, Márcia Abreu, Noélia Mendes

Laboratório de Análises Prof Nunes Oliveira: Ana Lúcia Amaral, Ana Luísa Carvalheira, Maria Alice Pires, Maria Lucília Moura

Laboratório Synlab: Francisca Costa, Inês Freitas, Rubina Maciel

Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM): Leonor Sá, Susana Rodrigues, Serviço de Pediatria da ULSAM, Serviço de Patologia Clínica da ULSAM

Hospital Nossa Senhora da Oliveira: Ana Luísa Lobo, Beatriz Sousa

Hospital Santa Maria Maior: Eduardo Almeida, Filomena Vinagre

Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro: Angélica Cristiana Ribeiro, Benilde Maria Grilo, Carla Manuela Santos, Isabel Maria Santos, Rita Sofia Fernandes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos: Ana Luísa Antunes, Maria Margarida Archer, Rosa Helena Pereira, Samuel António Carreira, Sandra Cristina Rocha, Sandra Cristina Andrade, Susana Maria Rocha Gomes

Centro Hospitalar e Universitário de S. João: Ana Raquel Marques, André Assunção, Beatriz Almeida Cardoso, Débora Valente Silva, Davide José Costa, Diana Catarina Simões, Inês Pais Cunha, Isabel Urraca Silva, Joana Filipa Lourenço, Laura Leite de Almeida, Madalena Von Hafe Perez, Maria Margarida Dias, Sara Geraldês Paulino, Tatiana Martins Moreira

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra - Hospital Pediátrico: Alexandra Rigueira, Andreia Matos, Cristina Gomes, Fátima Luz, Fátima Martins, Guida Dias, Helena Dias, Helena Reis, Isilda Cordeiro, Lina Aveiro, Margarida Carvalho, Margarida Sampaio, Rita Reis, Maria João Pais, Matilde Correia, Pedro Moreira, Sónia Ferreira, Rita Pita

Centro Hospitalar de Leiria: Ana Paula Oliveira, Graciete Moinho, Lina Winckler, Margarida Marques, Maria Adelaide Jorge, Nataliya Ostapenko, Ricardo Castro

Centro Hospitalar Tondela-Viseu: Catarina Dias, Cristina Batista, João Marques, Margarida Farinha, Sara Geitoeira

Centro Hospitalar da Cova da Beira: Arminda Maria Jorge, Maria Conceição Faria

Hospital Distrital de Santarém: Marlene Sousa e Silva, equipa de Pediatras do Hospital Distrital de Santarém

Hospital Beatriz Ângelo: Raquel Sebastião, Rosa Pereira

Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca: Ana Luisa Cunha, Isabel Zego, Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Hospital de Vila Franca de Xira: Ana Raquel Gaspar, Catarina Mexia, Filipa Pereira, Helena Abranches, Helena Ribeiro, João Figueiredo, Liliana Santos, Marta Sousa, Patrícia Madeira, Paula Vicente, Ricardo Malaquias, Sílvia Costa, Teresa Salvado

Centro Hospitalar Lisboa Ocidental: Ana Isabel de Matos, Ana Maria Semide, Isabel Maria Santos, Joana Maria Moscoso, Luísa Maria Pinto

Centro Hospitalar Lisboa Central: Anabela Lima, Bárbara Saraiva, Flor Domingues, Inês Carreira, Inês Hormigo, Isa Boturão, Mafalda Félix Cabral, Maria Eduarda Alves, Nicole Lourenço, Sofia Bravo

Centro Hospitalar Barreiro-Montijo: Adília Chio, Alcina Almeida, Ana Catarina Pato, Ana Raquel Roque, Bela Nogueira, Carla Silva, Cristina Reis, Diana Delgado, Jessica Peres, Kadma Almeida, Maria João Fermisson, Patrícia Alves, Patrícia Simão

Centro Hospitalar de Setúbal: Ana Rosa, Diana Silva, Inês Fernandes, Inês Ferreira, Raquel Branco

Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano: Paula Barbeiro, Marisa Henriques, Teresa Cadimas

Hospital do Espírito Santo: Carlota Lopes, Francisca Manoel, José Maria Lupi, Mariana Farinha

Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo: Alice Galhardo, Ana Catarina Miranda, Carina Mata, Carla Bolinhas, Carla Cristina Antas, Cátia Moreno, Filipa Dolores de Sousa, Graça Abreu, Isabel Teixeira, Maria José Inocência, Raquel Patrão, Rita Frade

Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Faro: Ana Isabel Loureiro, Andreia Fernandes, Inês Almeida, Iris Rocha Oliveira, Joana Capela, Mafalda Pereira, Mariana Reis, Marisa Arroja, Tânia Mota

Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospital de Portimão: Catarina Vital, Bárbara João de Figueiredo, Guilherme Afonso, Leonardo Maia Moço, Margarida Bessa, Marta Rebelo, Martim Porto, Rui Ferreira

Hospital do Divino Espírito Santo: Ana Andrade, Ana Freitas, Ana Paula Cabral, Brigitte Silva, Filipa Neves, Helena Silveira, Patrícia Pombo Tavares, Paulo Pacheco, Ricardo Vieira, Telma Ferreira, Teresa Damião, Tânia Tavares

Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira: Carolina Teixeira, Jacinta Dantas, Luísa Silveira, Marco Ramalho, Patrícia Fragata, Sofia Sequeira, Susana Correia

Hospital da Horta: Serviço de Patologia do Hospital da Horta

Hospital Dr. Nélio Mendonça: Ana Carolina Chaves, Ana Cristina Gonçalves, Ana Patrícia Gonçalves, Beatriz Câmara, Clara Sofia Melim, Cláudia Rocha, Cláudia Rosa, Carlota Olim, Catarina Andrade, Daniela Silva, Érica Mendonça, Filipa Andrade, Filipe Sousa, Guida Santos, Helena Trinca, Roberta Valladares, Ricardo Pinto, Sofia Rei, Tiago Gouveia

Lista de Siglas e Abreviaturas

AdV: Adenovírus

ANLC: Associação Nacional dos Laboratórios Clínicos

APAC: Associação Portuguesa de Analistas Clínicos

ARS: Administrações Regionais de Saúde

COVID-19: Doença pelo vírus SARS-CoV-2

DGS: Direção Geral da Saúde

HCoV: Coronavírus Humanos

IC 95: Intervalo de Confiança a 95 %

IgM: Imunoglobulina do tipo M

IgG: Imunoglobulina do tipo G

INSA: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

ISN COVID-19: Inquérito Serológico Nacional COVID-19

MERS-CoV: Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente

NP: Proteína da Nucleocápside

NUTS: Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

SARS-CoV-1: Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 1

SARS-CoV-2: Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SINAVE: Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS: Serviço Nacional de Saúde

RA: Região Autónoma

RDB: *Receptor Binding Domain*

RNA_m: Ácido Ribonucleico Mensageiro

S: Proteína da Espícula

UA: Unidades Arbitrárias

Pontos em Destaque

- Seroprevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 de 15,5 %, maioritariamente devida ao aumento da atividade epidémica de COVID-19 desde outubro de 2020.
- Algarve, Madeira, Açores e o grupo etário 70-79 são os grupos com menores seroprevalências, por isso em maior risco de infeção, e aos quais deve ser prestada especial atenção na implementação do Plano de Vacinação contra a COVID-19.
- O risco de infeção por SARS-CoV-2 na população com idade inferior a 20 anos não parece ser inferior ao da população adulta, tendo em conta a ausência de diferenças na seroprevalência contra SARS-CoV-2 entre crianças, jovens e jovens adultos.
- Possível decaimento de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 três meses após infeção, cujo efeito na proteção contra a infeção deve ser avaliado em estudos específicos, mas que apoia o desenvolvimento de esforços na vacinação de pessoas anteriormente infetadas com SARS-CoV-2.
- Elevada proporção de pessoas com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 (98,5 %) e com elevadas concentrações desses anticorpos (8.561 UA/ml) após a segunda dose da vacina (esquema completo), esperando-se o aumento da imunidade na população portuguesa à medida que se for concretizando o Plano de Vacinação contra a COVID-19, que deve ser complementado com as medidas de proteção individual e coletivas recomendadas pelas Autoridades de Saúde.
- Mantem-se a pertinência de monitorizar a prevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 ao longo do tempo, em estudos de base populacional ou em grupos particulares, incluindo se acoplados a estudos que avaliem o risco global de infeção por SARS-CoV-2.

Resumo

Na vigilância e monitorização da epidemia de COVID-19, os estudos sero-epidemiológicos permitem estimar a verdadeira taxa de ataque da infeção por SARS-CoV-2, identificar grupos de maior risco e estimar do impacto de diferentes estratégias de intervenção. Representam, por isso, ferramentas cruciais para o planeamento de medidas mais efetivas de controlo da pandemia, que permitem colmatar lacunas de informação relevantes para a determinação de necessidades de cuidados de saúde, seleção de estratégias de prevenção e avaliação da sua implementação. Neste sentido, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, em parceria com a Associação Nacional de Laboratórios Clínicos, com a Associação Portuguesa de Analistas Clínicos e com 33 hospitais do Serviço Nacional de Saúde, coordenou a realização da segunda fase do Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (INS COVID-19), na qual participaram 8.463 indivíduos, com idades entre 1 e 79 anos, recrutados entre o período de 1 de fevereiro a 31 de março de 2021, em municípios previamente selecionados. A metodologia de implementação foi semelhante à utilizada durante a primeira fase do ISN COVID-19, seguindo as orientações técnicas da Organização Mundial de Saúde e do Centro Europeu de Controlo de Doenças. A cada participante, ou seu representante legal, foi pedido o consentimento informado escrito, o preenchimento de um questionário com informações clínicas e epidemiológicas e uma amostra de sangue para determinação dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2. Para todos os participantes foi realizada a determinação qualitativa de imunoglobulinas (Ig) do tipo M e G contra SARS-CoV-2; foi ainda feita a determinação quantitativa de IgG (anti-S) nas amostras dos participantes vacinados ou que tiveram uma determinação positiva para IgM (anti-S) ou IgG (anti-NP) específica para o SARS-CoV-2.

A seroprevalência total estimada foi de 15,5 % (IC 95: 14,6 - 16,5 %), tendo sido mais baixa no Algarve, Madeira e Açores (respetivamente, 7,7 %, 6,2 % e 5,8 %) e no grupo etário 70-79 anos (8,9 %). De notar que nestes grupos, a incidência acumulada de COVID-19 foi também mais baixa do que a observada noutras regiões ou grupos etários. Na população infantil e juvenil, a seroprevalência estimada foi comparável à observada nos adultos jovens. Assim, a hipótese de que esta população teria um menor risco de infeção não é corroborada pelos resultados deste inquérito, sendo que esta diferença poderá estar relacionada com a maior frequência de infeções ligeiras e assintomáticas na população com menos de 20 anos, também observada neste estudo. A seroprevalência pós-vacinação foi inferior à estimada pós-infeção, o que está de acordo com a incidência acumulada e cobertura vacinal contra a COVID-19 à data do trabalho de campo. Apesar disso, a proporção de indivíduos com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, assim como, a concentração de IgG (anti-S) foram superiores nas pessoas vacinadas contra a COVID-19 com duas doses, comparativamente àquelas que tomaram uma dose da vacina ou com anterior infeção por SARS-CoV-2. Assim, à medida que o Programa de Vacinação contra a COVID-19 for avançando na sua implementação é esperado um aumento do número de pessoas imunes contra a COVID-19, apesar do possível decaimento dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 em pessoas previamente infetadas, observado neste trabalho.

Dado o carácter dinâmico da imunidade contra SARS-CoV-2 a nível populacional, bem como o curto espaço de tempo desde o início da vacinação, mantém-se necessária a realização de estudos sero-epidemiológicos, de base populacional ou abrangendo grupos específicos, de forma a melhor conhecer a duração da imunidade pós-infecção e pós-vacinação.

Tendo em conta as atuais lacunas de conhecimento, além da boa implementação do Plano de Vacinação contra COVID-19, durante a qual deve ser prestada especial atenção aos grupos com menores seroprevalências, o controlo da pandemia requer a manutenção das medidas de proteção individual e coletivas.

