

Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (3.^a fase)

Relatório de apresentação dos resultados



Dezembro de 2021

Relatório de Apresentação dos Resultados
Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (3ª fase)

17 de dezembro de 2021

Equipa

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Ana Paula Rodrigues (coordenação), Adriana Silva, Ana Rita Torres, Aryse Melo, Ausenda Machado, Baltazar Nunes, Camila Henriques, Carlos Aniceto, Carlos Dias, Carla Manita, Fátima Martins, Inês Costa, Irina Kislaya, João Santos, Jorge Machado, Mafalda Uva, Marta Barreto, Nuno Verdasca, Paulo Gonçalves, Raquel Guiomar, Rita Matos, Rita de Sousa, Rita Roquette, Sara Ramalhete, 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 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 Maria Conceição Rodrigues Freitas Dias Bettencourt: Carina Andreia Neto, Maria Conceição Bettencourt

Laboratório Fernanda Galo: Mariana Barreira, Maria da Conceição Faustino

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, Maria de Fátima Raimundo

Laboratório Lamartine: Catarina Alice Santos, Liliana Raquel Santos

Laboratório La Salette 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 Moduslab: Joana Ramos

Laboratório Noémia Igreja: Filomena Piçarra, Mónica Cardoso

Laboratório de Análises Prof. Nunes Oliveira: Jorge Nunes Oliveira, Maria Conceição Furtado

Laboratório Rodrigues e Saraiva: 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

Unidades de Saúde

Unidade Local de Saúde do Alto Minho: Cátia Silva, Sofia Miranda

Hospital Nossa Senhora da Oliveira: Beatriz Sousa, Margarida Freitas

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, Carla Patrícia Pires Gomes

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: Patrícia Mação, Margarida Sampaio, Rita Pita

Centro Hospitalar de Leiria: Ana Catarina Coelho, Bernardo Silva

Centro Hospitalar Tondela-Viseu: Sofia Reis, Catarina Oliveira

Unidade Local de Saúde da Guarda: Fátima Vale

Unidade Local de Saúde de Castelo-Branco: Almerinda Silva, Óscar Matos

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: Carlota Lopes, José Maria Lupi, Martim Rente

Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo: Ana Catarina Margalha Miranda, Marisa Isabel Conceição Belchior

Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospitais de Portimão e Faro: Alexandra Dias, Andreia Fernandes, Maria Pereira Maria João Virtuoso

Hospital do Divino Espírito Santo: Pedro Brázio, Rita Pinto

Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira: Paulo Ávila

Unidade de Saúde da Ilha das Flores: Carla Nóia

Unidade de Saúde da Ilha Graciosa: Vanessa Cordeiro

Unidade de Saúde da Ilha do Pico: Paula Escobar, Sónia Ávila

Unidade de Saúde da Ilha S. Jorge: Patrícia Vargas, Orlando Gomes

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, ULS Castelo-Branco, 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, ULS 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, Unidade de Saúde da Ilha das Flores, Unidade de Saúde da Ilha do Pico, Unidade de Saúde da Ilha de S. Jorge, Unidade de Saúde da Ilha Graciosa, Hospital Dr. Nélio Mendonça

Agradecimentos

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

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge: Adelaide Marques, Beatriz Afonso, Carla Nunes, Célia Tavares, Daniela Martins, Dina Gomes, Etelvina Silva, Fátima Martins, Fernando Edgar Santos, Filipe Araújo, Francisco António Azevedo, Francisco Tellechea, Idrissa Gomes Silá, Inês Batista, José Carlos Silva, Lia Rodrigues, Luís Manuel Marques Isidoro, Manuela Lopes, Magda Antunes, Maria Conceição Cardoso, Maria Cristina Gonçalves, Maria Cristina Matos, Maria de Lourdes Bento, Mário Paulo Brás, Marta Alvim, Paulo Alexandre Jesus, Paulo Castro, Pedro Miguel Rocha, Rosa Costa, Rute Nunes, Sílvia Viegas, Sónia Teixeira, Susana Henriques, 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, Alice Nunes, 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, Ana Raquel Carvalho, Bruna Carreira, Cátia Rosa, Cláudia Gomes, Graça Lopes, Inês Paulino, Joana Gomes, Lucinda Gomes, Liseta Brás, Sofia Estácio

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 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: André Poeira, Ana Maria Barão, Ana Paula Antunes, Bárbara Marques, Cármen Martins, Célia Cristina Duarte, Célia Pacheco Cristina, Cidália Infante Tavares, Fátima Anes, Idalina Susano, Luísa Patola, Margarida Brás, Maria da Conceição Godinho, Maria da Encarnação Grou, Maria Júlia Vargas, Maria de Lurdes Poeira, Teresa Piçarra, Vanessa Oleirinha

Laboratório Lamartine: Vítor Manuel Dias

Laboratório La Salette Robles: Isabel Rosina Cunha, Maria da Conceição Carvalho, Marília Diana Gonçalves, Susana Filipa Oliveira Moreira, Rafael Emanuel Silva Coelho

Laboratório Manuel Pimenta: Rosa Garrido

Laboratório Moduslab: Ana Margarida Guerreiro, Alexandra Santos, Catarina Simões, Mara Oliveira, Márcia Abreu, Noélia Guita

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

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, Francisca Calheiros Trigo, Ana Silveira

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, Maria João Pais, Matilde Correia, Pedro Moreira, Rita Reis, Rodolfo Ferreira, Sónia Ferreira

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, Daniela Duarte, João Marques, Margarida Farinha, Raquel Pinto, Sara Geitoeira

Unidade Local de Saúde de Castelo Branco: Cláudia Lobo, Raquel Monteiro

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 Luísa Cunha, Inês Mendes, Isabel Zego, Joana Lage, Sofia Grilo, Madalena Carvalho, Auxiliares e 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: Ana Beatriz Vaz, Anabela Lima, Flor Domingues, Inês Carreira, Joana Suarez, Joana Vasconcelos, João Simões, Elsa Boturão, Margarida Simão, Nicole Lourenço, Raquel Neves, Rosa Figueiredo, 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

Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo: Ana Rita Frade, Andreia Sofia Jesus Vinhas, Carla Bolinhas, Carla Cristina Salvaque Antas, Isabel Fernandes, Joana Lebre Branco Vieira Melo, Maria José Rocha Guerreiro Inocêncio, Raquel Patrão, Raquel Ferrinho, Tânia Filipa Santos Mendo

Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Hospitais de Portimão e Faro: Álvaro Vieira, Ana Luísa Ribeiro, Ana Raquel Fernandes, Carlos Oliveira, Carlota Gião, Catarina Castro, Catarina Segundo, Daniel Bandarra, Daniel Martins, Inês Figueiredo Almeida, Íris Rocha e Oliveira, Joana Brígida Capela, Joana Gomes, Mafalda João Pereira, Maria Ricardo, Maria Pereira, Mariana Freitas Reis, Mariana Matos, Márcio Pereira, Tânia Candeias, Tânia Machado, Telma Justino, Tiago Silva, Rita Justo Pereira, Rui Pereira

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

Unidade de Saúde da Ilha Graciosa: Amélia Costa, Marília Rodrigues, Bruno Picanço, Hélia Teves

Unidade de Saúde da Ilha do Pico: Joana Oliveira, Ana Silva, Micaela Cardoso

Unidade de Saúde da Ilha de S. Jorge: Evangelina dos Reis

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, Rita Alves, Tiago Gouveia

Lista de Siglas e Abreviaturas

ACES2: Enzima Conversora da Angiotensina 2

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

LVT: Lisboa e Vale do Tejo

MERS-CoV: Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente

nAb: Anticorpos Neutralizantes

NP: Proteína da Nucleocápside

NUTS: Nomenclatura das Unidades Territoriais para Fins Estatísticos

OMS: Organização Mundial de Saúde

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*

RNAm: Ácido Ribonucleico Mensageiro

S: Proteína da Espícula

UA: Unidades Arbitrárias

UI: Unidades Internacionais

Pontos em Destaque

- A seroprevalência de anticorpos específicos contra SARS-CoV-2 na população residente em Portugal com idade superior a 1 ano foi de 86,4 %, valores consistentes com a cobertura vacinal e com a situação epidemiológica nacional.
- A seroprevalência foi mais elevada na população entre os 50 e os 59 anos (96,5 %), nos indivíduos com ensino superior (96,0 %) e naqueles com duas ou mais doenças crónicas (90,8 %).
- A seroprevalência foi mais baixa na região do Algarve (80,2 %) e nos grupos etários abaixo dos 20 anos (17,9 % entre os 1-9 anos; 76,8 % entre os 10-19 anos). Estes grupos etários não foram total ou parcialmente abrangidos pelo Programa Nacional de Vacinação contra a COVID-19.
- A seroprevalência pós-infecção foi mais baixa comparativamente à segunda fase do ISN COVID-19 (7,5 % vs 13,5 %), o que provavelmente se encontra relacionado com o decaimento de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 ao longo do tempo pós-infecção.
- Os títulos de IgG contra a proteína da espícula (anti-S) foram mais elevados nas pessoas com 3 doses de vacina (mediana: 12.601 UA/ml), naquelas que foram vacinadas e tiveram uma infeção anterior por SARS-CoV-2 (mediana: 8.013UA/ml) e no grupo de pessoas vacinadas com as vacinas da Moderna (mediana: 6.392 UA/ml) e da Pfizer/BioNTech (mediana: 2.178 UA/ml).
- Os títulos de IgG (anti-S) foram mais baixos nas pessoas com uma dose única de vacina e sem infeção prévia (mediana: 245 UA/ml).
- O título de IgG (anti-S) diminuiu com o tempo desde a toma da segunda dose da vacina e com a idade dos vacinados.
- Existe uma correlação fortemente positiva ($\rho = 0,9$) entre o título de IgG (anti-S) e o título de anticorpos neutralizantes.
- Embora os testes serológicos não permitam inferir, a nível individual, o nível de proteção contra a infeção ou doença por SARS-CoV-2, os estudos sero-epidemiológicos continuam a ser uma importante ferramenta para i) monitorizar o nível de imunidade humoral a nível populacional; ii) monitorizar a ocorrência de infeções recentes; iii) identificar grupos populacionais mais suscetíveis, contribuindo assim para a melhor compreensão da situação epidemiológica e ajuste das medidas de saúde pública disponíveis.

Resumo

Em populações com elevadas coberturas vacinais, os estudos sero-epidemiológicos mantêm-se como ferramentas úteis para monitorizar o nível de imunidade populacional e a evolução do número de infeções recentes, assim como para avaliar a implementação do programa de vacinação e identificar grupos de maior suscetibilidade. Juntamente com os estudos de efetividade vacinal e com os dados da vigilância epidemiológica contribuem para um melhor conhecimento da situação epidemiológica e para a adaptação das medidas de saúde pública implementadas.

Na terceira fase do Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (ISN COVID-19) participaram 4.545 indivíduos com mais de 1 ano de idade, recrutados entre 28 de setembro e 19 de novembro de 2021, em 305 postos de colheita previamente selecionados, distribuídos por todo o país. A metodologia de implementação foi semelhante à utilizada nas fases anteriores 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 G específicas contra a proteína da nucleocápside [IgG (anti-NP)] do SARS-CoV-2 e a determinação quantitativa de IgG contra a proteína da espícula do SARS-CoV-2 [IgG (anti-S)]. Adicionalmente, para uma amostra aleatória de 884 participantes com IgG (anti-S) positiva foi feita a determinação quantitativa de anticorpos neutralizantes (nAb).

A seroprevalência total na população em estudo foi de 86,4 %. A região do Algarve foi aquela em que se observou uma menor seroprevalência total (80,2 %). Em relação às características da população, destaca-se a seroprevalência total mais elevada na população entre os 50 e os 59 anos (96,5 %), nos indivíduos com ensino superior (96,0 %) e naqueles com duas ou mais doenças crónicas (90,8 %). Os grupos etários abaixo dos 20 anos foram aqueles em que se observaram seroprevalências mais baixas (17,9 % entre os 1-9 anos e 76,8 % entre os 10-19 anos).