Índice

Introdução	13
Objetivos	16
Material e Métodos	16
Resultados	24
Discussão	32
Referências Bibliográficas	35
Anexos	42

1. Introdução

Os primeiros casos conhecidos de doença pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o agente causador da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), surgiram em dezembro de 2019 na China. O rápido crescimento do número de casos em vários locais levou a que a Organização Mundial de Saúde tenha declarado a COVID-19 como pandemia em março de 2020 (World Health Organization, 2020). A 6 de maio de 2021, mais de 155 milhões de casos de COVID-19 foram reportados em todo o mundo, causando mais de 3 milhões de mortes, com uma taxa de letalidade até 1,63 % (Ioannidis, 2021; World Health Organization, 2021). No Homem, o SARS-CoV-2 transmite-se principalmente por contato direto, através de gotículas respiratórias. A doença inicia-se geralmente como uma infeção do aparelho respiratório, caracterizada pela presença de febre, tosse e astenia (Wiersinga, Rhodes, Cheng, Peacock, & Prescott, 2020). No entanto, muitos casos apresentam quadros clínicos que incluem outras manifestações respiratórias, gastrointestinais ou neurológicas (C. Huang et al., 2020; McArthur et al., 2020; Ren et al., 2020). O espectro clínico da COVID-19 pode variar de infeção assintomática e doença ligeira, na maioria dos infetados, a pneumonia viral grave com insuficiência respiratória, insuficiência multiorgânica e morte numa minoria dos doentes (C. Huang et al., 2020; Wu et al., 2020). Os idosos e doentes crónicos têm maior risco de doença grave e morte (Gorbalenya et al., 2020; Perez-Saez et al., 2021; Richardson et al., 2020; Zhou, Kang, Li, & Zhao, 2020) e a maioria dos doentes com doença grave desenvolve síndrome respiratória aguda (Thompson, Chambers, & Liu, 2017), com necessidade de ventilação mecânica por períodos prolongados (média 10 a 14 dias) e com elevada letalidade (Bhatraju et al., 2020; Xu et al., 2020). O tempo médio de incubação desde a infeção até ao aparecimento de dispneia varia entre 4 a 7 dias, sendo que os doentes são infecciosos no período pré-sintomático (C. Huang et al., 2020; Li et al., 2020) e mesmo os indivíduos assintomáticos são capazes de transmitir eficientemente o vírus (Bai et al., 2020; Rothe et al., 2020), aspetos que dificultam o controlo populacional da sua transmissão. Ao mesmo tempo, a maioria dos dados atualmente disponíveis sobre a extensão da infeção por SARS-CoV-2 na população é restrita a casos diagnosticados, através de métodos moleculares de deteção do genoma viral, em pessoas sintomáticas ou com história de exposição, pelo que o diagnóstico incorreto de COVID-19 pode ocorrer em indivíduos infetados sem uma apresentação característica, em infeções assintomáticas e ligeiras ou em locais onde os testes laboratoriais não estão disponíveis. Assim, os dados provenientes dos sistemas de vigilância clássicos podem subestimar a verdadeira extensão da infeção na população, com implicações no planeamento do controlo pandemia.

A maioria das pessoas com infeção sintomática por SARS-CoV-2 sofre seroconversão, produzindo uma resposta de anticorpos específica detetável na fase aguda (≤ 28 dias). A cinética da resposta dos anticorpos para o SARS-CoV-2 segue paradigmas imunológicos típicos: a imunoglobulina do tipo M (IgM) específica para o SARS-CoV-2 aumenta na fase aguda com um pico em torno de 2 a 5 semanas após o início da doença, diminuindo depois ao longo de mais 3 a 5 semanas antes de se tornar indetetável. O pico de imunoglobulina do tipo G (IgG) ocorre mais tarde (3 a 7 semanas após o início da doença) estabilizando de seguida e persistindo por, pelo menos, 8 semanas (Post et al., 2020). Vários estudos sugerem que a gravidade da doença se

encontra positivamente correlacionada com títulos mais elevados de IgG, não sendo possível distinguir a causa da correlação (Post et al., 2020), levantando-se preocupações sobre a eficácia da resposta destes anticorpos. Evidências mais recentes sugerem que, embora as respostas imunitárias possam ser de menor magnitude em casos mais ligeiros, poderão, ainda assim, ser protetoras (Ripperger et al., 2020; Shields et al., 2020), tendo sido, recentemente, levantada a hipótese que a qualidade e não a quantidade de anticorpos pode fornecer informação em relação ao prognóstico da infeção (Atyeo et al., 2020). As respostas de anticorpos são geralmente detetadas contra as proteínas da nucleocapsíde (NP) ou da espícula (S), cuja subunidade S1 contém o domínio de ligação ao recetor (RBD), sendo que os anticorpos contra diferentes antígenos podem ter dinâmica e efeito neutralizante diferentes (A. T. Huang et al., 2020; Kellam & Barclay, 2020). A compreensão dos mecanismos que conduzem a uma imunidade protetora em humanos permanece limitada, incluindo o título de anticorpos e a especificidade necessária para conferir proteção (Tay, Poh, Rénia, MacAry, & Ng, 2020). Sabe-se, no entanto, que a maioria das pessoas infetadas com SARS-CoV-2 desenvolve também anticorpos neutralizantes - consistente com o que acontece em infeções pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 1 (SARS-CoV-1) e pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV) (C. Huang et al., 2020) - inicialmente detetáveis entre 7 a 10 dias após o início dos sintomas, com um pico aproximadamente às 3 semanas e diminuindo a partir daí (Post et al., 2020). A magnitude desta resposta parece estar correlacionada com a gravidade da doença, embora não necessariamente com a cinética dos anticorpos (C. Huang et al., 2020).

Os relatos atualmente disponíveis sobre a longevidade dos títulos de anticorpos para SARS-CoV-2 não são totalmente concordantes. Enquanto alguns descrevem uma rápida diminuição de IgG específicas para o vírus em aproximadamente 3 meses após a infeção (Ibarrondo et al., 2020; Long et al., 2020), outros detetam títulos estáveis ao longo de várias semanas ou meses (Gudbjartsson et al., 2020; Isho et al., 2020; To et al., 2020). Röltgen et al. reportaram que todos os títulos de anticorpos começam a diminuir em doentes aproximadamente no primeiro mês após o início dos sintomas, e que o declínio nos títulos de anticorpos é mais evidente em indivíduos que tiveram infeção assintomática ou doença ligeira, que produzem níveis mais baixos de anticorpos no pico das suas respostas (Röltgen et al., 2021). A experiência com outras espécies de coronavírus humanos (HCoV) sugere que a imunidade parcial surge após a infeção com uma duração variável, mas geralmente curta (um a dois anos) (A. T. Huang et al., 2020). Os dados disponíveis para o SARS-CoV-1, indicam que os anticorpos neutralizantes podem persistir até 17 anos após a infeção (Anderson et al., 2020). De entre os tipos principais de vacinas contra o SARS-CoV-2 aprovadas para utilização de emergência encontram-se as vacinas desenvolvidas pela Pfizer® e Moderna®, que utilizam a tecnologia de Ácido Ribonucleico mensageiro (RNAm) inserido em nanopartículas lipídicas, e a desenvolvida pela AstraZeneca®, que contém DNA integrado em sistemas vetoriais de adenovírus recombinantes não replicantes (AdV) (Baden et al., 2021; Polack et al., 2020; Voysey et al., 2021). Ambas as vacinas de mRNA e AdV têm como objetivo a produção, *in vivo*, da proteína S do SARS-CoV-2, que é o principal alvo para os anticorpos neutralizantes produzidos na infeção natural (Baden et al., 2021; Polack et al., 2020; Voysey et al., 2021), gerando assim,

títulos significativos de anticorpos neutralizantes e respostas de células T específicas para o SARS-CoV-2 2 a 4 semanas após a sua inoculação (Folegatti et al., 2020; Jackson et al., 2020; Sahin et al., 2020; Widge et al., 2021). Ambos os tipos de vacina requerem a administração de duas doses espaçadas de 3 a 12 semanas para promover uma resposta imunitária robusta e consequente proteção, gerando respostas de IgG (anti-S) e anticorpos neutralizantes específicos para o SARS-CoV-2 por vários meses após a vacinação (Sahin et al., 2020; Widge et al., 2021). Os dados relativos à resposta imunitária celular necessitam ainda de ser elucidados.

Nos diferentes contextos de transmissão de infeção, de implementação de medidas restritivas e de planos de vacinação, os estudos de seroprevalência de base populacional têm sido realizados por todo o mundo de forma a estimar e monitorizar a verdadeira extensão da infeção nas populações, identificar grupos mais vulneráveis e melhorar a compreensão sobre a resposta imunológica humoral, bem como o seu papel na proteção contra a infeção por SARS-CoV-2. Nos estudos realizados entre março e junho de 2020, a seroprevalência variou entre $< 0,1\%$ e $> 20\%$ em diferentes países (Amorim Filho et al., 2020; Bogogiannidou et al., 2020; Fiore et al., 2020; Gallian et al., 2020; Havers et al., 2020; McLaughlin et al., 2020; Menachemi et al., 2020; Naranbhai et al., 2020; Ng et al., 2020; Pollán et al., 2020; Rosenberg et al., 2020; Saeed et al., 2021; Sam, Chong, Tan, & Chan, 2021; Silveira et al., 2020; Sood et al., 2020; Stringhini et al., 2020; Sutton, Cieslak, & Linder, 2020; Vena et al., 2020; Xu et al., 2020; Younas et al., 2020). A baixa seroprevalência observada após grandes surtos da doença sugere que uma elevada proporção da população não foi exposta e permaneceu suscetível após a primeira onda epidémica. Mais recentemente, com a massificação dos programas de vacinação contra a COVID-19, estes estudos têm sido realizados por forma a estimar a prevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 produzidos por infeção ou induzidos por vacinação.

Em Portugal, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado no dia 2 de março de 2020 e até 6 de maio de 2021, foram notificados 838.435 casos de doença e 16.988 óbitos (Direção Geral da Saúde, 2021a). Na primeira fase do Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (ISN COVID-19), coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) em parceria com a Associação Nacional dos Laboratórios Clínicos (ANLC) e alguns Hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) foi estimada uma seroprevalência de IgM ou IgG específicas contra SARS-CoV-2 de $2,9\%$ (IC 95: $2,0\%$ a $4,2\%$), correspondendo este valor à taxa de ataque estimada para a primeira onda epidémica de COVID-19 ocorrida em Portugal (Kislaya et al., 2021). Depois da primeira fase do ISN COVID-19, Portugal foi atingido por duas ondas epidémicas, mais intensas do que a primeira, com início em outubro e final de dezembro de 2020. Assim, dando continuidade ao trabalho iniciado com a primeira fase do ISN COVID-19, o INSA desenhou e implementou a segunda fase do ISN COVID-19 entre fevereiro e março de 2021 de modo a monitorizar a evolução da epidemia de COVID-19 em Portugal, após a terceira onda epidémica, e estimar a fração de indivíduos imunes contra SARS-CoV-2 na fase inicial da implementação do Plano de Vacinação contra a COVID-19.

2. Objetivos

Para a segunda fase do ISN COVID-19 foram definidos 4 objetivos primários:

1. Caracterizar a distribuição dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, de modo a monitorizar a evolução da imunidade contra o SARS-CoV-2 na população portuguesa;
2. Determinar e comparar a seroprevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 por grupo etário (1-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 anos) e por Região de Saúde [Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo (LVT), Alentejo, Algarve, Região Autónoma (RA) dos Açores e RA da Madeira];
3. Determinar a seroprevalência adquirida após infeção natural pelo SARS-CoV-2 ou induzida por vacinação;
4. Determinar a fração de infeções assintomáticas pelo SARS-CoV-2 na população portuguesa.

3. Material e Métodos

3.1. Desenho de estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, transversal.

3.2. Período de estudo

Este estudo foi realizado após o pico da terceira onda epidémica de COVID-19 em Portugal, durante o segundo confinamento geral (Figura 1). O período de recrutamento decorreu entre 1 de fevereiro e 31 de março de 2021.

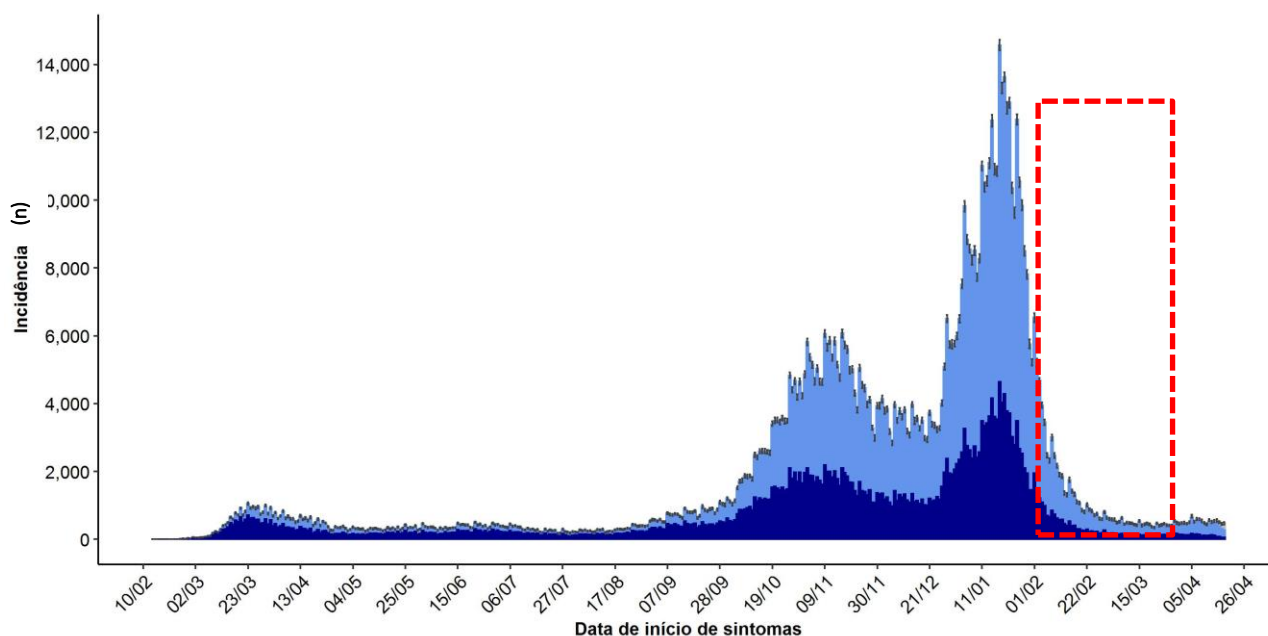


Figura 1. Período de recrutamento da segunda fase do ISN COVID-19 (área a tracejado vermelho) em relação à curva epidémica, corrigida para o atraso da notificação, de COVID-19 em Portugal.

Fonte: Evolução do número de casos de COVID-19 em Portugal: Relatório de *Nowcasting*, 23 de abril de 2021, INSA (Nunes et al., 2021).

No final do período de recrutamento, a incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 na população portuguesa com idade inferior a 80 anos era de 7,9 % (Direção Geral da Saúde, 2021b), observando-se algumas variações por região e grupo etário (Quadro 1).

Quadro 1. Incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 em Portugal até 31 de março de 2021, por região, grupo etário e sexo na população com idade inferior a 80 anos.

Incidência acumulada (%)	
Total	7,9
Região	
Norte	9,2
Centro	6,9
Lisboa e Vale do Tejo	8,5
Alentejo	6,0
Algarve	4,8
Açores	1,7
Madeira	3,4
Grupo etário (anos)	
0-9	5,3
10-19	7,4
20-29	10,7
30-39	9,5
40-49	8,7
50-59	8,2
60-69	6,3
70-79	5,5
Sexo	
Masculino	7,8
Feminino	8,2

Fonte: BI-SINAVE, Direção Geral da Saúde (DGS) (Direção Geral da Saúde, 2021b).

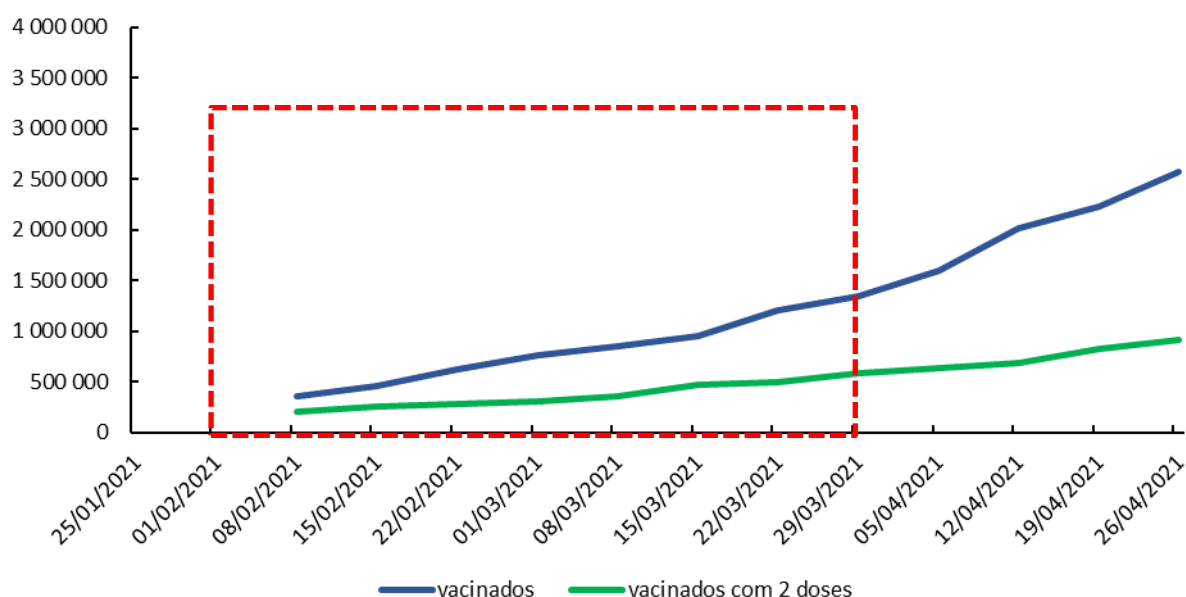


Figura 2. Período de recrutamento da segunda fase do ISN COVID-19 (área a tracejado vermelho) em relação à evolução do número de pessoas vacinadas contra a COVID-19 com 1 dose (linha azul) e com duas doses (linha verde). Fonte: DGS (Direção Geral da Saúde, 2021c).

3.3. População alvo

A população alvo foi constituída pelos indivíduos residentes em Portugal com idade compreendida entre 1 e 79 anos.

Critérios de inclusão

Foram convidados a participar todos os indivíduos que se tenham dirigido a um dos pontos de colheita participantes (laboratórios ou hospitais parceiros) durante o período de estudo, portadores de prescrição médica para a realização de uma análise clínica que implicasse punção venosa.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os indivíduos sem capacidade de prestar o seu consentimento informado (aqueles com incapacidade física ou mental, demência, ou outra condição de saúde que afete a capacidade de compreensão dos objetivos do estudo e do questionário). Embora a ocorrência de infeção anterior por SARS-CoV-2 ou a presença de sinais e sintomas sugestivos de COVID-19 não tenham sido considerados motivos de exclusão, foram excluídos os indivíduos cujo motivo de ida ao laboratório ou hospital fosse a prescrição de um teste de diagnóstico para COVID-19, de modo a evitar a seleção preferencial de participantes com maior risco de infeção por SARS-CoV-2 à data do recrutamento.

3.4. Amostragem

Foi usado um método de amostragem não probabilístico por quotas. Esta abordagem foi anteriormente utilizada em Inquéritos Serológicos Nacionais em Portugal, nomeadamente, na primeira fase do ISN COVID-19 (Kislaya et al., 2021).

Atendendo aos objetivos de estudo, a amostra foi estratificada por grupo etário (1-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 e 70-79 anos). A dimensão amostral foi determinada para cada grupo etário tendo em conta as diferenças nas taxas de ataque da infeção por SARS-CoV-2 observadas em Portugal e noutros países desde início da epidemia. Foi considerada uma seroprevalência esperada (p) na ordem de 6 % para os grupos etários 1-9 e 70-79 anos, e uma seroprevalência esperada de 8 % para o grupo etário dos 10-19 anos, 12 % para 20-39 anos e 10 % para os restantes, com uma precisão absoluta (d) de 2,5 % e um efeito de desenho (DEFF) de 2. O tamanho amostral foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$n = \frac{DEFF * N * p * (1 - p)}{\frac{d^2}{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2} * (N - 1) + p * (1 - p)}$$

onde N representa o tamanho da população e z um quantil da distribuição Normal padrão.

Deste modo, a dimensão da amostra nacional foi estabelecida em 8.189 indivíduos e a sua alocação por sexo foi proporcional à distribuição da população residente. A alocação das unidades amostrais por região (Norte,

Centro, LVT, Alentejo, Algarve, RA Madeira e RA Açores) foi feita de modo a obter estimativas com o mesmo nível de precisão (+/- 2,3 %) para todas as regiões, considerando os valores da seroprevalência esperados, com base nos casos atualmente reportados em cada uma das regiões no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE).

Para assegurar a dimensão prevista da amostra, e compensar eventuais perdas (situações de não elegibilidade ou dados omissos em variáveis críticas para a análise estatística), optou-se por sobredimensionar a amostra inicial em cerca de 10 %.

Nas regiões Norte, Centro, LVT e Alentejo a amostra planeada (sobredimensionada) foi proporcionalmente alocada por NUTS III, enquanto que no Algarve e nas RA foram usadas áreas geográficas menores, uma vez que cada uma destas regiões é composta por uma única NUTS III. Em cada uma destas unidades geográficas foram selecionados aleatoriamente municípios, nos quais foram posteriormente selecionados os pontos de colheita dos laboratórios e hospitais parceiros (Figura 3).

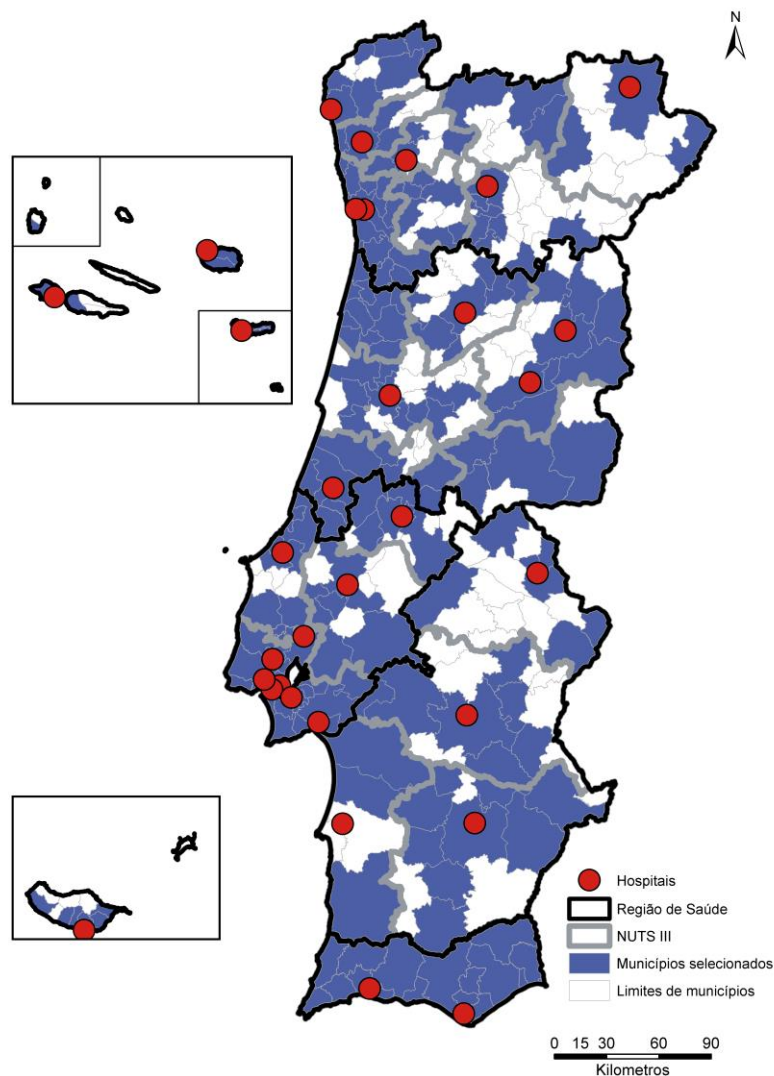


Figura 3. Mapa da distribuição geográfica dos municípios selecionados para a segunda fase do ISN COVID-19.

3.5. Instrumento de recolha de dados

Foi aplicado um questionário constituído por 4 partes: caracterização demográfica e social; antecedentes clínicos e epidemiológicos (incluindo contacto com caso suspeito ou confirmado de COVID-19, diagnóstico anterior de infeção por SARS-CoV-2); história vacinal e sintomatologia compatível com COVID-19 ocorrida desde agosto de 2020 (Anexo 1).

3.6. Trabalho de campo

Participaram no inquérito 43 Laboratórios de Patologia Clínica associados da Associação Nacional de Laboratórios Clínicos (ANLC) e da Associação Portuguesa de Analistas Clínicos (APAC), num total de 319 pontos de colheita, e 33 hospitais do SNS. Os hospitais das RA coordenaram o recrutamento dos participantes noutras unidades de saúde da Região.

O trabalho de campo decorreu entre 1 de fevereiro e 31 de março de 2021, tendo sido iniciado de forma faseada, de modo a testar a capacidade e fluxo de comunicação entre os parceiros.

De entre os utilizadores dos laboratórios de análises clínicas, foram recrutados, maioritariamente, participantes com 19 ou mais anos de idade. Nos hospitais foram recrutados, maioritariamente, participantes menores de 19 anos, no entanto, nas situações em que a distribuição geográfica dos pontos de colheita não cobria a totalidade dos municípios selecionados, foram também recrutados adultos nos hospitais parceiros do ISN COVID-19, situação verificada nos Hospitais das RA, Bragança, Évora e Beja.

A cada um dos participantes (ou aos seus representantes legais) foi solicitado o consentimento informado escrito e o preenchimento do questionário acima referido. O questionário foi preenchido em suporte de papel, tendo sido a informação posteriormente digitalizada através de leitura ótica ou de digitação manual de dados em *RedCAP*.

As amostras de sangue (3-5 ml no caso dos adultos e 1-2 ml no caso das crianças) foram colhidas por técnicos de análises clínicas e enfermeiros.

O questionário e a amostra biológica de cada participante foram identificados através de um código único, específico do estudo, possibilitando a pseudonimização dos dados para a equipa de investigação. Apenas os profissionais de saúde do laboratório tinham acesso à chave de codificação.

As amostras foram acondicionadas no ponto de colheita e transportadas em ambiente refrigerado para o INSA no prazo máximo de 7 dias após a colheita. Sempre que se verificou um maior intervalo de tempo entre a colheita e o envio ao INSA, os soros foram conservados a (-) 20°C e assim mantidos durante o transporte e até à sua análise.

A comunicação dos resultados aos participantes que referiram pretender receber os resultados, foi realizada pelas Direções Técnicas dos laboratórios e pelos médicos que recrutaram os participantes nos hospitais.

3.7. Procedimentos laboratoriais

A detecção dos anticorpos do tipo IgM e IgG específicos para o SARS-CoV-2 foi realizada em amostras de soro pelo imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (*Architect* no analisador *Architect i1000SR*), seguindo as instruções do fabricante.

Foram usados 3 testes diferentes:

- a. Ensaio qualitativo para a detecção de anticorpos IgM contra a proteína da espícula (SARS-CoV-2 IgM anti-S);
- b. Ensaio qualitativo para a detecção de anticorpos IgG contra a proteína da nucleocápside (SARS-CoV-2 IgG anti-NP);
- c. Ensaio quantitativo para anticorpos IgG contra a sub-unidade 1 da proteína da espícula (SARS-CoV-2 IgG II Quant anti-S).