No que se refere à seroprevalência pós-infeção, estimaram-se valores globalmente mais baixos do que os obtidos na segunda fase do ISN COVID-19 (7,5 % vs 13,5 %). Este padrão foi observado na maioria dos grupos etários e regiões de saúde, à exceção do grupo etário entre os 1-9 anos e nas regiões do Algarve (8,8 % vs 6,0 %) e Açores (4,4 % vs 2,4 %).

Os títulos de IgG (anti-S) foram mais elevados nas pessoas com 3 doses de vacina (mediana: 12.601 UA/ml) e naquelas que foram vacinadas e tiveram uma infeção por SARS-CoV-2 (mediana: 8.013 UA/ml), tendo sido os valores mais baixos estimados para o grupo de pessoas com uma dose de vacina e sem infeção (mediana: 245 UA/ml). Quanto à marca da vacina, os títulos de IgG (anti-S) mais elevados foram observados no grupo de pessoas vacinadas com as vacinas da Moderna (mediana: 6.392 UA/ml) e da Pfizer/BioNTech (mediana: 2.178 UA/ml).

De referir ainda, a diminuição do título de IgG (anti-S) com o tempo desde a toma da segunda dose da vacina e com a idade dos vacinados e a correlação fortemente positiva ($p=0,9$) entre o título de IgG (anti-S) e o título de nAb.

Apesar da precaução na interpretação destes resultados, pela ausência de indicador serológico correlacionado com a proteção individual e também pelas possíveis diferenças entre subgrupos do estudo (por ex. o tempo desde

vacinação está correlacionado com a idade dos vacinados), os resultados obtidos são consistentes com a atual situação epidemiológica, cobertura vacinal e com os dados obtidos nos estudos de efetividade vacinal.

Índice

1. Introdução	16
2. Objetivos.....	20
3. Material e Métodos	21
4. Resultados	29
5. Discussão	43
6. Referências Bibliográficas	46
7. Anexos	56

1. Introdução

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que causa a doença por coronavírus 2019 (COVID-19), foi detetado pela primeira vez em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 (Huang, Wang et al., 2020), espalhou-se rapidamente pelo mundo, causando perto de 260 milhões de casos de infeção confirmada e mais de 5 milhões de mortes até ao final de novembro de 2021 (Hopkins, 2020), levando a uma carga sem precedentes nos sistemas de saúde.

Em Portugal, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado no dia 2 de março de 2020 e até 13 de dezembro de 2021 foram notificados 1.196.602 casos confirmados de infeção e 18.673 óbitos (Direção Geral da Saúde, 2021b). Na primeira fase do Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (ISN COVID-19), realizada em maio de 2020, foi encontrada uma seroprevalência de imunoglobulinas M (IgM) ou imunoglobulinas G (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 dezembro de 2020 (Direção Geral da Saúde, 2021b), tendo sido estimada na segunda fase do ISN COVID-19 (fevereiro e março de 2021) uma seroprevalência de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 de 15,5 % (IC 95: 14,6 a 16,5%) (Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021b), maioritariamente devida ao aumento da atividade epidémica de COVID-19 desde outubro de 2020 (13,5 %) e cerca de 2,0 % induzida pela vacinação iniciada a 27 de dezembro de 2020 (Direção Geral da Saúde, 2021c).

A nível mundial, a última estimativa conhecida da seroprevalência que incluiu 241 estudos envolvendo aproximadamente 6,3 milhões de indivíduos de 60 países diferentes foi de 9,5 % (IC 95: 9,0 a 10,0 %), embora a heterogeneidade entre os estudos fosse significativa ($I^2 = 99,9$). As seroprevalências mais elevadas e mais baixas foram registradas na Ásia Central e Meridional (22,9 %; IC 95: 19,1 a 26,7 %) e na Ásia Oriental e Sudeste Asiático (1,6 %; IC 95: 1,3 a 1,9 %), respetivamente. A seroprevalência foi mais elevada nos homens, entre os 20 e os 50 anos, em grupos étnicos minoritários, que vivem em países ou regiões com baixos índices de rendimento e desenvolvimento humano (Rostami et al., 2021), demonstrando que, até à data de 30 de março de 2021, a maioria da população mundial ainda era altamente suscetível à infeção por SARS-CoV-2 (Rostami et al., 2021). A vacinação contra a COVID-19, que teve início no final de 2020 para induzir imunidade protetora, veio alterar este panorama, existindo no entanto enormes assimetrias regionais no que respeita à cobertura vacinal contra a COVID-19.

A maioria dos indivíduos infetados por SARS-CoV-2 desenvolve respostas imunológicas robustas e persistentes após a infeção natural e, até ao momento, muitos estudos caracterizaram as respostas imunológicas humorais (Gaebler et al., 2021) e celulares (DiPiazza, Graham, & Ruckwardt, 2021) durante a convalescença por períodos de até 1 ano (Peluso, Donatelli, & Henrich, 2021). Após infeção sintomática por SARS-CoV-2, observa-se na maioria dos casos, uma resposta de anticorpos específica detetável na fase aguda (≤ 28 dias). A 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 IgG ocorre 3 a 7 semanas após o início da doença, estabilizando de seguida e persistindo por, pelo menos, 8 semanas (Post 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 antigénios podem ter dinâmica e efeito neutralizante diferentes (Huang, Garcia-Carreras 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 et al., 2020). Sabe-se, no entanto, que a maioria das pessoas infetadas com SARS-CoV-2 desenvolve anticorpos neutralizantes (nAb), 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) (Huang, Wang 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 (Chen et al., 2020; Di Germanio et al., 2021; Gudbjartsson et al., 2020; Kowitdamrong et al., 2020; Peluso et al., 2021; Rydzynski Moderbacher et al., 2020), embora não necessariamente com a cinética dos anticorpos (Huang, Garcia-Carreras et al., 2020). No entanto, os preditores da duração da imunidade natural não se encontram totalmente esclarecidos e podem ser determinados por uma variedade de fatores clínicos e de mensuração (Di Germanio et al., 2021; Peluso, Takahashi et al., 2021). Apesar da sua complexidade, existe um consenso geral de que, na maioria dos casos, a imunidade natural persiste pelo menos 8 meses (Peluso, Takahashi et al., 2021). E, ainda que os níveis de anticorpos diminuam ao longo do tempo, vários estudos demonstraram a persistência de linfócitos específicos para o vírus SARS-CoV-2 ao longo de 12 meses após a infeção natural (Peluso Takahashi et al., 2021).

De entre as vacinas contra o SARS-CoV-2 aprovadas para utilização de emergência, foram administradas em Portugal as vacinas baseadas em tecnologia de mRNA (Pfizer/BNT127b2 e Moderna/mRNAa1273) ou de adenovírus (Astrazeneca/ChAdOx1 e Janssen/Ad26.COVS), as quais foram desenhadas para induzir uma resposta imunitária contra a proteína da espícula necessária à ligação, fusão e entrada na célula do SARS-CoV-2 (Kyriakidis et al., 2021). Consequentemente, a vacinação induz a produção de anticorpos neutralizantes anti-S e anti-RBD. De forma semelhante à infeção, as vacinas induzem a produção de anticorpos IgA, IgM e IgG séricos (Wang et al., 2021; Wisniewski, Luna, & Redlich, 2021), bem como a resposta de células B e T de memória de longa duração (Barouch et al., 2021; Goel, Apostolidis et al., 2021; Turner et al., 2021; Wang et al., 2021). Em análises de imunogenicidade concluídas durante os ensaios clínicos de vacinas de fase I/II, 100 % dos participantes desenvolveram nAb e anticorpos de ligação após a vacinação com as vacinas Pfizer/, BioNTech e Moderna, e 90 e 95 % dos participantes desenvolveram nAb e anticorpos de ligação após a vacinação com a vacina Janssen e Astrazeneca, respetivamente (Barrett et al., 2020; Jackson et al., 2020; Sadoff et al., 2021; Walsh et al., 2020). Uma série de estudos sobre primovacinação, especialmente com vacinas de mRNA, mostram uma resposta inicial de anticorpos mais consistente e de título mais alto (Israel et al., 2021; Jackson et al., 2020; Lombardi et al., 2021; Sadoff et al., 2021; Walsh et al., 2020) do que a observada após infeção. Tal como na infeção, esta resposta pode estar diminuída em pessoas mais velhas e imunodeprimidas, observando-se menores taxas de seroconversão em pessoas com uma

variedade de condições imunossupressoras, incluindo aquelas sob terapêuticas imunossupressoras, após transplante de órgão ou neoplasias hematológicas (Lee et al., 2021). Outros estudos descrevem que entre os 65 e os 80 anos se observa um pico significativamente mais baixo do título de nAb e anticorpos anti-S após a vacinação (Canaday, Carias, et al., 2021; Jabal et al., 2021; Müller et al., 2021b; Shrotri et al., 2021; Wall et al., 2021). Este facto é particularmente relevante na definição das estratégias de prevenção para grupos vulneráveis, dado o risco aumentado de doença grave em populações idosas e imunodeprimidas (Brodin, 2021; Canaday, Oyeibanji, et al., 2021). Os dados de ambos os ensaios de eficácia da vacina Pfizer e da Moderna de fase III demonstraram que os títulos de IgG (anti-S), IgG (anti-RBD) e de nAb se encontram correlacionados com a proteção contra infeção sintomática (embora não infeção assintomática), sendo a correlação mais forte observada com os nAb em ambos os estudos (Frenck et al., 2021; Gilbert et al., 2021)

Após a vacinação, os anticorpos anti-S, anti-RBD e nAb permanecem detetáveis por, pelo menos, 6–8 meses (Barouch et al., 2021; Doria-Rose et al., 2021; Goel, Apostolidis, et al., 2021). Estima-se que os títulos de nAb após a vacinação com a vacina da Moderna tenham uma semi-vida de 68–202 dias, e os anticorpos anti-RBD de 52–109 dias (Doria-Rose et al., 2021), valores que se sobrepõem-se aos dos indivíduos convalescentes, embora, em pelo menos um estudo tenha relatado um decaimento mais lento em pessoas recuperadas da infeção, em comparação com aquelas vacinadas com a vacina da Pfizer (Israel et al., 2021). Tal como acontece com a infeção, o efeito protetor da imunidade induzida pela vacina também é suportado por componentes de longo prazo da resposta humoral, incluindo células B de memória (Barouch et al., 2021; Goel, Apostolidis, et al., 2021; Goel, Painter, et al., 2021). As células T CD4⁺ e CD8⁺ induzidas pela vacina continuam relativamente estáveis por até 6–8 meses após a vacinação (Barouch et al., 2021; Goel, Painter, et al., 2021). No entanto, permanece ainda por esclarecer a duração da proteção contra a SARS-CoV-2 após a vacinação. Estudos utilizando modelos matemáticos estimaram que uma eficácia inicial da vacina de 90 %, provavelmente, diminuiria para aproximadamente 70 %, cerca de 250 dias após vacinação (Khoury et al., 2021), não levando em consideração outros fatores, como os componentes não serológicos da resposta imune ou o impacto de novas variantes em circulação. Estudos recentes mostram também uma diminuição dos títulos de anticorpos e eficácia das vacinas contra a infeção ao longo do tempo, especialmente entre populações mais velhas (Canaday, Oyeibanji, et al., 2021; Nanduri et al., 2021). A diminuição da eficácia da vacina pode refletir uma combinação da diminuição dos títulos de anticorpos e da diminuição da capacidade de neutralização num cenário de ampla circulação de variantes com escape imunológico parcial. Ainda assim, a eficácia da vacina contra a hospitalização e/ou doença grave continua a ser elevada, variando de 84 a 96 %, até 6 meses após a vacinação para as vacinas de mRNA (Chemaitelly et al., 2021; Rosenberg et al., 2020; Tartof et al., 2021). Para as vacinas de vetor viral, apesar dos ensaios em curso, há poucos dados disponíveis sobre a duração da resposta imunitária relativamente à produção de anticorpos. Os dados disponíveis estimam uma proteção contra infeção que varia entre 67 a 83 % (Pouwels et al., 2021; Singh et al., 2021) e tanto a duração das hospitalizações (parcialmente vacinados: 9 dias vs. não vacinado: 12 dias), como a proporção de indivíduos com doença grave (totalmente vacinados: 30,3 % vs. parcialmente vacinados: 51,3 % e não vacinados: 54,1 %) foram significativamente menores entre os vacinados (Singh et al., 2021). Uma vacina semelhante à da AstraZeneca contra o MERS-CoV, mostrou níveis estáveis de anticorpos ao longo de um período de acompanhamento de 12 meses,

fornecendo alguma indicação de proteção duradoura contra coronavírus semelhantes (Li et al., 2020).