Foi realizada a determinação qualitativa dos anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 dos tipos IgG (anti-NP) e IgM (anti-S) para todos os participantes. Os resultados para a presença de anticorpos foram determinados como positivo ou negativo de acordo com os limiares de positividade, as especificações dos testes e recomendações do fabricante. Para todas as amostras com resultado qualitativo positivo (IgG, IgM ou ambas) foi feita a quantificação dos anticorpos IgG para a sub-unidade 1 da proteína S.

Para os participantes vacinados, foi feita a quantificação dos anticorpos IgG para a sub-unidade 1 da proteína S, independentemente do resultado obtido nos outros testes. O limiar de positividade utilizado no *Kit* de detecção para a IgG (SARS-CoV-2 IgG II Quant anti-S) foi de 50 UA/ml, de acordo com as especificações do fabricante.

3.8. Definições de caso

Para efeitos do presente estudo foram consideradas as seguintes definições de caso:

Seropositivo para SARS-CoV-2:

- Indivíduos com positividade para IgM e/ou IgG específicas para o SARS-CoV-2 (anti-S e/ou anti-NP).

Seropositivo para SARS-CoV-2 por infecção:

- Indivíduos que referiram não estar vacinados com positividade para IgM e/ou IgG específicas para o SARS-CoV-2 (anti-NP e/ou anti-S); e indivíduos que referiram estar vacinados contra a COVID-19 com positividade para IgG (anti-NP).

Seropositivo para SARS-CoV-2 por vacinação:

- Indivíduos que referiram estar vacinados contra a COVID-19 com positividade para IgM e/ou IgG específicas para o SARS-CoV-2 (anti-S) e sem detecção de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-NP).

Para a definição de *indivíduo sintomático* foi considerada a definição anteriormente usada noutros estudos sero-epidemiológicos (Pollán et al.2020):

- *Sintomático* - anosmia e/ou três ou mais dos seguintes sintomas ou sinais: febre, arrepios, astenia, odinofagia, tosse, dispneia, cefaleias, náusea/vómitos e diarreia;
- *Paucissintomático* - 1 ou 2 dos sintomas anteriores sem anosmia;
- *Assintomático*.

3.9. Análise estatística

A seroprevalência (total, pós-vacinação e pós-infeção) para SARS-CoV-2 foi estimada para o total da população e estratificada por sexo, grupo etário (1-9, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 anos), nível de escolaridade (sem escolaridade ou 1º ciclo, 2º ou 3º ciclo, ensino secundário e ensino superior), situação perante o trabalho (pessoas empregadas ou outra situação), contacto com caso suspeito ou confirmado de COVID-19, presença de sintomas compatíveis com COVID-19, infeção anterior por SARS-CoV-2. Para todas as estimativas pontuais foram calculados os respetivos intervalos de confiança a 95 % (IC 95).

As estimativas de seroprevalência foram comparadas entre vários grupos populacionais, utilizando o teste Qui-quadrado de Rao-Scott adaptado para desenho amostral complexo (Rao & Scott, 1987), tendo sido estabelecido um nível de significância de 5 %.

Para os indivíduos seropositivos para SARS-CoV-2, foi calculada a média geométrica, e respetivo IC 95, do valor de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) em vacinados e não vacinados.

Para o grupo de indivíduos seropositivos para SARS-CoV-2 e que referiram i) a data de um possível contato anterior com caso COVID-19 ou ii) a data de realização de teste de deteção de SARS-CoV-2, cujo resultado tenha sido positivo, foi estimada a média geométrica, e IC 95, do valor de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) estratificada por apresentação clínica e por tempo desde o contacto ou teste de deteção de SARS-CoV-2 positivo.

Para comparar as estimativas das médias geométricas da concentração de IgG (anti-S) entre os grupos foram utilizados os testes T de Student e ANOVA aplicados a variável concentração de anticorpos IgG (anti-S) em escala logarítmica.

Todos os resultados estimados a nível nacional, assim como, para os subgrupos específicos da população, foram ponderados para a distribuição da população residente em Portugal em 2019, por região, sexo, grupo etário e percentagem de profissionais de saúde (Instituto Nacional de Estatística, 2019). Para o cálculo de pesos amostrais foi adotada a metodologia utilizada anteriormente na primeira fase do ISN COVID-19 (Kislaya et al., 2021).

A análise estatística foi desenvolvida recorrendo ao *software* Stata, versão 15.1 para Windows® (StataCorp, 2017).

3.10. Controlo de qualidade

Para uniformização dos procedimentos relativos ao recrutamento, colheita e transporte de amostras, foram desenvolvidos manuais de procedimentos específicos e realizadas sessões de formação com todas as entidades parceiras do estudo sobre os procedimentos do trabalho de campo. Os manuais e outros materiais de formação foram disponibilizados aos coordenadores locais da recolha de dados, que replicaram as sessões de formação para todos os profissionais de saúde envolvidos no processo de recrutamento e recolha de dados e amostras biológicas.

De modo a identificar e corrigir precocemente os desvios à estrutura da amostra dos participantes recrutados, o processo de recrutamento foi monitorizado semanalmente pela equipa de investigação, através da análise do número de amostras e questionários rececionados. Sempre que foram identificados desvios à estrutura demográfica da amostra, previamente definida para cada região, foi reforçado ou reajustado o recrutamento nos pontos de colheita dessa região. O processo de monitorização do trabalho de campo incluiu também uma avaliação sistemática da qualidade de preenchimento dos questionários no momento da sua receção no INSA. Os desvios de qualidade identificados foram comunicados aos coordenadores locais da recolha de dados e os pontos de melhoria transversais a vários pontos da colheita foram comunicados às equipas, nas reuniões periódicas com os coordenadores das equipas de campo e através de uma *newsletter* semanal. As condições de colheita e transporte das amostras foram monitorizadas pela equipa de investigação do Departamento de Doenças Infeciosas do INSA.

No que respeita à inclusão dos dados na base de dados para análise estatística, foi conduzida uma dupla entrada de variáveis críticas (data de nascimento, sexo e código de participante), tendo sido verificadas e corrigidas todas as situações incongruentes. Nas situações com valores omissos nestas variáveis foi feita a recuperação junto dos pontos de colheita. Foi igualmente feita a validação dos valores atípicos e incongruentes na base de dados. Todas as variáveis com valores omissos foram individualmente verificadas e validadas com informação constante no questionário em papel. No caso das variáveis referentes ao estado vacinal contra a COVID-19 e contra a gripe foram ainda validados os valores registados em todos os casos com a informação constante no questionário em papel.

Adicionalmente, a análise estatística foi realizada de forma independente por dois elementos da equipa do Departamento de Epidemiologia do INSA, por forma a validar os resultados obtidos.

3.11. Considerações éticas

O protocolo do estudo obteve o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do INSA e do Encarregado de Proteção de Dados do INSA. Foi obtido o consentimento informado escrito de todos os participantes (ou dos seus representantes legais).

4. Resultados

4.1. Participantes

Foram recrutados para o estudo 8.841 indivíduos, tendo sido excluídos 378 pelos motivos indicados na Figura 4.

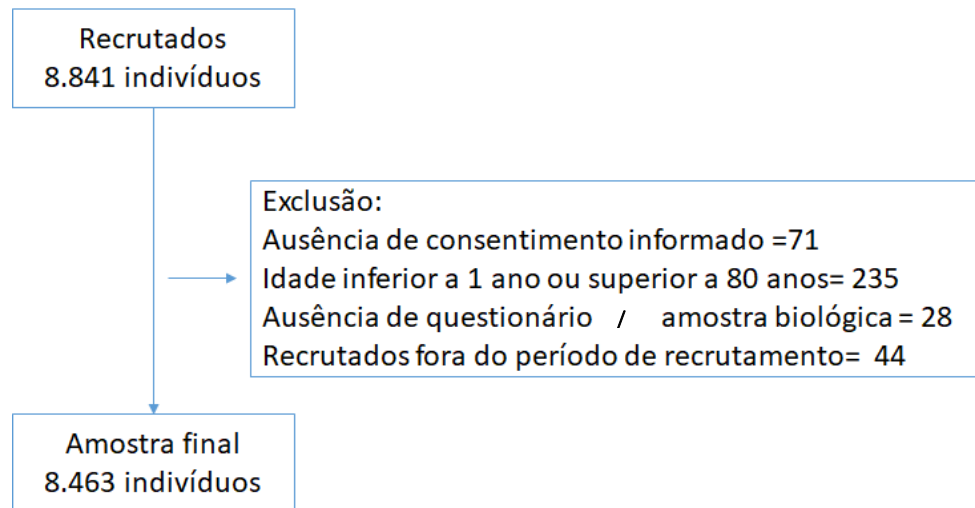


Figura 4. Fluxograma do recrutamento na segunda fase do ISN COVID-19

A comparação entre a dimensão da amostra planeada e da amostra estudada é apresentada no Quadro 2. Globalmente, a amostra estudada ($n=8.463$) foi superior à planeada ($n=8.189$), embora com alguns desvios. A nível regional, a dimensão da amostra estudada foi superior ao planeado em todas as regiões, com exceção do Alentejo e Centro onde se atingiu, respetivamente, 92 % e 98 % da quota pré-definida. As quotas estabelecidas foram alcançadas na maioria dos grupos etários, à exceção dos grupos etários 20-39 anos e 30-39 anos, nos quais foram recrutados, respetivamente, 92 % e 95 % da amostra planeada.

Quadro 2. Comparação entre a dimensão da amostra planeada e estudada por região e grupo etário na segunda fase do ISN COVID-19

	Amostra planeada (n)	Amostra estudada (n)	Razão amostra estudada/planeada
Região			
Norte	1.775	1.940	1,09
Centro	1.253	1.228	0,98
Lisboa e Vale do Tejo	1.775	1.800	1,01
Alentejo	906	835	0,92
Algarve	906	965	1,07
Madeira	787	803	1,02
Açores	787	892	1,13
Grupo etário (anos)			
1-9	694	721	1,04
10-19	905	955	1,06
20-29	1.289	1.188	0,92
30-39	1.289	1.223	0,95
40-49	1.106	1.221	1,10
50-59	1.106	1.167	1,06
60-69	1.106	1.196	1,08
70-79	694	792	1,14

n: número de indivíduos

As características da amostra estudada encontram-se resumidas no Quadro 3. Dos 8.463 indivíduos que participaram na segunda fase do ISN COVID-19, 52,0 % eram do sexo feminino. A distribuição da amostra pelos oito grupos etários variou entre 8,4 % no grupo etário 1- 9 anos e 16,5 % no grupo etário 40-49 anos. No que respeita às características sociodemográficas, nos indivíduos com 20 ou mais anos de idade, observou-se que 20,6 % não possuía qualquer nível de escolaridade ou escolaridade equivalente ao 1º ciclo do ensino básico e 27,3 % concluiu o ensino superior. Note-se que, para os indivíduos com idade inferior a 20 anos estas variáveis foram consideradas “não aplicáveis”. Do total dos participantes, 19,8 % reportaram ter 2 ou mais doenças crónicas.

Quadro 3. Distribuição da frequência dos indivíduos observados de acordo com as características sociodemográficas na segunda fase do ISN COVID-19

	n	%	%*
Sexo			
Masculino	3.777	44,6	48,0
Feminino	4.686	55,4	52,0
Grupo etário (anos)			
1-9	721	8,5	8,4
10-19	955	11,3	11,0
20-29	1.188	14,0	11,5
30-39	1.223	14,5	13,0
40-49	1.221	14,4	16,5
50-59	1.167	13,8	15,6
60-69	1.196	14,1	13,6
≥ 70	792	9,4	10,3
Região			
Norte	1.940	22,9	34,8
Centro	1.228	14,5	15,7
Lisboa e Vale do Tejo	1.800	21,3	35,9
Alentejo	835	9,9	4,4
Algarve	965	11,4	4,3
Madeira	803	9,5	2,5
Açores	892	10,5	2,4
Nível de escolaridade**			
Nenhum/1º ciclo do ensino básico	1.350	20,0	20,6
2º ou 3º ciclo do ensino básico	1.598	23,6	24,9
Ensino secundário	1.800	26,6	27,2
Ensino superior	2.014	29,8	27,3
Situação perante o trabalho **			
Empregado	4.241	63,1	61,6
Outra situação	2.489	36,9	38,4
Doenças crónicas			
0-1	6.433	81,0	80,2
≥ 2	1.512	19,0	19,8

n: número de indivíduos observados; *Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde. **Apenas para maiores de 19 anos.

Relativamente aos antecedentes de COVID-19, 35,1 % (IC 95: 33,9 a 36,4 %) dos participantes reportou ter tido contacto com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19. Do total dos participantes, 48,6 % (IC 95: 47,4 a 49,9 %) referiu ter realizado previamente um teste de deteção de SARS-CoV-2 e 11,0 % (IC 95: 10,2 a 11,9 %) referiu uma infeção prévia por SARS-CoV-2 (Quadro 4). A maioria dos participantes com contacto anterior com caso de COVID-19 ou com infeção prévia por SARS-CoV-2 referiu esse antecedente após outubro de 2020.

No que respeita à presença de sintomatologia prévia, 22,4 % (IC 95: 21,4 a 23,5 %) dos participantes referiram sintomas compatíveis com COVID-19 desde agosto 2020.