Embora os testes de anticorpos não permitam determinar o risco de infeção subsequente de um indivíduo (Walsh et al., 2020), a nível populacional parece existir uma correlação entre os títulos de anticorpos de ligação e de nAb e a proteção contra infeção sintomática (Frenck et al., 2021; Gilbert et al., 2021), pelo que os estudos seroepidemiológicos permitem monitorizar, de forma aproximada, o nível de imunidade populacional, assim como monitorizar infeções recentes, ajudando a compreender e avaliar o desempenho global das vacinas, especialmente em populações de risco (Pouquet et al., 2021). Assim, a terceira fase do ISN COVID-19 pretendeu estimar a seroprevalência total na população portuguesa, após a implementação da campanha de vacinação em Portugal com uma cobertura vacinal superior a 85 % (Direção Geral da Saúde, 2021c), como uma aproximação do nível de imunidade populacional contra o SARS-CoV-2.

2. Objetivos

Para a terceira 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 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 pelo SARS-CoV-2 de forma a monitorizar a evolução de infeções recentes;
4. Estimar o título de IgG (anti-S) e nAb por estado vacinal, infeção prévia conhecida e tempo desde a vacinação.

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 no início do outono de 2021, coincidindo com o período de aumento de atividade epidémica de SARS-CoV-2 e com o final da primeira campanha de vacinação contra a COVID-19 (Figura 1). O período de recrutamento decorreu entre 28 de setembro e 19 de novembro de 2021.

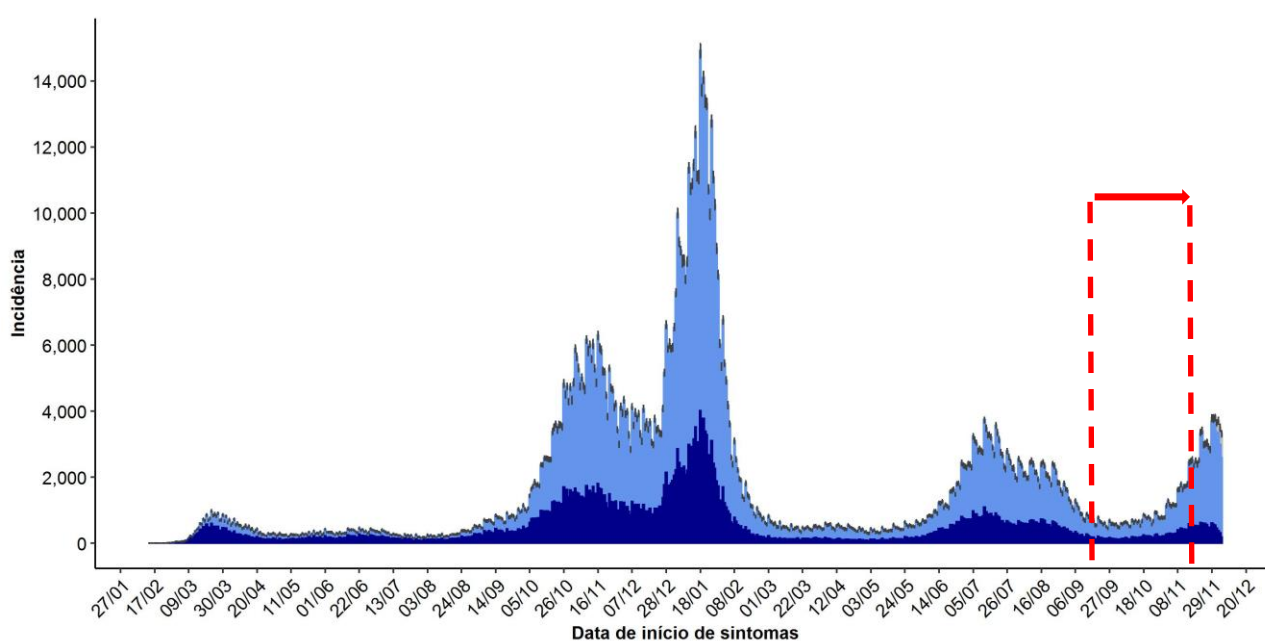


Figura 1. Período de recrutamento da terceira fase do ISN COVID-19 (área a tracejado vermelho) em relação à curva epidémica, corrigida para o atraso da notificação, de COVID-19 em Portugal. *Fonte:* Evolução do número de casos de COVID-19 em Portugal: Relatório de *Nowcasting*, 09 de dezembro 2021, INSA (Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021a).

No final do período de recrutamento, a incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 na população portuguesa foi de 10,9 % (Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021a) , observando-se algumas variações por região e grupo etário (Quadro 1).

Quadro 1. Incidência acumulada de infeção por SARS-CoV-2 em Portugal até 19 de Novembro de 2021, por região, grupo etário e sexo.

	Incidência acumulada (%)
Total	10,9
Região	
Norte	11,9
Centro	6,9
Lisboa e Vale do Tejo	15,1
Alentejo	6,0
Algarve	10,7
Madeira	5,5
Açores	4,2
Grupo etário (anos)	
1 - 9	8,7
10 - 19	11,9
20 - 29	16,5
30 - 39	13,7
40 - 49	11,6
50 - 59	10,2
60 - 69	7,8
≥ 70	8,5
Sexo	
Masculino	12,4
Feminino	9,6

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

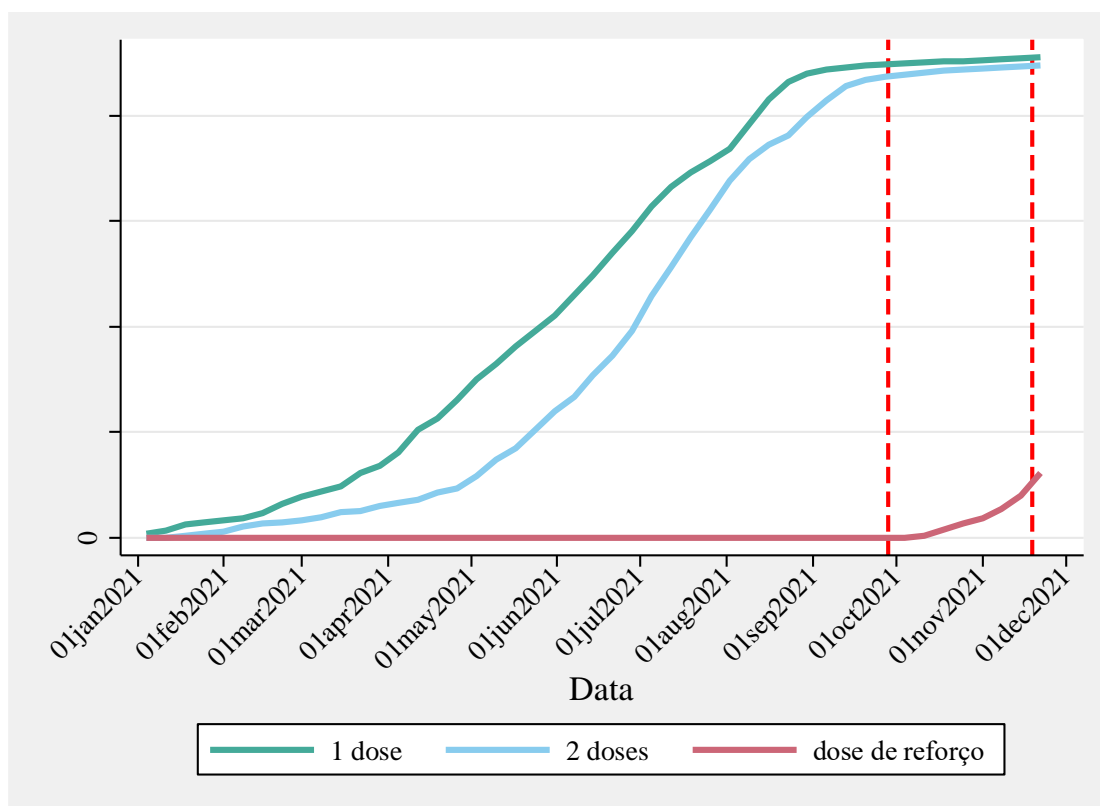


Figura 2. Período de recrutamento da terceira fase do ISN COVID-19 (área a tracejado vermelho) em relação à evolução do número de pessoas vacinadas contra a COVID-19 com 1 dose (linha verde), duas doses (linha azul) e dose de reforço (linha vermelha). Fonte: DGS (Direção Geral da Saúde, 2021c).

3.3. População alvo

A população alvo foi constituída pelos indivíduos residentes em Portugal com idade superior a 12 meses.

Critérios de inclusão

Foram convidados a participar todos os indivíduos que se tenham dirigido a um dos pontos de colheita participantes (laboratórios ou unidades de saúde parceiras) 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 unidade de saúde 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 (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, ≥ 70 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 e coberturas vacinais esperadas em Portugal. Assim, assumiu-se uma seroprevalência de 25 % para indivíduos com 1-9 anos, 30 % para indivíduos com 10-19 anos de idade, de 70 % até aos 39 anos, de 80 % entre os 40 e 69 anos e de 95 % no grupo etário ≥ 70 anos, 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 4.421 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 reportados no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) até à data de início de trabalho de campo em cada uma das regiões.

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 unidades de saúde parceiras (Figura 3).

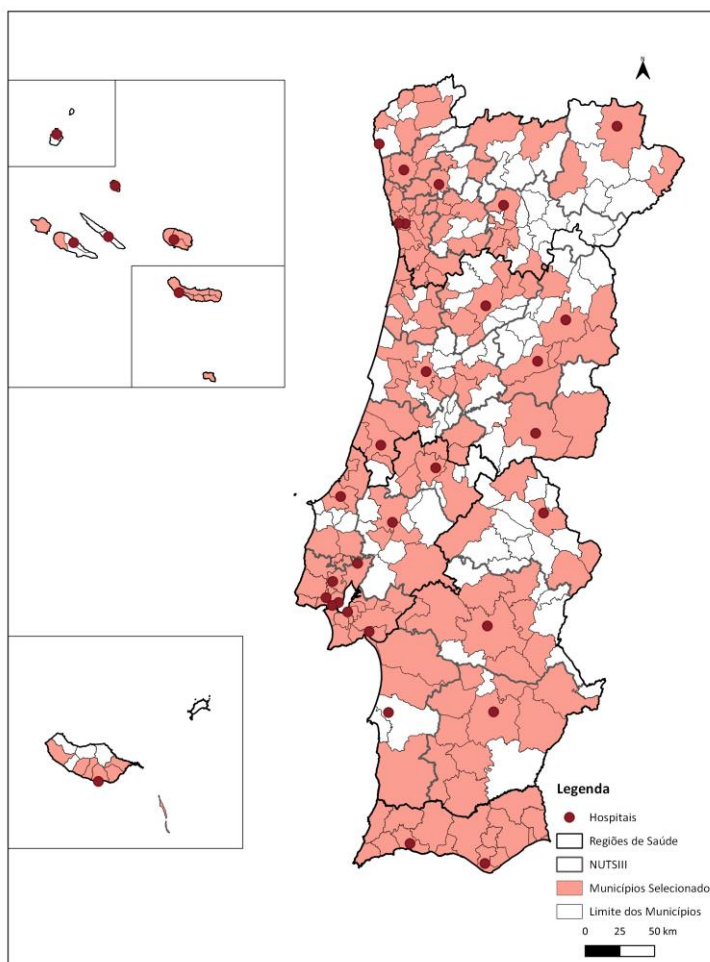


Figura 3. Mapa da distribuição geográfica dos municípios selecionados para a terceira fase do ISN COVID-19.

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 nos últimos seis meses (Anexo 1).

3.6. Trabalho de campo

Participaram no inquérito 38 Laboratórios de Patologia Clínica associados da Associação Nacional de Laboratórios Clínicos (ANLC) e da Associação Portuguesa de Analistas Clínicos (APAC), e 36 hospitais/unidades de saúde do SNS, num total de 305 pontos de colheita. O Hospital Dr. Nélio Mendonça, no Funchal, coordenou o recrutamento dos participantes noutras unidades de saúde da RA da Madeira.

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, em especial do grupo etário mais velho, nos hospitais parceiros do ISN COVID-19, situação verificada nos Hospitais das RA, Bragança, Guarda, Viseu, Castelo Branco, Matosinhos, 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 profissionais de saúde que recrutaram os participantes nas unidades de saúde.

3.7. Procedimentos laboratoriais

Para todos os participantes foram usados 2 testes diferentes:

- a. Ensaio qualitativo para a deteção de anticorpos IgG contra a proteína da nucleocápside (SARS-CoV-2 IgG I, Abbott Diagnostics, IL, USA), com concordância percentual dos positivos (> 14 dias após sintomas) de 100 % e concordância percentual dos negativos de 99,6 %, segundo dados do fabricante. Os resultados foram determinados como positivo ou negativo de acordo com os limiares de positividade, as especificações dos testes e recomendações do fabricante.
- b. Ensaio quantitativo para anticorpos IgG contra a subunidade 1 da proteína da espícula (SARS-CoV-2 IgG II Quant, Abbott Diagnostics, IL, USA), com concordância percentual dos positivos de 99,3 % (\geq 15 dias após sintomas) e concordância percentual dos negativos de 99,5 %, além de taxa de positividade de 98,1 % e 99,5 % após a primeira e segunda toma da vacina, respetivamente, para indivíduos sem infeção prévia, e de 100 % para indivíduos com infeção prévia. O limiar de positividade utilizado no *Kit* de deteção foi de 50 UA/ml, de acordo com as especificações do fabricante.

Foi aleatoriamente selecionado um grupo de participantes com resultado IgG (anti-S) positivo (n = 884) para os quais foi feita a quantificação dos nAb pelo método de imunoensaio enzimático competitivo (ELISA) baseado na interação entre as proteínas viral [*Receptor-Binding Domain* (RBD), presente na subunidade S1 da proteína da espícula] e humana [Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACES2)], utilizando o kit TECO® SARS-CoV-2 *Neutralization Antibody Assay* (TECOmedical AG, Sissach, Switzerland), com sensibilidade e especificidade de 99,03 % e 100 %, respetivamente.

Todos os testes de serológicos foram realizados em laboratório de biossegurança de nível 2.

3.8. Definições de caso

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

Seropositivo para SARS-CoV-2:

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

Seropositivo para SARS-CoV-2 por infeção:

- Indivíduos que referiram não estar vacinados com positividade para IgG específicas para o SARS-CoV-2 (anti-NP e/ou anti-S) e indivíduos que referiram estar vacinados ou com estado vacinal desconhecido com positividade para IgG (anti-NP).

Para a definição de *indivíduo sintomático* foi considerada a definição anteriormente usada noutros estudos seroepidemiológicos (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 e pós-infecção) 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 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 e estado vacinal. 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).

As distribuições dos títulos de IgG (anti-S) específica para o SARS-CoV-2 e dos nAb foram representadas graficamente através de diagramas de extremos e quartis (*box-plot*) para os vários subgrupos populacionais. Adicionalmente, foi estimada a distribuição de densidade empírica dos títulos de IgG (anti-S) segundo o estado vacinal e infeção prévia pelo método Kernel.

Procedeu-se à estimação das medidas de tendência central, optando-se pela mediana dada a acentuada assimetria positiva das distribuições. Os respetivos IC 95 para a mediana foram determinados com base no método proposto por Woodruff (Woodruff, 1952). Para comparar as distribuições dos títulos de IgG (anti-S) e nAb entre os grupos populacionais foram utilizados os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

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 2020, por região, sexo e grupo etário (Instituto Nacional de Estatística, 2020). Para o cálculo dos pesos amostrais foi adotada a metodologia anteriormente utilizada 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) e R, pacote *survey*. O nível de significância foi estabelecido em 5 %.

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 Infecciosas 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 4.579 indivíduos, tendo sido excluídos 34 pelos motivos descritos na Figura 4.

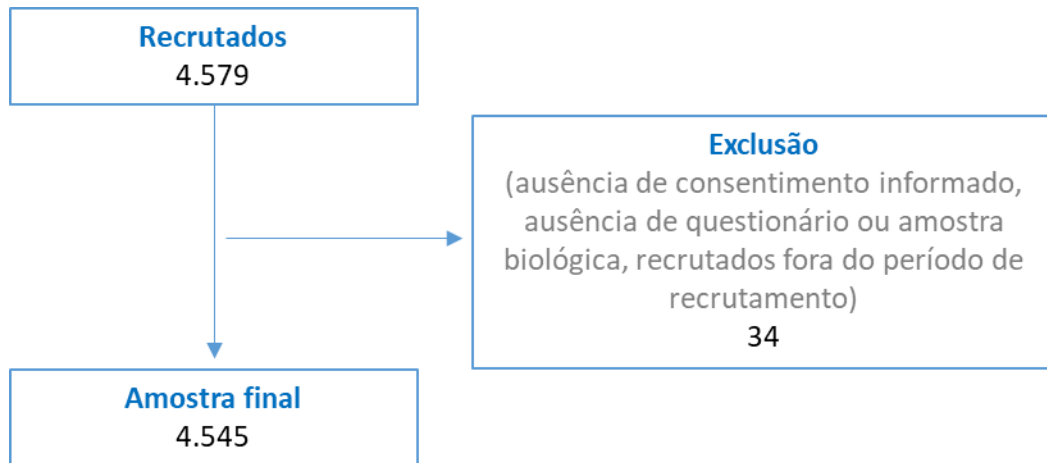


Figura 4. Fluxograma do recrutamento na terceira fase do ISN COVID-19

A comparação entre a dimensão da amostra planeada e da amostra estudada é apresentada no Quadro 2. Globalmente, a amostra estudada ($n = 4.545$) foi superior à planeada ($n = 4.421$), embora com alguns desvios. A nível regional, a dimensão da amostra estudada foi superior ao planeado em todas as regiões, com exceção da RA da Madeira, onde se atingiu 74,7 % da quota pré-definida. As quotas estabelecidas foram alcançadas na maioria dos grupos etários, à exceção dos grupos etários 1-9 anos, 10-19 anos e 20-29 anos.

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

	Amostra planeada (n)	Amostra estudada (n)	Razão amostra estudada/planeada
Região			
Norte	768	884	1,2
Centro	577	671	1,2
Lisboa e Vale do Tejo	768	815	1,1
Alentejo	577	585	1,0
Algarve	577	580	1,0
Madeira	577	431	0,7
Açores	577	579	1,0
Grupo etário (anos)			
1 - 9	577	486	0,8
10 - 19	646	591	0,9
20 - 29	646	546	0,8
30 - 39	492	549	1,1
40 - 49	492	579	1,2
50 - 59	492	568	1,2
60 - 69	492	563	1,1
≥ 70	584	663	1,1

n: número de indivíduos

As características da amostra estudada encontram-se resumidas no Quadro 3. Dos 4.545 indivíduos que participaram na terceira fase do ISN COVID-19, 52,9 % eram do sexo feminino. A distribuição da amostra pelos oito grupos etários variou entre 7,8 % no grupo etário 1-9 anos e 16,5 % no grupo etário 70 ou mais anos. No que respeita às características sociodemográficas, entre indivíduos com 20 ou mais anos de idade, 24,4 % não possuía qualquer nível de escolaridade ou tinha escolaridade equivalente ao 1º ciclo do ensino básico e 29,3 % 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, 19,2 % reportaram ter 2 ou mais doenças crónicas e 85,4 % referiram ter tomado, pelo menos, 1 dose da vacina contra a COVID-19.

Quadro 3. Distribuição da frequência dos indivíduos observados segundo características sociodemográficas na terceira fase do ISN COVID-19

	n	%*
Sexo		
Masculino	2.047	47,1
Feminino	2.498	52,9
Grupo etário (anos)		
1 - 9	486	7,8
10 - 19	591	10,2
20 - 29	546	10,9
30 - 39	549	11,9
40 - 49	579	15,3
50 - 59	568	14,6
60 - 69	563	12,9
≥ 70	663	16,5
Região		
Norte	884	34,7
Centro	671	16,1
Lisboa e Vale do Tejo	815	35,7
Alentejo	585	4,5
Algarve	580	4,2
Madeira	431	2,5
Açores	579	2,4
Nível de escolaridade**		
Nenhum/1º ciclo do ensino básico	828	24,4
2º ou 3º ciclo do ensino básico	740	21,6
Ensino secundário	898	24,7
Ensino superior	971	29,3
Situação perante o trabalho **		
Empregado	1.279	38,0
Outra situação	2.189	62,0
Doenças crónicas		
0 - 1	3.415	80,5
≥ 2	773	19,5
Estado vacinal		
Não vacinado	875	14,6
Vacinado com pelo menos 1 dose	3.642	85,4

n: número de indivíduos observados; *Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário. **Apenas para maiores de 19 anos.

Relativamente aos antecedentes de COVID-19, 27,2 % (IC 95: 25,6 a 28,9 %) dos participantes reportou ter tido contacto com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19. Do total dos participantes, 68,5 % (IC 95: 66,7 a 70,2 %) referiu ter realizado previamente um teste de deteção de SARS-CoV-2 e 12,9 % (IC 95: 11,6 a 14,2 %) referiu ter tido uma infeção prévia por SARS-CoV-2 (Quadro 4).

No que respeita à presença de sintomatologia, 25,1 % (IC 95: 23,5 a 28,6 %) dos participantes referiram ter tido sintomas compatíveis com COVID-19 nos últimos 6 meses.

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

	n	%*	(IC 95)*
Contacto com caso de COVID-19			
Sem contacto	3.089	64,8	(63,0 a 66,5)
Com contacto	1.157	27,2	(25,6 a 28,9)
Desconhece	299	8,0	(7,0 a 9,1)
Teste deteção SARS-CoV-2			
Não	1.338	31,5	(29,8 a 33,3)
Sim	3.068	68,5	(66,7 a 70,2)
Infeção prévia por SARS-CoV-2			
Sem infeção conhecida	3.864	87,1	(85,8 a 88,4)
Com infeção conhecida	466	12,9	(11,6 a 14,2)
Sintomatologia anterior **			
Assintomático	1.979	46,2	(44,3 a 48,1)
Paucissintomático	1.312	28,7	(27,1 a 30,5)
Sintomático	1.116	25,1	(23,5 a 28,6)

n: número de indivíduos observados; *Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário; **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 e total) estratificada segundo as características da população. A seroprevalência total, na população em estudo, foi de 86,4 % (IC 95: 85,2 a 87,6 %), e a seroprevalência relacionada com uma infeção anterior foi de 7,5 % (IC 95: 6,6 a 8,5 %).

O grupo etário 1-9 anos foi aquele no qual se observou uma seroprevalência total mais baixa (17,9 %; IC 95: 14,0 a 22,6 %), a qual se deveu a uma infeção anterior. O grupo etário com seroprevalência mais elevada foi o grupo entre os 50-59 anos (96,5 %; IC 95: 94,1 a 98,0 %), no qual se observou também a seroprevalência pós-infeção mais baixa (5,0 %; IC 95: 3,2 a 7,7 %). Os grupos etários acima dos 60 anos apresentaram seroprevalências pós-infeção próximas do grupo etário 50-59 anos.

Entre as diferentes regiões, a seroprevalência variou entre 80,2 % (IC 95: 76,9 a 83,2 %) no Algarve e 88,4 % (IC 95: 86,3 a 90,2%) na Região Norte. Observaram-se valores de seroprevalência pós-infeção mais elevados na região Norte (8,8 %; IC 95: 7,1 a 10,9 %) e Algarve (8,8 %; IC 95: 6,7 a 11,4 %).

Nas pessoas que referiram ter ensino superior como grau de escolaridade mais elevado observou-se uma seroprevalência total mais elevada (96,0 %; IC 95: 94,3 a 97,3 %) e menor seroprevalência pós-infeção (6,1 %; IC 95: 4,4 a 8,4 %).