Quadro 4. Distribuição da frequência de indivíduos observados de acordo com os antecedentes de COVID-19 na segunda fase do ISN COVID-19

	n	%*	(IC 95)
Contacto com caso de COVID-19			
Sem contacto conhecido	5.329	64,9	(63,6 a 66,2)
Anterior a outubro de 2020	362	4,9	(4,4 a 5,6)
Posterior a outubro de 2020	2.081	30,2	(29,0 a 31,4)
Teste deteção SARS-CoV-2	4.087	48,6	(47,4 a 49,9)
Infeção prévia por SARS-CoV-2			
Sem infeção conhecida	7.490	89,0	(88,1 a 89,8)
Anterior a outubro de 2020	89	1,1	(0,8 a 1,4)
Posterior a outubro de 2020	673	9,9	(9,1 a 10,8)
Sintomatologia anterior **			
Assintomático	3.984	46,7	(45,5 a 48,0)
Paucissintomático	2.538	30,8	(29,7 a 32,0)
Sintomático	1.766	22,4	(21,4 a 23,5)

n: número de indivíduos observados; *Porcentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde; **Definição de Pollán et al. (Pollán et al. 2020).

4.2. Seroprevalência para SARS-CoV-2

No Quadro 5 é apresentada a seroprevalência (pós-infeção, pós-vacinação e total) estratificada segundo as características da população. A seroprevalência total, na população em estudo, foi de 15,5 % (IC 95: 14,6 a 16,5%), maioritariamente relacionada com uma infeção anterior (13,5 %; IC 95: 12,6 a 14,4 %).

O grupo etário 70-79 anos foi aquele no qual se observou uma seroprevalência mais baixa (8,9 %; IC 95: 6,8 a 11,6 %), tanto no que se refere à seroprevalência pós-infeção (7,5 %; IC 95: 5,6a– 10,1 %), como à seroprevalência pós-vacinação (1,4 %; IC 95: 0,7 a 2,7 %). O grupo etário com seroprevalência mais elevada foi o grupo entre os 40-49 anos (18,8 %; IC 95: 16,3 a 21,7 %), no qual se observou também a seroprevalência pós-infeção mais elevada (16,1 %; IC 95: 13,6 a 18,8 %). Os grupos etários abaixo dos 20 anos apresentaram seroprevalências pós-infeção próximas do grupo etário seguinte.

Entre as diferentes regiões, a seroprevalência variou entre 5,8 % (IC 95: 4,6 a 7,4 %) nos Açores e 16,6 % (IC 95: 15,0 a 18,4 %) na Região Norte, sendo possível observar um grupo de regiões com seroprevalências mais elevadas constituído pelas regiões Norte, Centro, LVT e Alentejo e um grupo de regiões com seroprevalências mais baixas constituído pelas regiões do Algarve, Madeira e Açores. Estas diferenças estão sobretudo relacionadas com as diferenças observadas na seroprevalência pós-infeção estimada em cada região.

As pessoas que referiram estar empregadas apresentaram valores de seroprevalência mais elevados, tanto pós-infeção (14,9 %; IC 95: 13,6 a 16,4 %), como pós-vacinação (3,5 %; IC 95: 2,9 a 4,1 %), quando comparadas com as pessoas com outra situação perante o trabalho (por ex. desempregados, em *lay-off*, reformados).

Segundo os antecedentes de COVID-19 e a sintomatologia compatível com COVID-19 reportada pelos participantes desde agosto de 2020, destaca-se uma prevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 mais elevada nos indivíduos que referiram ter tido um contacto com caso suspeito ou confirmado de COVID-19 (32,4 %; IC 95: 29,9 a 34,6) e naqueles que reportaram ter tido uma infeção prévia por SARS-CoV-2 (79,8 %; IC 95: 76,1 a 83,1) após outubro 2020. A seroprevalência foi também mais elevada no grupo que referiu ter tido anosmia e/ou três ou mais sinais ou sintomas entre os seguintes: febre, arrepios, astenia, odinofagia, tosse, dispneia, cefaleia, náusea/vómitos e diarreia (32,6 %; IC 95: 30,0 a 35,2 %).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição da seroprevalência segundo o sexo, presença de 2 ou mais doenças crónicas ou nível de escolaridade.

A proporção de pessoas com IgM (anti-S) ou IgG (anti-NP) isoladas é apresentada no Anexo 2.

Quadro 5. Estimativa da prevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 (total, pós-infeção e pós-vacinação), segundo as características sociodemográficas e antecedentes de COVID-19 na segunda fase do ISN COVID-19

	Pós-infeção		Pós-vacinação		Total	
	%* (IC 95)	<i>p</i>	%* (IC 95)	<i>p</i>	%* (IC 95)	<i>p</i>
Total	13,5 (12,6 a 14,4)		2,0 (1,7 a 2,4)		15,5 (14,6 a 16,5)	
Sexo		0,2341		0,0693		0,6055
Masculino	14,1 (12,8 a 15,5)		1,7 (1,3 a 2,2)		15,8 (14,4 a 17,2)	
Feminino	13,0 (11,8 a 14,2)		2,3 (1,9 a 2,8)		15,3 (14,0 a 16,5)	
Grupo etário		<0,001		0,2663		<0,001
1-9	14,3 (11,5 a 17,6)				14,3 (11,5 a 17,6)	
10-19	12,9 (10,5 a 15,7)				12,9 (10,5 a 15,7)	
20-29	14,1 (11,8 a 16,8)		2,2 (1,5 a 3,3)		16,4 (13,9 a 19,1)	
30-39	13,9 (11,5 a 16,7)		2,9 (2,1 a 4,0)		16,9 (14,3 a 19,7)	
40-49	16,1 (13,6 a 18,8)		2,8 (1,9 a 4,0)		18,8 (16,3 a 21,7)	
50-59	14,8 (12,4 a 17,4)		3,0 (2,1 a 4,3)		17,8 (15,3 a 20,6)	
60-69	12,6 (10,5 a 15,0)		2,0 (1,3 a 3,1)		14,6 (12,4 a 17,2)	
70-79	7,5 (5,6 a 10,1)		1,4 (0,7 a 2,7)		8,9 (6,8 a 11,6)	
Região		<0,001		<0,001		<0,001
Norte	15,1 (13,5 a 16,8)		1,5 (1,1 a 2,1)		16,6 (15,0 a 18,4)	
Centro	12,7 (10,8 a 14,8)		3,0 (2,2 a 4,1)		15,7 (13,7 a 18,0)	
Lisboa e Vale do Tejo	14,8 (13,2 a 16,6)		1,7 (1,2 a 2,4)		16,5 (14,8 a 18,4)	
Alentejo	11,2 (9,1 a 13,7)		4,7 (3,5 a 6,4)		15,9 (13,5 a 18,7)	
Algarve	6,0 (4,6 a 7,7)		1,7 (1,1 a 2,8)		7,7 (6,1 a 9,6)	
Madeira	4,8 (3,5 a 6,7)		1,4 (0,9 a 2,1)		6,2 (4,7 a 8,1)	
Açores	2,4 (1,6 a 3,7)		3,4 (2,5 a 4,6)		5,8 (4,6 a 7,4)	
Doenças crónicas		0,1559		0,5554		0,2417
0-1	13,9 (12,8 a 15,0)		1,9 (1,6 a 2,3)		15,8 (14,7 a 16,9)	
≥ 2	12,1 (10,2 a 14,3)		2,2 (1,5 a 3,2)		14,3 (12,3 a 16,6)	
Nível de escolaridade**		0,1327		0,0248		0,0557
Nenhum/1º ciclo do ensino básico	12,5 (10,5 a 14,8)		1,4 (0,8 a 2,3)		13,9 (11,8 a 16,3)	
2º ou 3º ciclo do ensino básico	14,7 (12,7 a 17,0)		2,3 (1,6 a 3,2)		17,0 (14,9 a 19,4)	
Ensino secundário	14,5 (12,6 a 16,6)		3,1 (2,3 a 4,2)		17,6 (15,5 a 19,9)	
Ensino superior	11,9 (10,2 a 13,9)		2,9 (2,3 a 3,6)		14,8 (12,9 a 16,8)	

Situação perante o trabalho**		0,0007	<0,001	<0,001
Empregado	14,9 (13,6 a 16,4)		3,5 (2,9 a 4,1)	18,4 (17,0 a 19,9)
Outra situação	11,4 (9,9 a 12,9)		0,9 (0,6 a 1,4)	12,2 (10,8 a 13,9)
Contacto com caso COVID-19		<0,001		<0,001
Sem contacto conhecido	5,3 (4,6 a 6,1)			7,3 (6,5 a 8,2)
Anterior a outubro de 2020	23,7 (18,7 a 29,5)			26,2 (21,1 a 32,1)
Posterior a outubro de 2020	30,0 (27,7 a 32,4)			32,4 (29,9 a 34,6)
Infeção prévia por SARS-CoV-2		<0,001		<0,001
Sem infeção conhecida	5,8 (5,2 a 6,5)			7,8 (7,3 a 8,8)
Anterior a outubro de 2020	48,8 (36,4 a 61,4)			53,4 (40,7 a 65,7)
Posterior a outubro de 2020	79,5 (75,8 a 82,8)			79,8 (76,1 a 83,1)
Sintomatologia anterior ***		<0,001		<0,001
Assintomático	6,9 (6,0 a 8,0)			9,4 (8,4 a 10,6)
Paucissintomático	10,4 (9,0 a 12,0)			12,1 (10,7 a 13,8)
Sintomático	32,5 (30,0 a 35,2)			34,5 (31,9 a 37,2)

*Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde; p: valor de prova do teste do Qui-quadrado com correção de Rao-Scott; **Apenas para maiores de 19 anos; ***Definição de Pollán et al. (Pollán et al. 2020). A negrito estão identificadas as diferenças estatisticamente significativas.

Em relação à seroprevalência pós-vacinação foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre regiões, nível de escolaridade e situação perante o trabalho (Quadro 5).

Do total de indivíduos não vacinados e com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, 22,6 % (IC 95: 19,7 a 25,9 %) não referiu sintomas compatíveis com COVID-19 desde agosto de 2020 (Quadro 6). A presença de sintomas reportados variou entre grupos etários, sendo a proporção de assintomáticos e paucissintomáticos superior na população pediátrica.

Apesar de ter sido questionado aos participantes o tempo desde a ocorrência desses sintomas, o elevado número de valores omissos na identificação do tempo desde os sintomas, levou-nos a optar por não apresentar esses resultados.

Quadro 6. Estimativa da proporção de indivíduos sintomáticos e assintomáticos no grupo de não vacinados e seropositivos para SARS-CoV-2 na segunda fase do ISN COVID-19

	n	Assintomático** %* (IC 95)	Paucissintomático** %* (IC 95)	Sintomático** %* (IC 95)
Total	879	22,6 (19,7 a 25,9)	23,5 (20,5 a 26,8)	53,9 (50,1 a 57,6)
Grupo etário (anos)				
1-9	79	29,9 (20,3 a 41,7)	32,9 (22,9 a 44,7)	37,2 (26,7 a 49,1)
10-19	91	33,9 (24,3 a 45,2)	25,0 (16,7 a 35,8)	41,0 (30,8 a 52,1)
20-29	141	17,7 (11,4 a 26,2)	17,4 (11,0 a 26,4)	64,9 (55,1 a 73,6)
30-39	128	22,5 (15,3 a 31,9)	17,9 (11,4 a 26,9)	59,6 (49,4 a 69,0)
40-49	136	19,1 (12,8 a 27,5)	20,5 (14,1 a 28,8)	60,5 (51,2 a 69,0)
50-59	136	27,0 (19,4 a 36,1)	16,8 (10,9 a 25,1)	56,2 (46,8 a 65,2)
60-69	120	17,5 (11,3 a 26,1)	34,9 (26,2 a 44,7)	47,6 (38,0 a 57,4)
70-79	48	12,3 (5,5 a 25,3)	36,8 (23,4 a 52,7)	50,9 (35,7 a 66,0)

n: número de indivíduos observados; *Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde; **Definição proposta por Pollán et al (Pollán et al. 2020).

4.2.1. Seroprevalência para SARS-CoV-2 em vacinados

De entre os indivíduos que referiram ter sido vacinados contra a COVID-19, a maioria apresentava anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 do tipo IgG (anti-S) (74,9%; IC 95: 67,5 a 79,5 %), sendo que esta proporção aumentou com o número de doses até 98,6 % (IC 95: 90,8 a 99,8 %).

Quadro 7. Estimativa da proporção de indivíduos com IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) segundo estado vacinal na segunda fase do ISN COVID-19

Estado vacinal	n	% * (IC 95)
Vacinados com 1 ou 2 doses	454	74,9 (67,5 a 79,5)
Vacinados com 1 dose	181	54,2 (44,6 a 63,4)
Vacinados com 2 doses	269	98,5 (93,0 a 99,7)
Vacinados com 2 doses, há mais de 7 dias	233	98,6 (90,8 a 99,8)

n: número de indivíduos observados; *Porcentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde

4.3. Quantificação de anticorpos IgG (anti-S)

Na Figura 5 está representada a estimativa da curva de distribuição empírica da concentração de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) para os indivíduos vacinados (uma ou duas doses) e para os indivíduos não vacinados seropositivos para SARS-CoV-2. Nesta análise, observa-se uma maior frequência de valores elevados de IgG (anti-S) no grupo de indivíduos com duas doses de vacina contra a COVID-19, quando comparado com o grupo de indivíduos vacinados com uma dose ou com o grupo de indivíduos não vacinados.