Segundo os antecedentes de COVID-19 e a sintomatologia compatível com COVID-19 reportada pelos participantes nos últimos 6 meses, destaca-se uma seroprevalência pós-infeção mais elevada nos indivíduos que referiram ter tido um contacto com caso suspeito ou confirmado de COVID-19 (16,7 %; IC 95:14,3 a 19,5 %) e naqueles que reportaram ter tido uma infeção prévia por SARS-CoV-2 (38,9 %; IC 95: 33,8 a 44,3 %). A seroprevalência total foi também mais elevada nos indivíduos que reportaram ter tido uma infeção prévia por SARS-CoV-2 (98,3 %; IC 95: 96,6 a 99,2 %).

Por fim, refira-se que a seroprevalência pós-infeção foi mais elevada no grupo que reportou 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 (12,0 %; IC 95: 9,8 a 14,6 %).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição da seroprevalência segundo a situação perante o trabalho.

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

	Seroprevalência			
	Pós-infecção % (IC 95)*	<i>p</i>	Total % (IC 95)*	<i>p</i>
Total	7,5 (6,6 a 8,5)	-	86,4 (85,2 a 87,6)	-
Sexo				
Masculino	7,5 (6,2 a 9,1)	0,900	84,4 (82,4 a 86,2)	0,001
Feminino	7,4 (6,2 a 8,8)		88,3 (86,7 a 89,6)	
Grupo etário (anos)				
1 – 9	17,9 (14,0 a 22,6)	<0,001	17,9 (14,0 a 22,6)	<0,001
10 – 19	9,6 (7,0 a 13,1)		76,8 (72,4 a 80,8)	
20 – 29	7,1 (4,8 a 10,4)		92,2 (88,8 a 94,6)	
30 – 39	7,6 (5,1 a 11)		94,6 (91,9 a 96,4)	
40 – 49	6,9 (4,6 a 10,2)		94,3 (91,2 a 96,4)	
50 – 59	5,0 (3,2 a 7,7)		96,5 (94,1 a 98,0)	
60 – 69	6,1 (4,0 a 9,1)		93,8 (90,9 a 95,8)	
≥ 70	5,2 (3,5 a 7,7)		93,0 (90,2 a 95,0)	
Região				
Norte	8,8 (7,1 a 10,9)	0,020	88,4 (86,3 a 90,2)	0,024
Centro	6,2 (4,6 a 8,3)		85,8 (83,1 a 88,1)	
Lisboa e Vale do Tejo	7,4 (5,8 a 9,4)		85,8 (83,3 a 88,0)	
Alentejo	4,8 (3,3 a 6,8)		85,8 (82,8 a 88,4)	
Algarve	8,8 (6,7 a 11,4)		80,2 (76,9 a 83,2)	
Madeira	2,8 (1,5 a 5,1)		86,3 (79,1 a 91,2)	
Açores	4,4 (3,0 a 6,5)		84,0 (81,0 a 86,5)	
Doenças crónicas				
0 – 1	7,7 (6,7 a 9,0)	0,498	85,5 (84,1 a 86,8)	0,001
≥ 2	6,8 (4,9 a 9,4)		90,8 (88,2 a 92,9)	
Nível de escolaridade**				
Nenhum/1º ciclo do ensino básico	10,3 (8,6 a 12,4)	0,005	70,1 (67,2 a 72,8)	<0,001
2º ou 3º ciclo do ensino básico	6,5 (4,9 a 8,7)		91,4 (89,1 a 93,2)	
Ensino secundário	6,3 (4,6 a 8,6)		93,2 (90,7 a 95,0)	
Ensino superior	6,1 (4,4 a 8,4)		96,0 (94,3 a 97,3)	
Situação perante o trabalho**				
Outra situação	6,0 (4,5 a 7,8)	0,729	93,9 (92,1 a 95,2)	0,671
Empregado	6,3 (5,1 a 7,8)		94,3 (92,9 a 95,4)	
Contacto com caso COVID-19				
Desconhece	4,4 (2,2 a 8,4)	<0,001	94,5 (91,0 a 96,7)	<0,001
Sem contacto conhecido	3,9 (3,1 a 4,9)		86,0 (84,5 a 87,4)	
Com contacto conhecido	16,7 (14,3 a 19,5)		85,4 (82,9 a 87,6)	
Infeção prévia por SARS-CoV-2				
Sem infeção conhecida	3,2 (2,6 a 3,9)	<0,001	84,9 (83,5 a 86,2)	<0,001
Com infeção conhecida	38,9 (33,8 a 44,3)		98,3 (96,6 a 99,2)	
Sintomatologia anterior ***				
Assintomático	5,8 (4,6 a 7,3)	<0,001	88,9 (87,1 a 90,4)	0,001
Paucissintomático	6,4 (5,0 a 8,3)		84,7 (82,3 a 86,9)	
Sintomático	12,0 (9,8 a 14,6)		84,1 (81,4 a 86,4)	

*Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário; *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.

4.2.1. Seroprevalência para SARS-CoV-2 em vacinados

De entre os indivíduos sem infecção prévia que referiram ter sido vacinados contra a COVID-19, a maioria apresentava anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 do tipo IgG (anti-S) (96,6 %; IC 95: 95,7 a 97,4 %) (Quadro 6), sendo a proporção de seropositivos maior nos grupos vacinados com duas ou três doses.

Quadro 6. Estimativa da proporção de indivíduos com IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) segundo estado vacinal na terceira fase do ISN COVID-19 (restrito a indivíduos sem infecção prévia, n = 3.931)

Estado vacinal	n	% * (IC 95)
Vacinados com pelo menos 1 dose	3.931	96,6 (95,7 a 97,4)
Vacinados com 1 dose, sem infecção	316	86,3 (80,7 a 90,4)
Vacinados com 2 doses, sem infecção	2.884	97,9 (97,1 a 98,5)
Vacinados com 3 doses, sem infecção	44	96,3 (78,2 a 99,5)

n: número de indivíduos observados; *Porcentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário.

4.3. Quantificação de anticorpos IgG (anti-S)

Na Figura 5 estão representadas as estimativas das curvas de distribuição empírica dos títulos de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) segundo diferentes estados vacinais e reporte de infecção prévia. Nesta análise, observa-se uma maior frequência dos títulos elevados de IgG (anti-S) no grupo de indivíduos sem infecção prévia vacinados com três doses de vacina contra a COVID-19, comparativamente com o grupo de indivíduos sem infecção vacinados com uma ou duas doses ou com o grupo de indivíduos não vacinados com infecção anterior.

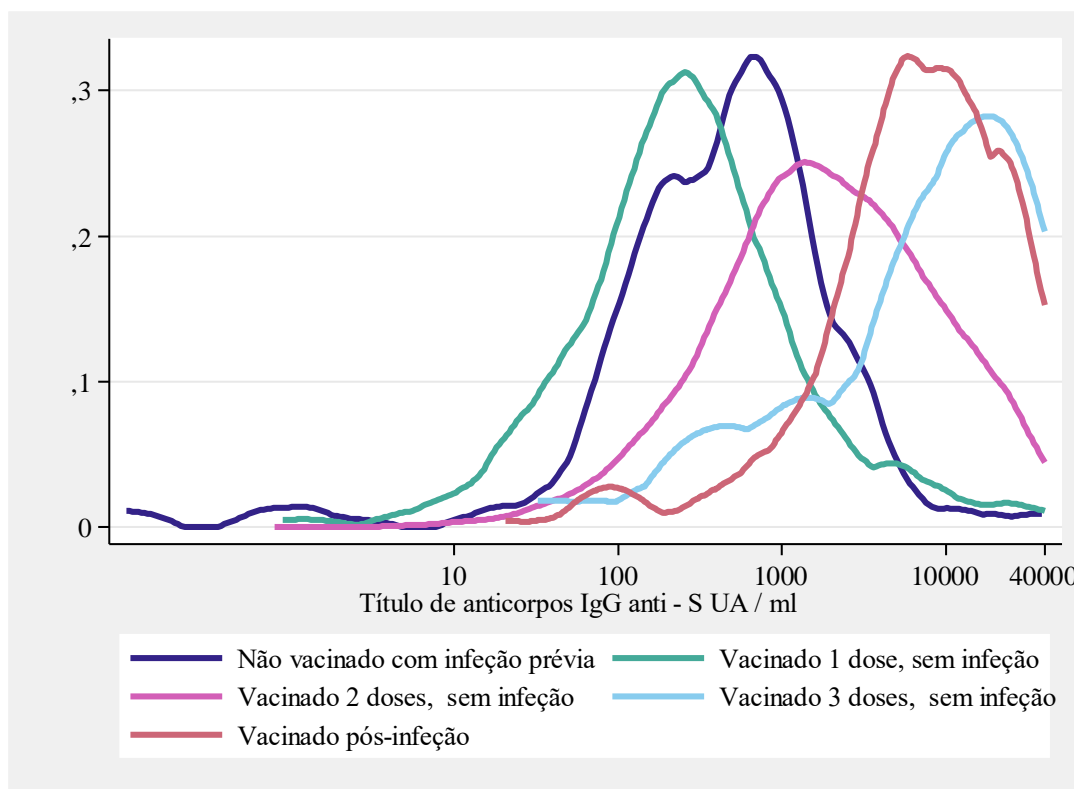


Figura 5. Estimativa da curva de distribuição empírica do título de IgG (anti-S) (UA/ml) segundo estado vacinal e infecção prévia conhecida na terceira fase do ISN COVID-19.

Assim, a mediana do valor de IgG (anti-S) foi mais elevada no grupo que referiu ter tomado as três doses de vacina contra a COVID-19 (12.601,3 UA/ml), quando comparado com o grupo de indivíduos que referiu ter tomado duas doses (1.860,4 UA/ml), uma dose (244,9 UA/ml) ou com o grupo daqueles que não foram vacinados (521,3 UA/ml) (Quadro 7). O grupo de indivíduos vacinados após infeção apresentou uma mediana de títulos IgG (anti-S) de 8.013,6 UA/ml.

Quadro 7. Estimativa da mediana de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) segundo estado vacinal e infeção prévia conhecida na terceira fase do ISN COVID-19

Estado vacinal	n	Mediana* UA/ml	IC 95*	p
Não vacinado, com infeção prévia	192	521,3	(340,8 a 720,8)	
Vacinado 1 dose, sem infeção	316	244,9	(199,4 a 306,9)	<0,001
Vacinado 2 doses, sem infeção	2.883	1.860,4	(1.667,0 a 2071,1)	
Vacinado 3 doses, sem infeção	44	12.601,3	(4.127,5 a 19.089,1)	
Vacinado pós-infeção	270	8.013,6	(6.411,8 a 9.326,7)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste de Kruskal-Wallis ; *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário. A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

Na análise da distribuição dos títulos de IgG (anti-S) no grupo de vacinados sem infeção segundo a marca da vacina (Figura 6) destacam-se os títulos de anticorpos mais elevadas nos vacinados com as vacinas do tipo mRNA (Pfizer-BioNTech ou Moderna), comparativamente com as vacinas de adenovírus (Janssen ou AstraZeneca), sendo a estimativa da mediana de IgG (anti-S) mais elevada para o grupo vacinado com a Moderna (6.392,0 UA/ml) e a mais baixa para o grupo vacinado com a Janssen (240,3 UA/ml) (Quadro 8).