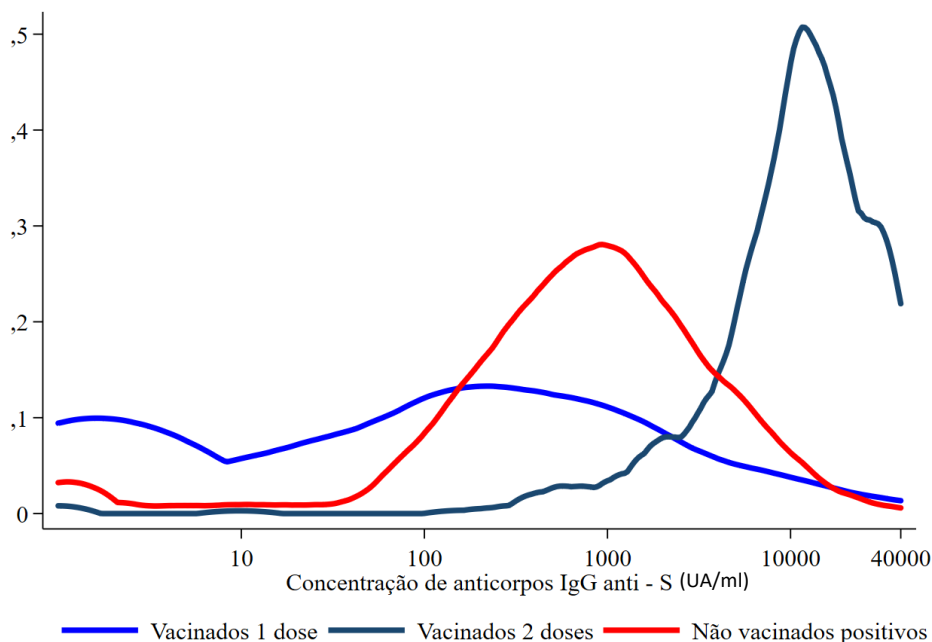


Figura 5. Estimativa da curva de distribuição empírica da concentração de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) no grupo de vacinados com duas doses de vacina contra a COVID-19 (linha azul escura), vacinados com 1 dose (linha azul clara) e não vacinados seropositivos para SARS-CoV-2 (linha vermelha).

Assim, a média geométrica do valor de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) foi mais elevada no grupo com duas doses de vacina contra a COVID-19 (8.561 UA/ml; IC 95: 6.437 a 11.385), quando comparado com o grupo de indivíduos com apenas uma dose (48 UA/ml; IC 95: 28 a 83 UA/ml) ou com o grupo daqueles que não foram vacinados (Quadro 8).

Entre os indivíduos não vacinados seropositivos para SARS-CoV-2, a média geométrica de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) foi mais elevada naqueles em que foram simultaneamente detetadas IgM (anti-S) e IgG (anti-NP) (1.292 UA/ml; IC 95: 1.112 a 1.501 UA/ml).

Quadro 8. Estimativa da média geométrica de IgG específica para o SARS-COV-2 (anti-S) em função do número de doses em vacinados e do tipo de anticorpos detetados em não vacinados na segunda fase do ISN COVID-19

Estado	n	Média geométrica* UA/ml	IC 95*	p
Vacinados (1 ou 2 doses)	454	490	(304 a 790)	
Vacinados (1 dose)	181	48	(28 a 83)	<0,001
Vacinados (2 doses)	269	8.561	(6.438 a 11.385)	
Não vacinados IgM (+)	106	64	(37 a 111)	
Não vacinados IgG (anti-NP) (+)	367	494	(407 a 600)	<0,001
Não vacinados IgM e IgG (anti-NP) (+)	418	1.292	(1.112 a 1.501)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste T de Student (ANOVA); *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde. A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

Embora não tenha sido efetuado o seguimento de indivíduos seropositivos ao longo do tempo, o que nos limita no estudo da cinética dos anticorpos, observámos uma menor concentração de IgG específica para o SARS-COV-2 (anti-S) no grupo de indivíduos com infeção por SARS-CoV-2 ou contacto com caso suspeito ou confirmado de COVID-19 há mais de 90 dias, sendo que o valor máximo da estimativa pontual da média geométrica de IgG (anti-S) foi observado no grupo que referiu estes antecedentes entre 31 e 90 dias antes do recrutamento para o estudo (Quadro 9).

Quadro 9. Estimativa da média geométrica de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) em não vacinados, segundo o tempo desde possível infeção e a sintomatologia anterior na segunda fase do ISN COVID-19

	n	Média geométrica* UA/ml	(IC 95)*	p
Tempo desde contacto ou de infeção por SARS-CoV-2				<0,001
0-30 dias	112	1.000	(691 a 1.446)	
31-90 dias	362	1.043	(884 a 1.230)	
Mais de 90 dias	170	553	(445 a 687)	
Sintomatologia anterior**				0,0003
Assintomático	197	351	(244 a 505)	
Paucissintomático	198	618	(466 a 819)	
Sintomático	484	790	(669 a 933)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste T de Student (ANOVA); *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde; **Definição proposta por Pollán et al (Pollán et al. 2020).

5. Discussão

Na segunda fase do ISN COVID-19 (fevereiro a março 2021) a seroprevalência total estimada na população portuguesa com idade compreendida entre 1 e os 79 anos foi de 15,5 % (IC 95: 14,6 a 16,5 %). A maioria da população com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, desenvolveu esta resposta imunitária na sequência de uma infeção anterior, dado que apenas em 2,0 % (IC 95: 1,7 a 2,4 %) da população, a imunidade foi adquirida por vacinação. Estes resultados estão de acordo com um outro estudo português, realizado na primeira quinzena de março que estimou uma seroprevalência por infeção de 13 % (Instituto de Medicina Molecular, 2021), valor sobreponível ao estimado neste inquérito (13,5 %; IC 95: 12,6 a 14,4 %). Assim, as diferenças encontradas entre a primeira (maio – julho 2020) e a segunda fase (fevereiro-março 2021) do ISN COVID-19 devem-se, essencialmente, ao aumento da atividade epidémica de COVID-19 observada em Portugal após julho de 2020, em especial, entre outubro 2020 e fevereiro de 2021.

Ao contrário do observado na primeira fase do ISN COVID-19, foram observadas diferenças na seroprevalência entre regiões, sendo possível identificar um grupo de regiões com seroprevalências mais elevadas, composto pelas regiões Norte, Centro, LVT e Alentejo e um outro grupo com seroprevalências mais baixas, constituído pelas regiões do Algarve e RA (Quadros 1 e 5). Embora os valores da incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2, obtidos a partir do SINAVE, tenham uma menor magnitude comparativamente à seroprevalência agora estimada, é visível a mesma diferenciação das regiões em dois grupos, sendo que as regiões com incidências acumuladas de infeção por SARS-CoV-2 mais elevadas (Direção Geral da Saúde, 2021b) são coincidentes com as regiões com seroprevalências mais elevadas.

No que se refere à distribuição da seroprevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 por grupos etários, observa-se que o grupo etário 70-79 anos foi aquele que apresentou uma menor seroprevalência, sendo também este o grupo da população adulta, que à data da realização do trabalho de campo, apresentava a incidência acumulada de COVID-19 (Direção Geral da Saúde, 2021b) mais baixa e a menor cobertura da vacina contra a COVID-19 (Direção Geral da Saúde, 2021c). No extremo etário oposto, a população infantil e juvenil apresentou uma seroprevalência próxima da população adulta, sugerindo não ter um menor risco de infeção. A diferença entre a seroprevalência estimada e a incidência de COVID-19 notificada no SINAVE na população infantil e juvenil pode justificar-se pelo facto de nestas idades a apresentação clínica de COVID-19 poder ser mais ligeira, ou a infeção mais frequentemente assintomática do que na população adulta (Hippich et al., 2021; Wong et al., 2020), como observado também neste inquérito, levando a uma maior dificuldade em captar estes casos nos sistemas de vigilância clássicos. No entanto, este não é um resultado uniforme em todos os inquéritos sero-epidemiológicos (Viner et al., 2021), o que pode dever-se a diferenças na epidemiologia da infeção entre populações, nas medidas nacionais de gestão da pandemia implementadas (por exemplo, fecho das escolas), estratégias de testagem, mas também devido à maior dificuldade de identificação e reporte de sintomas pelos participantes mais novos dos inquéritos sero-epidemiológicos.

Comparativamente à primeira fase do ISN COVID-19, destaca-se ter havido um decréscimo da razão entre a seroprevalência estimada e a incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 (1,7 vezes), indicando um

aumento da capacidade de identificação de casos de COVID-19 pelo sistema nacional de vigilância, com consequente decréscimo da fração de infeções não diagnosticadas, estando estes resultados em concordância com o progressivo aumento de testagem observado em Portugal nos últimos meses.

Uma outra diferença, em relação à primeira fase do ISN COVID-19, foi a redução da proporção de pessoas com anticorpos contra SARS-CoV-2 que não tendo sido vacinadas, também não referiram sintomas prévios compatíveis com COVID-19 (23,2 % vs 44,5 %). Esta diferença poderia indicar uma modificação na apresentação clínica da infeção por SARS-CoV-2, com aumento do número de indivíduos sintomáticos, o que poderia também explicar a menor diferença encontrada entre a seroprevalência estimada e incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 no final da segunda fase do ISN COVID-19. No entanto, a explicação mais plausível será o menor tempo entre o início de sintomas e a participação na segunda fase do ISN COVID-19, a par da possibilidade de uma maior valorização de sintomas ligeiros numa altura de elevada incidência de infeção e de maior testagem.

Como esperado, a proporção de pessoas com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 foi mais elevada nas pessoas que referiram um contacto anterior com caso suspeito ou confirmado de COVID-19, em especial se esse contacto ocorreu após outubro de 2020 (32,4 %; IC 95: 29,9 a 34,6 %). A seroprevalência foi também superior no grupo que referiu ter tido uma infeção prévia por SARS-CoV-2, em particular, se a mesma aconteceu após outubro de 2020 (79,8 %; IC 95: 76,1 a 83,1 %). As diferenças da seroprevalência encontradas nas pessoas que referiram antecedentes relacionados com COVID-19, antes e depois de outubro de 2020, e a menor concentração de IgG específicas contra SARS-COV-2 (anti-S) nas pessoas presumivelmente infetadas há mais de 3 meses, corroboram a possibilidade de decaimento de anticorpos ao longo do tempo (Röltgen et al., 2021), pelo que os resultados obtidos nessa segunda fase do ISN COVID-19 podem subestimar as taxas de ataque de COVID-19 na população portuguesa, em especial, no que se refere à taxa de ataque da primeira onda epidémica. Esta hipótese de decaimento dos anticorpos, justifica a atual opção de vacinar as pessoas previamente infetadas por SARS-CoV-2, apesar de o decaimento de anticorpos ao longo do tempo, e mesmo ausência de anticorpos detetáveis, poderem não corresponder a uma total ausência de proteção, dado o papel da memória imunitária e da manutenção de mecanismos de imunidade celular (Ripperger et al., 2020; Shields et al., 2020). Para melhor conhecer esta dinâmica, e em especial, no que se refere à duração da imunidade pós-infeção ou pós-vacinação, continua a ser necessária a realização de estudos serológicos transversais e de seguimento, quer de base populacional, quer abrangendo grupos específicos, particularmente, se acoplados a estudos que avaliem o risco de infeção por SARS-CoV-2.

Havendo evidência da capacidade neutralizante dos anticorpos vacinais (Folegatti et al., 2020; Jackson et al., 2020; Sahin et al., 2020; Widge et al., 2021), a elevada proporção de indivíduos vacinados com duas doses de vacina contra a COVID-19 que apresentaram anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 (98,6 %; IC 95: 90,8 a 99,8 %) e os elevados valores de concentrações IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) detetados neste grupo (8.561 UA/ml; IC 95: 6.438 - 11.385 UA/ml) são a favor de uma elevada proteção da população vacinada após ter completado o calendário vacinal (com as vacinas disponíveis à data), mantendo-se a necessidade de

monitorizar a evolução destes parâmetros à medida que aumenta o tempo pós-vacinação, de forma a conhecer a duração da proteção conferida pela vacina. Já no grupo de indivíduos com uma dose de vacina, a proporção de seropositivos para SARS-CoV-2 (54,2 %; IC 95: 44,6 - 63,4 %) e a concentração média de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) (48 UA/ml; IC 95: 28- 83 UA/ml) foram mais baixas do que no grupo de indivíduos com duas doses de vacina, como também observado em ensaios clínicos (Subbarao et al., 2021). O reduzido número de pessoas em estudo com uma dose de vacina e o reduzido tempo decorrido entre a toma da vacina e o recrutamento para o ISN COVID-19 limitam a valorização destes resultados, ainda assim, tendo em conta que estão no mesmo sentido dos resultados de ensaios clínicos, consideramos que devam ser tidos em conta na programação da campanha de vacinação, em específico, no cumprimento do intervalo entre doses, recomendado para cada vacina. Os nossos resultados sugerem ainda que os indivíduos infetados por SARS-CoV-2 têm valores mais baixos de anticorpos do que os vacinados, à semelhança de resultados obtidos em ensaios clínicos (Mulligan et al., 2020), não sendo, no entanto, possível inferir quanto a diferenças no nível de proteção entre pessoas infetadas ou vacinadas. De qualquer modo, estes resultados suportam a opção de vacinação de pessoas previamente infetadas com SARS-CoV-2, como atualmente recomendado.

Pelo anteriormente exposto, é esperado que ao longo dos próximos meses, à medida que for aumentando a cobertura vacinal, as diferenças entre grupos populacionais se vão reduzindo, devendo ser prestada especial atenção à implementação do Plano de Vacinação contra a COVID-19 nos grupos com menores valores de prevalência de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 (Algarve, Madeira, Açores e pessoas entre os 70 e 79 anos). Assim, considerando o número de pessoas que receberam segunda dose da vacina contra a COVID-19 até 2 de maio (915.246) (Direção Geral da Saúde, 2021c), podemos extrapolar que cerca de 902.432 pessoas (IC 95: 831.043 a 913.415) poderão ter desenvolvido anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 na sequência da vacinação. Este é, no entanto, um exercício teórico que deve ser interpretado com cautela, dado que na população em estudo não foram consideradas pessoas com mais de 80 anos, que pertencem ao grupo com uma cobertura vacinal mais elevada (Direção Geral da Saúde, 2021c), mas no qual a seroprevalência após vacinação pode ser inferior por fenómenos de imunossenescência.

Uma das limitações inerentes ao desenho destes estudos, realizados com utilizadores de laboratórios de análises clínicas é a menor capacidade de captar populações institucionalizadas, razão pela qual considerámos os 79 anos como o limite etário superior da população em estudo. Esta limitação impõe cautela na inferência sobre o número de pessoas atualmente imunizadas por vacinação na população portuguesa como atrás referido. Atendendo a que as populações institucionalizadas têm também riscos de exposição e de infeção diferentes daqueles observados na população geral, consideramos que a atual metodologia permite descrever o atual estado serológico na população portuguesa não institucionalizada, enfatizando que populações específicas necessitarão de ser estudadas de forma individualizada, não apenas pela limitação apontada, mas também pela diferença no risco de exposição e infeção por SARS-CoV-2 a que estão sujeitas. Impõe-se também alguma cautela na interpretação destes resultados como uma estimativa da taxa de ataque na população em estudo, pela possibilidade de decaimento de anticorpos. No entanto, tendo em conta que a incidência de

infecção por SARS-CoV-2 em Portugal após outubro de 2020 foi muito superior à observada anteriormente, esta limitação poderá ter tido um impacto de pequena magnitude nas estimativas, aspeto que será analisado com maior detalhe a partir dos dados recolhidos ao longo das duas fases do ISN COVID-19.

Como principais conclusões salientamos o aumento da imunidade contra a COVID-19 na população portuguesa, devido ao aumento da incidência de COVID-19 observado em Portugal, desde outubro de 2020, e esperando-se um aumento progressivo da imunidade à medida que se for concretizando o Plano de Vacinação contra a COVID-19. Deve ser prestada particular atenção aos grupos etários e regiões menos afetadas pela epidemia e por isso com menores níveis de seroprevalência. Tendo em conta as incertezas quanto à duração da imunidade pós-infecção ou pós-vacinação, mantem-se a necessidade do uso complementar das medidas de proteção individual e coletivas atualmente recomendadas pelas Autoridades de Saúde (higiene e etiqueta respiratória, uso de máscara, distanciamento físico, evicção de espaços com elevado número de pessoas).

6. Referências Bibliográficas

- Amorim Filho, L., Landmann Szwarcwald, C., De Oliveira, S., Mateos, G., Carlos, A., Ponce De Leon, M., ... Caneca, F. (2020). Seroprevalence of IgG and IgM anti-SARS-CoV-2 among voluntary blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *SciELO Preprints*.
- Anderson, D. E., Tan, C. W., Chia, W. N., Young, B. E., Linster, M., Low, J. G. H., ... Wang, L. F. (2020, January 1). Lack of cross-neutralization by SARS patient sera towards SARS-CoV-2. *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1761267>
- Atyeo, C., Fischinger, S., Zohar, T., Slein, M. D., Burke, J., Loos, C., ... Alter, G. (2020). Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity*, 53(3), 524–532.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020>
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- Bai, Y. X., Xu, Y. H., Wang, X., Sun, C., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. W. (2020). Advances in SARS-CoV-2: A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Verduci Editore s.r.l. https://doi.org/10.26355/eurrev_202009_22873
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., ... Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*, 382(21), 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004500>
- Bogogiannidou, Z., Vontas, A., Dadouli, K., Kyritsi, M. A., Soteriades, S., Nikoulis, D. J., ... Hadjichristodoulou, C. (2020). Repeated leftover serosurvey of SARS-CoV-2 IgG antibodies, Greece, March and April 2020.

Eurosurveillance, 25(31), 1–6. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001369>

Direção Geral da Saúde. (2021a). Situação Epidemiológica em Portugal e Distribuição dos Casos em Internamento. Lisboa.

Direção Geral da Saúde. (2021b). Situação Epidemiológica em Portugal e Distribuição dos Casos em Internamento. Lisboa.

Direção Geral da Saúde. (2021c). Relatório da Vacinação: Semana 17. Lisboa.

Fiore, J. R., Centra, M., de Carlo, A., Granato, M., Rosa, A., Sarno, M., ... Santantonio, T. A. (2020). Far away from herd immunity to SARS-CoV-2: results from a survey in healthy blood donors in South Eastern Italy. *MedRxiv*, 2020.06.17.20133678. <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133678>

Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

Gallian, P., Pastorino, B., Morel, P., Chiaroni, J., Ninove, L., & de Lamballerie, X. (2020). Lower prevalence of antibodies neutralizing SARS-CoV-2 in group O French blood donors. *Antiviral Research*, 181. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104880>

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... Ziebuhr, J. (2020, April 1). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., ... Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine*, 383(18), 1724–1734. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026116>

Havers, F. P., Reed, C., Lim, T., Montgomery, J. M., Klena, J. D., Hall, A. J., ... Thornburg, N. (2020). Title: Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Six Sites in the United States, State Collaborator Group 2. *MedRxiv*, 2020.06.25.20140384. <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20140384>

Hippich, M., Holthaus, L., Assfalg, R., Zapardiel-Gonzalo, J., Kapfelsperger, H., Heigermoser, M., ... Ziegler, A.-G. (2021). A Public Health Antibody Screening Indicates a 6-Fold Higher SARS-CoV-2 Exposure Rate than Reported Cases in Children. *Med*, 2(2), 149–163.e4. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.10.003>

Huang, A. T., Garcia-Carreras, B., Hitchings, M. D. T., Yang, B., Katzelnick, L., Rattigan, S. M., ... Cummings, D. A. T. (2020). A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *MedRxiv*, 2020.04.14.20065771. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

- Ibarrondo, F. J., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M. A., ... Yang, O. O. (2020). Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(11), 1085–1087. <https://doi.org/10.1056/nejmc2025179>
- Instituto de Medicina Molecular. (2021). Principais Resultados - Painel Serológico Nacional. Retrieved May 6, 2021, from <https://painelCOVID-19.imm.medicina.ulisboa.pt/resultados/#painel-serologico-longitudinal-covid-19>
- Instituto Nacional de Estatística. (2019). Estimativas anuais da população residente. Retrieved July 28, 2020, from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contecto=pi&indOcorrCod=0008273&selTab=tab0
- Ioannidis, J. P. A. (2021). Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bulletin of the World Health Organization*, 99(1), 19–33F. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.265892>
- Isho, B., Abe, K. T., Zuo, M., Jamal, A. J., Rathod, B., Wang, J. H., ... Gingras, A. C. (2020). Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Science Immunology*, 5(52). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(20), 1920–1931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
- Kellam, P., & Barclay, W. (2020). The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *Journal of General Virology*. Microbiology Society. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>
- Kislaya, I., Gonçalves, P., Barreto, M., Sousa, R. de, Garcia, A. C., Matos, R., ... Alves, J. (2021). Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in Portugal in May-July 2020: Results of the first national serological survey (ISNCOVID-19). *Acta Medica Portuguesa*, 34(2), 87–94. <https://doi.org/10.20344/amp.15122>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Long, Q. X., Liu, B. Z., Deng, H. J., Wu, G. C., Deng, K., Chen, Y. K., ... Huang, A. L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- McArthur, L., Sakthivel, D., Ataide, R., Chan, F., Richards, J. S., & Narh, C. A. (2020). Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0564>
- McLaughlin, C. C., Doll, M. K., Morrison, K. T., McLaughlin, W. L., O'Connor, T., Sholukh, A. M., ... Corey, L. (2020, July 21). High Community SARS-CoV-2 Antibody Seroprevalence in a Ski Resort Community, Blaine County, Idaho, US. Preliminary results. *MedRxiv*. medRxiv.

<https://doi.org/10.1101/2020.07.19.20157198>

- Menachemi, N., Yiannoutsos, C. T., Dixon, B. E., Duszynski, T. J., Fadel, W. F., Wools-Kaloustian, K. K., ... Halverson, P. K. (2020). Population Point Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Based on a Statewide Random Sample — Indiana, April 25–29, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(29), 960–964. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6929e1>
- Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, *586*, 589. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
- Naranbhai, V., Chang, C. C., Beltran, W. F. G., Miller, T. E., Astudillo, M. G., Villalba, J. A., ... lafrate, A. J. (2020). High seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Chelsea, Massachusetts. *Journal of Infectious Diseases*, *222*(12), 1955–1959. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa579>
- Ng, D., Goldgof, G., Shy, B., Levine, A., Balcerek, J., Bapat, S. P., ... Chiu, C. Y. (2020). SARS-CoV-2 seroprevalence and neutralizing activity in donor and patient blood from the San Francisco Bay Area. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, 2020.05.19.20107482. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20107482>
- Nunes, B., Caetano, C., Antunes, L., Machado, A., Rodrigues, A. P., Matias-Dias, C., & Morgado, L. (2021). *Evolução do número de casos de COVID-19 em Portugal: relatório de nowcasting*. Retrieved from http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/04/Report_COVID-19_23_04_2021.pdf
- Perez-Saez, J., Lauer, S. A., Kaiser, L., Regard, S., Delaporte, E., Guessous, I., ... Zeballos Valle, A. (2021, April 1). Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30584-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30584-3)
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, *383*(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Pollán, M., Pérez-Gómez, B., Pastor-Barriuso, R., Oteo, J., Hernán, M. A., Pérez-Olmeda, M., ... ENE-COVID Study Group. (2020). Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet (London, England)*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
- Post, N., Eddy, D., Huntley, C., van Schalkwyk, M. C. I., Shrotri, M., Leeman, D., ... Ismail, S. A. (2020). Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS ONE*, *15*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>
- Rao, J. N. K., & Scott, A. J. (1987). On Simple Adjustments to Chi-Square Tests with Sample Survey Data. *Source: The Annals of Statistics The Annals of Statistics*, *15*(1), 385–397. <https://doi.org/10.1214/aos/1176350273>
- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., ... Wang, J. W. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, *133*(9), 1015–1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>

- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Ripperger, T. J., Uhrlaub, J. L., Watanabe, M., Wong, R., Castaneda, Y., Pizzato, H. A., ... Bhattacharya, D. (2020, August 16). Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *MedRxiv*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.08.14.20174490>
- Röltgen, K., Powell, A. E., Wirz, O. F., Stevens, B. A., Hogan, C. A., Najeeb, J., ... Boyd, S. D. (2021). Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Science Immunology*, 5(54). <https://doi.org/10.1126/SCIIMMUNOL.ABE0240>
- Rosenberg, E. S., Tesoriero, J. M., Rosenthal, E. M., Chung, R., Barranco, M. A., Styer, L. M., ... Leung, J. S. (2020). Cumulative incidence and diagnosis of SARS-CoV-2 infection in New York. *Annals of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.06.004>
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., ... Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/nejmc2001468>
- Saeed, S., Drews, S. J., Pambrun, C., Yi, Q. L., Osmond, L., & O'Brien, S. F. (2021). SARS-CoV-2 seroprevalence among blood donors after the first COVID-19 wave in Canada. *Transfusion*, 61(3), 862–872. <https://doi.org/10.1111/trf.16296>
- Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L. M., Vormehr, M., ... Türeci, Ö. (2020). COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*, 586(7830), 594–599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
- Sam, I. C., Chong, Y. M., Tan, C. W., & Chan, Y. F. (2021, February 1). Low postpandemic wave SARS-CoV-2 seroprevalence in Kuala Lumpur and Selangor, Malaysia. *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26426>
- Shields, A. M., Faustini, S. E., Perez-Toledo, M., Jossi, S., Allen, J. D., Al-Taei, S., ... Richter, A. G. (2020, November 16). Serological responses to SARS-CoV-2 following non-hospitalised infection: Clinical and ethnodemographic features associated with the magnitude of the antibody response. *MedRxiv*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230763>
- Silveira, M., Barros, A. J., Horta, B. L., Pellanda, L. C., Dellagostin, O. A., Struchiner, C., ... Victora. (2020). Repeated population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *MedRxiv*.
- Sood, N., Simon, P., Ebner, P., Eichner, D., Reynolds, J., Bendavid, E., & Bhattacharya, J. (2020). Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279>
- StataCorp. (2017). *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LP.