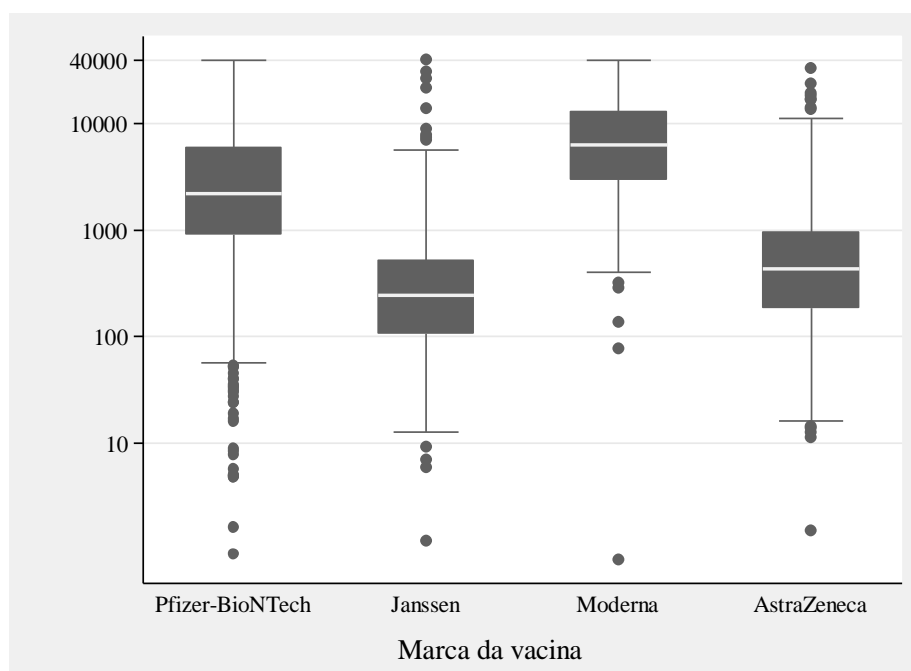


Figura 6. Distribuição dos títulos de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) (UA/ml) no grupo de vacinados sem infeção prévia conhecida, por marca da vacina (UA/ml) na terceira fase do ISN COVID-19 (n = 3.202).

Quadro 8. Estimativa da mediana de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) segundo marca da vacina na terceira fase do ISN COVID-19 (restrito a indivíduos sem infeção prévia conhecida, n = 3.202)

Marca da vacina	n	Mediana* UA/ml	IC 95*	p
Pfizer-BioNTech	2.123	2.178,8	(1979,5 a 2379,2)	<0,001
Janssen	283	240,3	(197,2 a 306,7)	
Moderna	255	6.392,0	(5.245,2 a 7.888,7)	
AstraZeneca	541	423,5	(349,8 a 476,9)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste de Kruskal-Wallis ; *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário. 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 um menor título de IgG (anti-S) no grupo de indivíduos com toma da vacina há mais tempo (Quadro 9, Figura 7). Esta análise foi limitada a pessoas com idade entre 20 e 49 anos, sem conhecimento de infeção prévia por SARS-CoV-2 e vacinados com a vacina Pfizer-BioNTech, de forma a ter um grupo de indivíduos com características mais homogéneas.

Quadro 9. Estimativa da mediana de IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-S) segundo o mês da toma da 2ª dose da vacina na terceira fase do ISN COVID-19 (restrito a indivíduos entre 20 e 49 anos, sem conhecimento de infeção prévia por SARS-CoV-2 e vacinados com a vacina Pfizer-BioNTech, n = 835)

Mês da toma da 2ª dose	n	Mediana* UA/ml	(IC 95)*	p
Jan – Fev	79	555,9	(430,1 a 907,4)	<0,001
Mar – Abr	35	1.174,9	(895,6 a 1.888,6)	
Mai – Jun	141	1.363,7	(1.201,2 a 1.900,7)	
Jul – Ago	472	3.253,4	(2.711,1 a 3730,5)	
Set – Out	108	8.610,5	(6.883,2 a 1.0917,8)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste Kruskal-Wallis ; *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário. A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

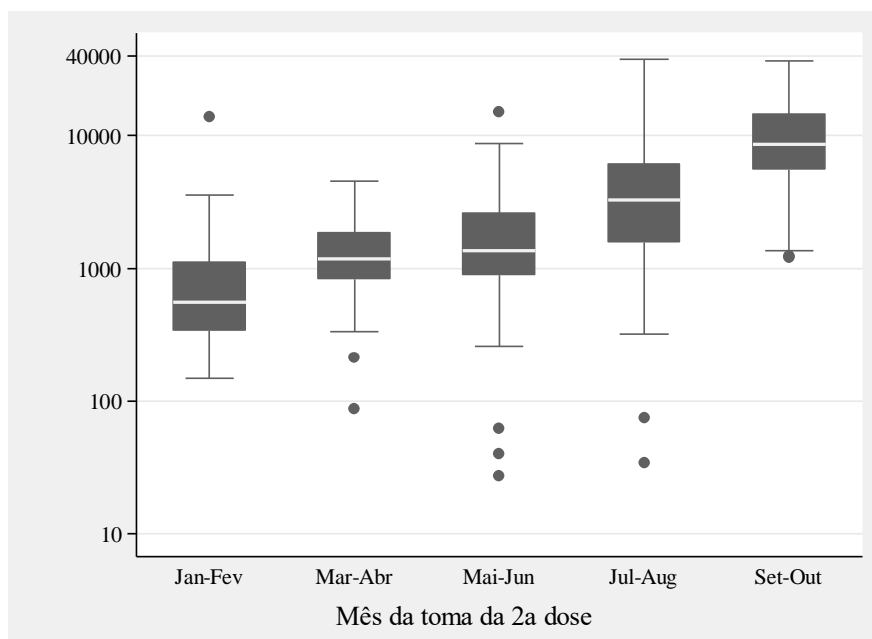


Figura 7. Distribuição dos títulos de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) (UA/ml) segundo o mês da toma da 2ª dose da vacina na terceira fase do ISN COVID-19 (restrito a indivíduos entre 20 e 49 anos, sem conhecimento de infeção prévia por SARS-CoV-2 e vacinados com a vacina Pfizer-BioNTech, n= 835).

Na análise da distribuição dos títulos de IgG (anti-S) por grupo etário, restrito ao grupo de pessoas vacinadas sem infeção prévia com toma de segunda dose da vacina Pfizer-BioNTech em julho-agosto de 2021, (Figura 8) observou-se um declínio do título de IgG (anti-S) com o aumento da idade, sendo a estimativa da mediana de IgG (anti-S) mais baixa observada no grupo etário dos 70 ou mais anos (Quadro 10). Tal como na análise anterior, a restrição realizada pretendeu criar um grupo mais homogéneo quanto à idade e esquema vacinal realizado, de modo a controlar o efeito desses fatores no título de IgG.

Quadro 10. Estimativa da mediana de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) (UA/ml) por grupo etário (restrito a indivíduos sem infeção prévia conhecida, com toma da 2ª dose da vacina Pfizer-BioNTech em julho-agosto de 2021, n=722)

	n	Mediana* UA/ml	(IC 95)*	p
Grupo etário (anos)				<0,001
16 – 19	43	12.445,9	(7.415,8 a 16.183,4)	
20 – 29	91	5.967,5	(4.720,3 a 7.519,6)	
30 – 39	153	3.976,6	(3.186,5 a 4.847,3)	
40 – 49	228	2.306,2	(1.981,4 a 2.877,7)	
50 – 59	144	2.483,7	(2.066,0 a 3.160,1)	
60 – 69	33	1.747,5	(917,5 a 4.115,0)	
≥ 70	30	1.618,2	(1.117,6 a 2.535,1)	

n: número de indivíduos observados; p: valor de prova do teste Kruskal-Wallis; *Ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário. A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

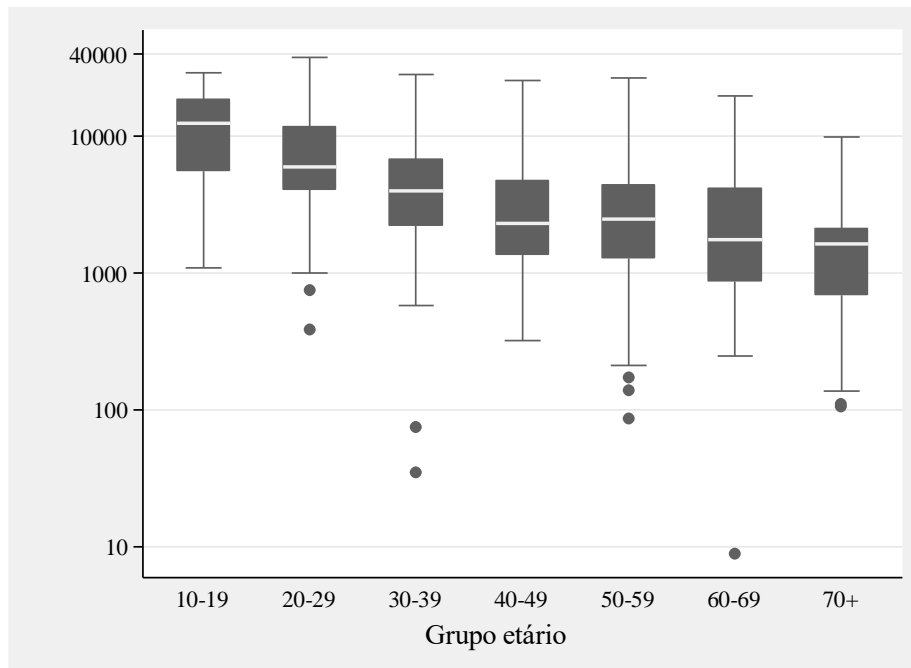


Figura 8. Distribuição da concentração de IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) (UA/ml) por grupo etário (restrito a indivíduos sem infeção prévia conhecida, com toma da 2ª dose da vacina Pfizer-BioNTech em julho-agosto de 2021, n=722).

4.4. Quantificação de anticorpos neutralizantes

Os anticorpos neutralizantes (nAb) foram determinados para uma subamostra de 884 indivíduos com IgG (anti-S) positiva (IgG (anti-S) \geq 50 UA/ml). Do total de indivíduos com IgG (anti-S) positiva, 91,4 (IC 95: 89,4 a 93,1 %) apresentavam nAb \geq 20 UI/ml (Quadro 11). A proporção de indivíduos com IgG (anti-S) positiva que tinha nAb foi mais baixa nos homens (89,0 %; IC95: 85,5 a 91,8 %), nos indivíduos com 60 ou mais anos (84,2 %; IC 95: 79,2 a 88,1 %) e nos portadores de 2 ou mais doenças crónicas (85,9%; IC 95: 79,7 a 90,5 %).

Observou-se uma correlação elevada entre os títulos de nAb e os títulos de IgG (anti-S) (Coeficiente de correlação de Spearman $\rho=0,90$).

Quadro 11. Estimativa da proporção de indivíduos com IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-S) positivos e com nAb

	n	nAb ≥ 20 UI/ml % (IC 95)	P
Total	884	91,4 (89,4 a 93,1)	
Sexo			0,025
Masculino	392	89,0 (85,5 a 91,8)	
Feminino	492	93,3 (90,7 a 95,2)	
Grupo etário (anos)			
1 – 9	19	94,7 (70,5 a 99,2)	<0,001
10 – 19	102	99,0 (93,4 a 99,9)	
20 – 39	244	92,6 (88,6 a 95,3)	
40 – 59	254	94,5 (90,9 a 96,7)	
≥ 60	265	84,2 (79,2 a 88,1)	
Região			0,926
Norte	163	92,0 (86,7 a 95,3)	
Centro	129	92,3 (86,2 a 95,8)	
Lisboa e Vale do Tejo	163	90,8 (85,3 a 94,4)	
Alentejo	125	92,8 (86,7 a 96,2)	
Algarve	115	89,6 (82,5 a 94,0)	
Madeira	86	93,0 (85,3 a 96,8)	
Açores	103	89,3 (81,7 a 94,0)	
Doenças crónicas			0,009
0 – 1	655	92,4 (90,1 a 94,2)	
≥ 2	163	85,9 (79,7 a 90,5)	

n: número de indivíduos observados; IC 95 Intervalo de confiança a 95% p: valor de prova do teste Kruskal-Wallis (Mann-Whitney). A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

Na análise da distribuição do título de nAb para vários grupos populacionais observou-se uma diminuição do título mediano de nAb com a idade (Figura 9) e tempo desde a vacinação (Figura 10). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição do título de nAb segundo a marca da vacina, sendo os valores mais baixos estimados para os indivíduos vacinados com a vacina Janssen (Quadro 12, Figura 11).