- Stringhini, S., Wisniak, A., Piumatti, G., Azman, A. S., Lauer, S. A., Baysson, H., ... Guessous, I. (2020). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
- Subbarao, S., Warrener, L. A., Hoschler, K., Perry, K. R., Shute, J., Whitaker, H., ... Amirthalingam, G. (2021). Robust antibody responses in 70-80-year-olds 3 weeks after the first or second doses of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, United Kingdom, January to February 2021. *Euro Surveillance : Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, *26*(12), 2100329. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.2100329>
- Sutton, M., Cieslak, P., & Linder, M. (2020). Notes from the Field: Seroprevalence Estimates of SARS-CoV-2 Infection in Convenience Sample — Oregon, May 11–June 15, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *69*(32), 1100–1101. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a4>
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. P. (2020, June 1). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Thompson, B. T., Chambers, R. C., & Liu, K. D. (2017). Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, *377*(6), 562–572. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077>
- To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., ... Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, *20*(5), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Vena, A., Berruti, M., Adessi, A., Blumetti, P., Brignole, M., Colognato, R., ... Bassetti, M. (2020). Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Italian Adults and Associated Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(9), 2780. <https://doi.org/10.3390/jcm9092780>
- Viner, R. M., Mytton, O. T., Bonell, C., Melendez-Torres, G. J., Ward, J., Hudson, L., ... Eggo, R. M. (2021, February 1). Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, *397*(10269), 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Widge, A. T., Roupshael, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M., ... Beigel, J. H. (2021). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, *384*(1), 80–82. <https://doi.org/10.1056/nejmc2032195>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* -

Journal of the American Medical Association. American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

- Wong, L. S. Y., Loo, E. X. L., Kang, A. Y. H., Lau, H. X., Tambyah, P. A., & Tham, E. H. (2020). Age-Related Differences in Immunological Responses to SARS-CoV-2. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(10), 3251–3258. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.026>
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51*. Geneva.
- World Health Organization. (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Retrieved April 28, 2021, from <https://COVID-19.who.int/>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Xu, X., Sun, J., Nie, S., Li, H., Kong, Y., Liang, M., ... Hou, F. F. (2020). Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>
- Younas, A., Waheed, S., Khawaja, S., Imam, M., Borhany, M., & Shamsi, T. (2020). Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among healthy blood donors in Karachi, Pakistan. *Transfusion and Apheresis Science*, 59(6). <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102923>
- Zhou, Z., Kang, H., Li, S., & Zhao, X. (2020, August 1). Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of Neurology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>

Anexos

Anexo 1. Questionário

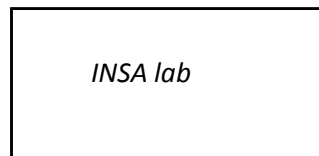


19467

Inquérito Serológico Nacional COVID-19

Código de identificação SeroEPI - -

Consentimento Informado



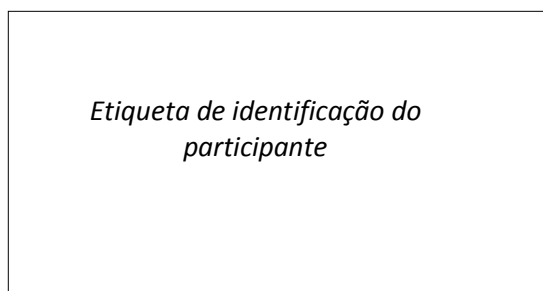
Para efeitos da realização do **Inquérito Serológico Nacional à COVID-19** em Portugal, na qualidade de participante, declaro o seguinte:

- a) Foi-me disponibilizada informação geral sobre a finalidade, etapas, riscos e benefícios a obter através deste estudo;
- b) Compreendi que o presente estudo tem como objetivo determinar a imunidade contra o novo coronavírus e estimar a frequência de infeção pelo novo coronavírus na população portuguesa;
- c) A minha participação consiste na dádiva de um volume de sangue adicional à colheita de sangue que vou realizar (3-5ml adulto ou 1-2ml criança) que será usado para determinar a existência de anticorpos contra o novo coronavírus e na resposta a um breve questionário de saúde;
- d) No momento da colheita, é atribuído um código aos meus dados assegurando que os investigadores não conhecem a minha identidade. A chave deste código será armazenada de forma independente da restante base de dados e terá acesso restrito e controlado e os dados e amostras recolhidas serão guardados sem a minha identificação nas instalações seguras do Instituto Nacional de Saúde Dr Ricardo Jorge;
- e) Posso solicitar o envio dos resultados da análise realizada (valor dos anticorpos contra o novo Coronavírus), que deverá ser remetido no prazo máximo de 45 dias;
- f) Poderei, a todo o tempo, recusar a participação neste estudo sem consequências negativas para mim;
- g) Autorizo que os resultados da análise da minha amostra de sangue, sejam transmitidos, em conjunto com as restantes amostras estudadas, à Organização Mundial de Saúde e ao Centro Europeu de Controlo de Doenças, sem a minha identificação;
- h) Autorizo que os dados e amostra recolhida sejam utilizados em estudos futuros relacionados com a infeção pelo novo Coronavírus, sempre sem a minha identificação;
- i) Caso subsista alguma dúvida, poderei esclarecê-la através do isn.covid19@insa.min-saude.pt.

Assim, tendo como pressuposto as minhas declarações, declaro a minha aceitação na participação no estudo **Inquérito Serológico Nacional à COVID-19 em Portugal**

Adicionalmente:

- 1. Autorizo ser re-contactado para estudos futuros Sim Não
- 2. Autorizo que os dados agora recolhidos sejam ligados com os registos de saúde de forma anonimizada para a equipa de investigação para fins de investigação científica devidamente autorizada Sim Não
- 3. Pretendo receber os resultados da análise realizada para este estudo (presença de anticorpos contra o novo Coronavírus) Sim Não

Data / / Número de utente

Nome do participante: _____

Assinatura do participante ou representante legal: _____

Código da amostra (código interno de identificação da amostra no laboratório): _____

Nome do profissional de saúde: _____

Assinatura do profissional de saúde: _____



19467

Código de identificação SeroEPI - -

Inquérito Serológico Nacional COVID-19

Informação demográfica

1. Sexo

 Masculino Feminino

2. Se é do sexo Feminino, indique se está grávida

 Sim Não Não sabe

3. Data de Nascimento

 / /
(dd / mm / aaaa)

4. Idade (anos)

 (Apenas se não souber data de nascimento)

5. Data de colheita da amostra

 / /
(dd / mm / aaaa)

6. Concelho de residência

7. Qual o ano mais elevado de escolaridade que completou ou para o qual obteve equivalência?

(Considere o último concluído com aproveitamento. No caso de não saber qual a opção mais correta seleccione "Outra situação" e descreva).

- Nenhum, 1º, 2º, 3º ano completos
- 4º ou 5º ano completos
- 6º ou 7º ou 8º ano completos
- 9º ou 10º ou 11º ano completos
- Ensino secundário (12º ano, cursos gerais, tecnológicos ou profissionais)
- Ensino pós-secundário não superior (Cursos Especialização Tecnológica)
- Ensino superior (licenciatura, mestrado, doutoramento)
- Outra situação. Especifique _____

8. Relativamente à ocupação/profissão, atualmente em que situação se encontra?

- Profissional de saúde
- Desempregado ou em lay-off
- Professor ou outro profissional em funções educativas
- Estudante ou em formação
- Profissional de lar ou similar
- Reformado
- Trabalhador de serviços pessoais ou atendimento ao público
- Ocupa-se de tarefas domésticas
- Trabalhador da indústria, construção ou artífice
- Outra situação. Qual? _____
- Trabalhador da agricultura ou pesca



19467

Código de identificação SeroEPI - - **Antecedentes - doenças crónicas e tratamentos****9. Tem alguma destas doenças crónicas?**

- Diabetes** Sim Não Não sabe
- Doença cardiovascular** (exclui hipertensão) Sim Não Não sabe
- Hipertensão** (tensão arterial alta) Sim Não Não sabe
- Doença hematológica** (doença do sangue) Sim Não Não sabe
- Doença pulmonar crónica** (exclui asma) Sim Não Não sabe
- Asma** Sim Não Não sabe
- Doença auto-imune** (ex. artrite reumatóide, lupus) Sim Não Não sabe
- Obesidade** (IMC \geq 30) Sim Não Não sabe
- Doença hepática crónica** (doença do fígado crónica) Sim Não Não sabe
- Cancro** (nos últimos 5 anos) Sim Não Não sabe
- Imunodeficiência** (primária ou adquirida) Sim Não Não sabe
- Outra(s) doença(s). Quais?**
-

10. Fez algum dos seguintes tratamentos?**a. Tratamentos imunossupressores**

(nos últimos 3 meses)

 Sim Não Não sabe**b. Transplante de órgão** Sim Não Não sabe**c. Transfusão sanguínea**

(nos últimos 6 meses)

 Sim Não Não sabe**Vacinação Gripe 2020/2021****11. Foi vacinado com a vacina da gripe este outono/inverno?** Sim Não Não sabe**12. Se respondeu *Sim*, indique a data da toma da vacina**

(se não se recorda, indique uma data aproximada)

 / /

(dd / mm / aaaa)

Antecedentes COVID-19**13. Teve contacto com algum caso suspeito ou confirmado de COVID-19?** Sim Não Não sabe**14. Se respondeu *Sim*, indique a data do último contacto**

(se não se recorda, indique uma data aproximada)

 / /

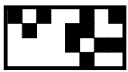
(dd / mm / aaaa)

15. Fez algum teste (zaragatoa) para diagnóstico de COVID-19? Sim Não Não sabe**16. Se respondeu *Sim*, algum dos testes foi positivo?** Sim Não Não sabe**17. Se respondeu *Sim*, indique a data do primeiro teste positivo**

(se não se recorda, indique uma data aproximada)

 / /

(dd / mm / aaaa)



19467

Código de identificação SeroEPI - -

Queixas

18. Desde Agosto de 2020 teve alguma destas queixas? Se respondeu SIM, assinale há quanto tempo

Se teve alguma das queixas mais de uma vez, assinale as duas opções

	Não	Sim →	Nos últimos 15 dias	Há mais de 15 dias
Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arrepios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fadiga (cansaço)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor nos músculos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor nas articulações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor de garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nariz congestionado (corrimento nasal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dificuldade respiratória (falta de ar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pieira	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor no peito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras queixas respiratórias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conjuntivite (inflamação nos olhos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor de cabeça	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alterações do estado de consciência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Convulsões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras queixas neurológicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enjoos ou vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda de cheiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda de paladar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda de apetite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemorragia nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vacinação COVID-19

19. Foi vacinado com vacina contra COVID-19? Sim Não Não sabe20. Se respondeu *Sim*, indique:a. Número de doses: 1 2

b. Data da toma da última dose:

 / /

(se não se recorda, indique uma data aproximada)

Anexo 2.

Quadro 1A. Proporção de indivíduos com IgM (anti-S) ou IgG (anti-NP) específicas contra SARS-CoV-2 detetadas de forma isolada

	IgM+ e IgG (anti-NP) - %* (IC 95)	p	IgM+ e IgG (anti-NP/S)- %* (IC 95)	p	IgG (anti-NP) + e IgM - %* (IC 95)	p
Total	2,2 (1,8 a 2,6)		1,5 (1,2 a 1,9)		12,0 (11,1 a 12,9)	
Sexo		0,466		0,935		0,2223
Masculino	2,0 (1,5 a 2,6)		1,5 (1,1 a 2,1)		12,6 (11,3 a 13,9)	
Feminino	2,3 (1,8 a 2,8)		1,5 (1,1 a 2,0)		11,5 (10,4 a 12,7)	
Grupo etário		<0,001		0,0002		0,0102
1-9	0,5 (0,1 a 1,6)		0,5 (0,1 a 1,6)		13,8 (11,1 a 17,1)	
10-19	0,6 (1,2 a 1,6)		0,6 (1,2 a 1,6)		12,3 (9,9 a 15,0)	
20-29	3,0 (2,0 a 4,5)		2,2 (1,4 a 3,6)		11,9 (9,8 a 14,4)	
30-39	3,5 (2,4 a 5,0)		2,6 (1,7 a 4,1)		11,3 (9,1 a 13,9)	
40-49	3,0 (2,1 a 4,4)		2,3 (1,4 a 3,6)		13,8 (11,5 a 16,4)	
50-59	3,0 (2,0 a 4,4)		1,8 (1,1 a 3,0)		13,0 (10,8 a 15,5)	
60-69	1,4 (0,9 a 2,4)		0,7 (0,3 a 1,5)		11,9 (9,9 a 14,3)	
70-79	0,9 (0,4 a 1,9)		0,5 (0,2 a 1,2)		7,1 (5,2 a 9,6)	
Região		0,6599		0,2916		<0,001
Norte	2,1 (1,6 a 2,9)		1,6 (1,1 a 2,3)		13,5 (12,0 a 15,2)	
Centro	2,2 (1,5 a 3,2)		1,1 (0,6 a 2,0)		11,6 (9,8 a 13,6)	
Lisboa e Vale do Tejo	2,3 (1,7 a 3,1)		1,8 (1,2 a 2,6)		13,0 (11,5 a 14,7)	
Alentejo	2,2 (1,4 a 3,5)		1,2 (0,6 a 2,2)		10,0 (8,1 a 12,4)	
Algarve	1,4 (0,8 a 2,4)		0,8 (0,4 a 1,7)		5,2 (3,9 a 6,8)	
Madeira	1,3 (0,7 a 2,3)		0,8 (0,4 a 1,8)		4,0 (2,8 a 5,8)	
Açores	2,8 (2,0 a 3,9)		1,0 (0,6 a 2,0)		1,4 (0,8 a 3,4)	

*Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2019 por região, sexo, grupo etário e profissionais de saúde.