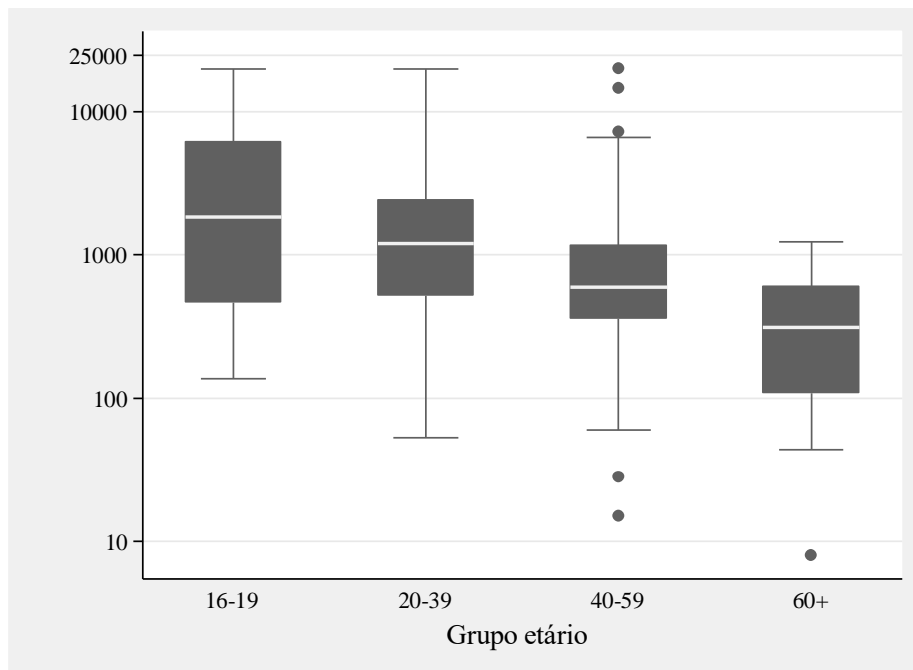


Figura 9. Distribuição do título de nAb para SARS-CoV-2 (UI/ml) por grupo etário (restrito a indivíduos sem infecção prévia conhecida, com toma da 2ª dose da vacina Pfizer-BioNTech em julho-agosto de 2021; n = 181).

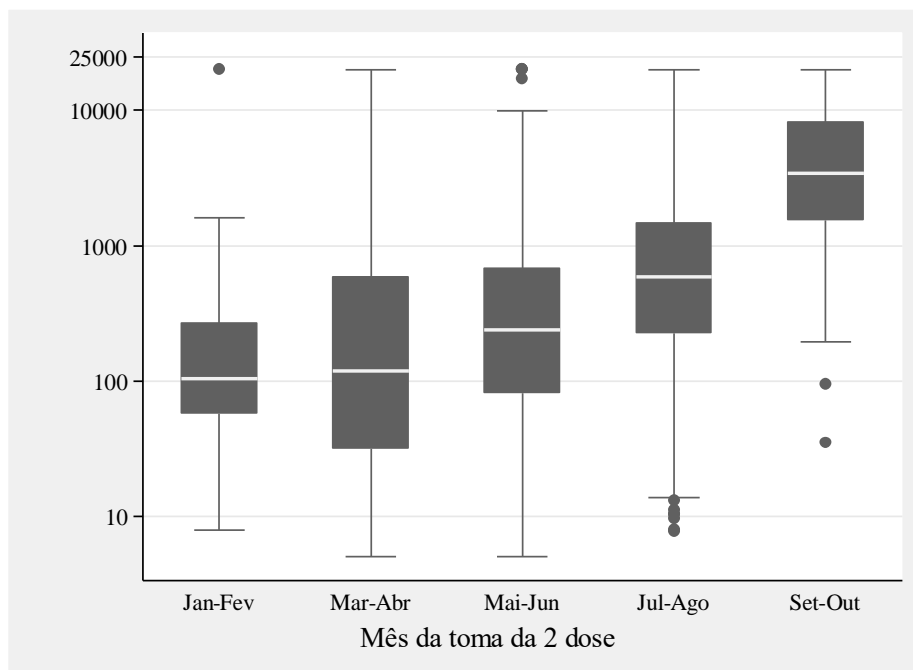


Figura 10. Distribuição do título de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 (UI/ml) no grupo de vacinados sem infecção prévia conhecida, segundo mês da toma da 2ª dose da vacina Pfizer-BioNTech na terceira fase do ISN COVID-19 (n = 726).

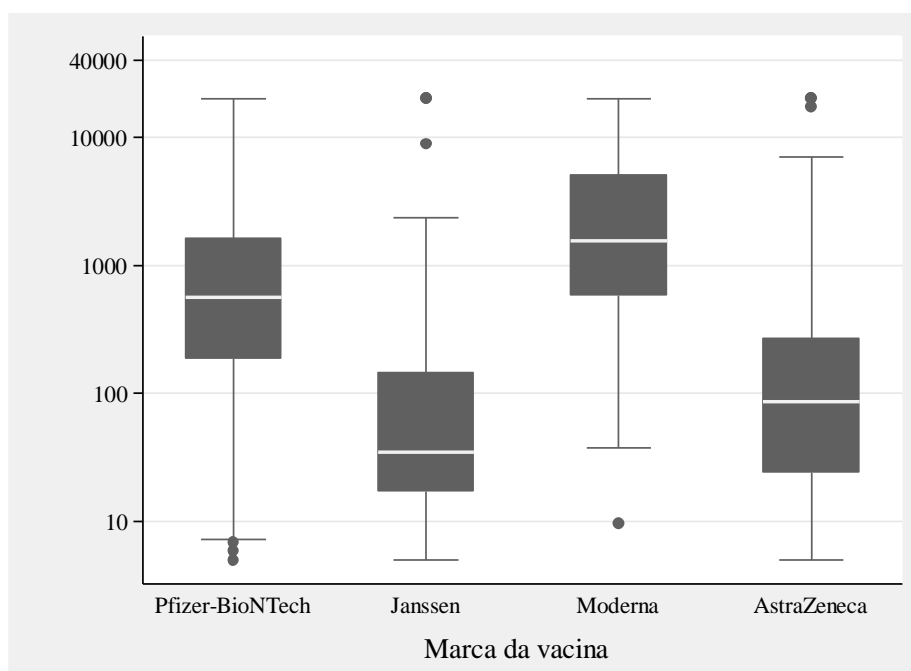


Figura 11. Distribuição dos títulos de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 (UI/ml) no grupo de vacinados sem infecção conhecida, segundo a marca da vacina na terceira fase do ISN COVID-19 (n = 606).

Quadro 12. Estimativa da mediana de nAb segundo estado vacinal, marca da vacina, data da toma da vacina e grupo etário na terceira fase do ISN COVID-19

	n	Mediana UI/ml	(IC 95)	p
Total	884	480,6	(407,2 a 561,3)	
Estado vacinal				<0,001
Não vacinado, com infecção prévia	45	151,1	(59,5 a 257,1)	
Vacinado 1 dose, sem infecção	68	36,0	(23,9 a 86,5)	
Vacinado 2 doses, sem infecção	662	482,0	(416,1 a 559,1)	
Vacinado pós-infecção	69	10.848,9	(6455,6 a 15.694,4)	
Marca da vacina				<0,001
Pfizer-BioNTech	485	559,2	(483,5 a 670,3)	
Janssen	61	35,0	(23,2 a 95,1)	
Moderna	60	1.552,6	(1.068,9 a 3.257,0)	
AstraZeneca	120	86,4	(55,8 a 133,3)	
Mês da toma da 2ª dose da vacina				<0,001
Jan – Fev	31	104,6	(60,7 a 182,5)	
Mar – Abr	59	118,2	(46,1 a 244,3)	
Mai – Jun	203	240,0	(170,5 a 297,0)	
Jul – Ago	266	289,7	(507,5 a 745,7)	
Set – Out	101	3.427,0	(2.765,4 a 4.105,5)	
Grupo etário (anos)				<0,001
16 – 19	14	1.861,5	(460,2 a 6.324,8)	
20 – 39	58	1.048,4	(570,0 a 1.773,4)	
40 – 59	95	528,9	(417,6 a 669,9)	
≥ 60	14	289,6	(146,2 a 441,5)	

n: número de indivíduos observados; IC 95 Intervalo de confiança a 95% p: valor de prova do teste Kruskal-Wallis. A negrito estão representados valores estatisticamente significativos.

5. Discussão

Na terceira fase do ISN COVID-19 (28 de setembro a 19 de novembro de 2021) a seroprevalência total estimada na população residente em Portugal com idade compreendida entre 1 e os 94 anos foi de 86,4 % (IC 95: 85,2 a 87,6 %). A maioria da população com anticorpos específicos para o SARS-CoV-2, desenvolveu esta resposta imunitária na sequência da vacinação, dado que apenas 15,5 % (IC 95% 13,7 - 16,4 %) do grupo estudado referiu uma infeção prévia conhecida por SARS-CoV-2 ou tinha IgG específica para o SARS-CoV-2 (anti-N) detetáveis (Anexo 2). Assim, as diferenças encontradas entre a terceira fase e as fases anteriores do ISN COVID-19 (primeira fase: maio – julho 2020; segunda fase: fevereiro – março 2021) são concordantes com a elevada cobertura vacinal da população portuguesa (Direção Geral da Saúde, 2021c); enquanto que as diferenças observadas entre as duas primeiras fases do ISN COVID-19 se deveram ao aumento da atividade epidémica de COVID-19 observada em Portugal após julho de 2020, em especial, entre outubro 2020 e fevereiro de 2021 (Kislaya et al., 2021; Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021b). Foram observadas seroprevalências semelhantes em todas as regiões de saúde com exceção do Algarve (80,2 %; IC 95: 76,9 a 83,2 %), o que pode refletir a menor cobertura vacinal nesta região (Direção Geral da Saúde, 2021c). No que se refere à distribuição da seroprevalência de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 por grupos etários, observa-se que o grupo etário 50-59 anos foi aquele que apresentou uma seroprevalência mais elevada (96,5 %; IC 95: 94,1 a 98,0 %), sendo também este o grupo da população adulta, que à data da realização do trabalho de campo apresentava um dos valores mais elevados de incidência acumulada de COVID-19 (Direção Geral da Saúde, 2021b), juntamente com a quase total cobertura vacinal para o SARS-CoV-2 (Direção Geral da Saúde, 2021c). Em relação à distribuição da seroprevalência por nível de escolaridade, o valor mais elevado foi observado no grupo de participantes com o ensino superior (96,0 %; IC 95: 94,3 a 97,3 %), que apresentou também uma seroprevalência pós-infeção mais baixa (6,1 %; IC 95: 4,4 a 8,4 %), resultado também encontrado num outro estudo conduzido na Suíça (Stringhini et al., 2021). Apesar de estes resultados poderem estar relacionados com a distribuição etária neste grupo, podem ser um indicador de maior adesão às medidas de saúde pública nos grupos de maior escolaridade, uma vez que já foram anteriormente descritas diferenças no risco de infeção de acordo com o nível socio-económico (Mankowski et al., 2021; Oh, Choi, & Song, 2021; Riou et al., 2021; Rostami et al., 2021). No extremo oposto, encontra-se a população infantil (1-9 anos), com uma seroprevalência total mais baixa (17,9 %, IC 95: 14,0 a 22,6 %), mas que se deve inteiramente à infeção natural, uma vez que este grupo não tinha indicação para vacinação contra a COVID-19, à data do trabalho de campo. À semelhança do que aconteceu na segunda fase do ISN COVID-19, 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), levando a uma maior dificuldade em captar estes casos nos sistemas de vigilância clássicos. Comparativamente à segunda fase do ISN COVID-19 (fevereiro – março 2021), para a qual foi estimada uma seroprevalência pós-infeção de 13,5 % (IC 95: 12,6 a 14,4 %), houve um decréscimo significativo (7,5 %; IC 95: 6,6 a 8,5 %), o que estará relacionado com a menor semi-vida das IgG (anti-

NP) (Lumley, Wei, et al., 2021; Van Elslande, Gruwier, Godderis, & Vermeersch, 2021) e seu o decaimento para valores não detetáveis no caso de infeções ocorridas durante as primeiras vagas da pandemia, resultado que já havia sido encontrado na segunda fase do ISN COVID-19, na qual foi observada uma menor seroprevalência nas pessoas que referiram ter sido infectadas há mais de 90 dias (Kislaya et al., 2021; Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021b) e que é corroborado neste estudo, pelo facto de pouco mais de um terço (38,9 %, IC 95: 33,8 a 44,3 %) das pessoas que referiram ter uma infeção prévia por SARS-CoV-2 terem sinais serológicos de infeção. Valores mais elevados de seroprevalência pós-infeção foram encontrados na Suíça e no Reino Unido, podendo estas diferenças ser devidas a uma maior intensidade da epidemia, a diferentes momentos de realização dos estudos, mas também por diferenças metodológicas (Stringhini et al., 2021; UK Health Security Agency, 2021). A redução da seroprevalência pós infeção foi encontrada em todas as regiões, à exceção da região do Algarve e da RA dos Açores, onde a quarta vaga da pandemia, ocorrida durante os meses de verão de 2021 teve uma intensidade relativa às ondas anteriores superior ao observado na maioria das regiões (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021a). Em relação aos indivíduos vacinados, estimou-se uma seroprevalência elevada (96,6 %; IC 95: 95,7 a 97,4 %), que foi, tal como esperado, mais baixa no grupo que referiu ter tomado apenas uma dose de vacina contra a COVID-19 (86,3 % IC 95: 80,7 a 90,4 %). Os títulos mais elevados foram observados em indivíduos vacinados com duas ou três doses e nos que referiram ter sido vacinados com vacinas de mRNA o que é semelhante a estudos anteriores (Kang et al., 2021; Parry et al., 2021). Isto sugere que a quantidade de anticorpos é, de facto, protetora pois as vacinas de mRNA foram também as que resultaram em valores de efetividade contra infeção e hospitalização superiores (Grannis et al., 2021; Pilishvili et al., 2021; Self et al., 2021; Sheikh, Robertson, & Taylor, 2021; Vokó et al., 2021). Observámos também um título de IgG (anti-S) mais elevado em indivíduos vacinados após infeção, quando comparado com as pessoas vacinadas e sem infeção prévia conhecida por SARS-CoV-2, o que se encontra alinhado com os resultados de estudos anteriores (Anichini et al., 2021; Manisty et al., 2021; Saadat et al., 2021; Wise, 2021). Conforme esperado, foi também observado um menor título de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 e de nAb nas pessoas vacinadas há mais tempo, assim como nos grupos etários mais velhos (Israel et al., 2021; Levin et al., 2021; Müller et al., 2021a; van Gils et al., 2021). Dado o decaimento da efetividade vacinal com o tempo, em Portugal está a ser recomendada a toma de uma terceira dose de vacina contra a COVID-19, tendo sido priorizados: profissionais de saúde, residentes e utentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI), instituições similares, Rede Nacional de Cuidados, pessoas com 80 ou mais anos de idade, pessoas entre os 50 e os 79 anos de idade, com patologias de risco acrescido e pessoas com Trissomia 21 com idade igual ou superior a 16 anos (Direção Geral da Saúde, 2021a). Os valores de IgG (anti-S) e nAb mais elevados em indivíduos vacinados com a terceira dose da vacina, corroboram a implementação desta medida na população portuguesa e estão alinhados com resultados de estudos anteriores (Eliakim-Raz et al., 2021; Munro et al., 2021). Como referido, a vacinação e a infeção induzem a produção de anticorpos neutralizantes (nAb) anti-S e anti-RBD (Wang et al., 2021; Wei et al., 2021; Wisnewski et al., 2021). A elevada prevalência de pessoas seropositivas com nAb e a forte correlação ($\rho=0,9$) entre o título de IgG (anti-S) e o título de nAb, assim como o mesmo padrão encontrado na distribuição do título de nAb e de IgG (anti-S), no que se refere ao estado vacinal, marca da vacina e tempo desde a última dose, é de extrema utilidade, uma vez que a formação de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 que

reduzem efetivamente a virulência/patogenicidade é provavelmente crucial para o desenvolvimento da imunidade da população, a qual constitui um pré-requisito para superar a pandemia de COVID-19 (Rogers et al., 2020; Zost et al., 2020). No entanto, os testes necessários para a determinação da atividade neutralizante dos anticorpos de cada indivíduo são extremamente demorados e trabalhosos, restritos a laboratórios de segurança de nível 3, difíceis de padronizar, e a sua implementação em grande escala é logisticamente impraticável (Theel et al., 2020). Neste sentido, a quantificação de IgG (anti-S) no soro torna-se o potencial indicador da imunidade protetora contra SARS-CoV-2 após infecção ou vacinação a nível populacional. Os dados obtidos nesta terceira fase do ISN COVID-19, após a vacinação de uma proporção muito significativa da população portuguesa, são concordantes com os estudos de efetividade das vacinas anti-SARS-CoV-2 (Bajema et al., 2021; de Gier et al., 2021; Liu, Qin, Liu, & Liu, 2021; Pilishvili et al., 2021; Sheikh, McMenamin, Taylor, & Robertson, 2021), com a evolução da epidemia e da campanha de vacinação em Portugal (Direção Geral da Saúde, 2021b, 2021c) e com outros estudos de seguimento de populações vacinadas realizados em Portugal (Oliveira-Silva et al., 2021), o que favorece a consistência externa dos resultados. É, no entanto necessária cautela na inferência destes resultados para a população geral, em especial, as comparações entre grupos com diferentes estados vacinais, vacinas e tempo desde a vacinação, dado que variáveis como a idade, estado vacinal, tempo desde a vacinação e tipo de vacina estão relacionadas, pelo modo como foi implementado o Plano Nacional de Vacinação contra a COVID-19. É também de referir que os dados relativos à história vacinal e antecedentes de COVID-19 foram autoreportados, podendo existir um viés de memória. Por esta razão, pretendemos validar estes resultados a partir dos dados registados nos sistemas de informação do Ministério da Saúde. Por fim, sublinhamos que embora os anticorpos específicos para o SARS-CoV-2 estejam associados a um risco reduzido de infecção subsequente (Abu-Raddad et al., 2021; Hall et al., 2021; Lumley, O'Donnell, et al., 2021), estudos futuros serão necessários para esclarecer estes aspetos, nomeadamente, no momento da emergência de uma nova variante de preocupação, pelo que nenhum teste serológico pode ser interpretado, a nível individual, como um indicador de proteção contra infecção. Não está, por isso, recomendada a sua utilização generalizada, nem a adoção de medidas de proteção individual, nomeadamente a vacinação, com base no resultados de testes de anticorpos. No entanto, a nível populacional os inquéritos sero-epidemiológicos podem ser usados para i) monitorizar, de forma aproximada, o nível de imunidade de uma população; ii) avaliar a implementação dos programas de vacinação; iii) identificar sub-populações suscetíveis que podem exigir uma revisão das medidas de saúde pública e sociais ou o direcionamento de programas de vacinação (Lai, Wang, & Hsueh, 2020), fornecendo desse modo, dados críticos para complementar o conhecimento da pandemia gerado por outros estudos e pelos sistemas de vigilância (World Health Organization, 2020). Neste sentido, apesar da elevada seroprevalência encontrada neste inquérito, a par da elevada cobertura vacinal, reiteramos a necessidade de manter a realização de inquéritos sero-epidemiológicos de base populacional ao longo do próximo ano.

6. Referências Bibliográficas

- Abu-Raddad, L. J., Chemaitelly, H., Coyle, P., Malek, J. A., Ahmed, A. A., Mohamoud, Y. A., ... Bertollini, R. (2021). SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. *EClinicalMedicine*, 35. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.100861/ATTACHMENT/6EF8F234-629B-4BF3-97A4-4374A6AF648F/MMC1.DOCX>
- Anichini, G., Terrosi, C., Gandolfo, C., Gori Savellini, G., Fabrizi, S., Miceli, G. B., & Cusi, M. G. (2021). SARS-CoV-2 Antibody Response in Persons with Past Natural Infection. *New England Journal of Medicine*, 385(1), 90–92. https://doi.org/10.1056/NEJMC2103825/SUPPL_FILE/NEJMC2103825_DISCLOSURES.PDF
- Bajema, K. L., Dahl, R. M., Evener, S. L., Prill, M. M., Rodriguez-Barradas, M. C., Marconi, V. C., ... Kambhampati, A. (2021). Comparative Effectiveness and Antibody Responses to Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines among Hospitalized Veterans — Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1–September 30, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(49), 1700–1705. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7049A2>
- Barouch, D. H., Stephenson, K. E., Sadoff, J., Yu, J., Chang, A., Gebre, M., ... Schuitemaker, H. (2021). Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS.2 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 951–953. <https://doi.org/10.1056/nejmc2108829>
- Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Dold, C., Ewer, K. J., Folegatti, P. M., Gilbride, C., ... Zizi, D. (2020). Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nature Medicine* 2020 27:2, 27(2), 279–288. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01179-4>
- Brodin, P. (2021). Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine* 2021 27:1, 27(1), 28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>
- Canaday, D. H., Carias, L., Oyebanji, O. A., Keresztesy, D., Wilk, D., Payne, M., ... King, C. L. (2021). Reduced BNT162b2 mRNA vaccine response in SARS-CoV-2-naive nursing home residents. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.19.21253920>
- Canaday, D. H., Oyebanji, O. A., Keresztesy, D., Payne, M., Wilk, D., Carias, L., ... Gravenstein, S. (2021). Significant reduction in humoral immunity among healthcare workers and nursing home residents 6 months after COVID-19 BNT162b2 mRNA vaccination. *MedRxiv*, 2021.08.15.21262067. <https://doi.org/10.1101/2021.08.15.21262067>
- Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M. R., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Benslimane, F. M., ... Abu-Raddad, L. J. (2021). Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2114114>
- Chen, X., Pan, Z., Yue, S., Yu, F., Zhang, J., Yang, Y., ... Ye, L. (2020). Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>

- de Gier, B., Andeweg, S., Joosten, R., ter Schegget, R., Smorenburg, N., van de Kasstelee, J., ... van Gageldonk-Lafeber, R. (2021). Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Eurosurveillance*, 26(31), 2100640. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640/CITE/PLAINTEXT>
- Di Germanio, C., Simmons, G., Kelly, K., Martinelli, R., Darst, O., Azimpouran, M., ... Dumont, L. J. (2021). SARS-CoV-2 antibody persistence in COVID-19 convalescent plasma donors: Dependency on assay format and applicability to serosurveillance. *Transfusion*, 61(9), 2677–2687. <https://doi.org/10.1111/TRF.16555>
- DiPiazza, A. T., Graham, B. S., & Ruckwardt, T. J. (2021). T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 211–217. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2020.10.060>
- Direção Geral da Saúde (2021a). Norma 02/2021 - Campanha de Vacinação Contra a COVID-19 - Dose de Reforço (2021). Lisboa. Retrieved from https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/10/Norma_002_2021_act_08_10_2021.pdf
- Direção Geral da Saúde. (2021b). Ponto de Situação Atual em Portugal - COVID-19. Retrieved December 14, 2021, from <https://covid19.min-saude.pt/ponto-de-situacao-atual-em-portugal/>
- Direção Geral da Saúde. (2021c). Relatório de Vacinação - COVID-19. Retrieved December 15, 2021, from <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-vacinacao/>
- Doria-Rose, N., Suthar, M. S., Makowski, M., O'Connell, S., McDermott, A. B., Flach, B., ... Kunwar, P. (2021). Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2259–2261. <https://doi.org/10.1056/nejmc2103916>
- Eliakim-Raz, N., Leibovici-Weisman, Y., Stemmer, A., Ness, A., Awwad, M., Ghantous, N., & Stemmer, S. M. (2021). Antibody Titers Before and After a Third Dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Adults Aged ≥60 Years. *JAMA*, 326(21), 2203–2204. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.19885>
- Frenck, R. W., Klein, N. P., Kitchin, N., Gurtman, A., Absalon, J., Lockhart, S., ... Gruber, W. C. (2021). Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 385(3), 239–250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107456>
- Gaebler, C., Wang, Z., Lorenzi, J. C. C., Muecksch, F., Finkin, S., Tokuyama, M., ... Nussenzweig, M. C. (2021). Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*, 591(7851), 639–644. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
- Gilbert, P. B., Montefiori, D. C., McDermott, A., Fong, Y., Benkeser, D. C., Deng, W., ... United States Government (USG)/CoVPN Biostatistics Team. (2021). Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.09.21261290>
- Goel, R. R., Apostolidis, S. A., Painter, M. M., Mathew, D., Pattekar, A., Kuthuru, O., ... Wherry, E. J. (2021). Distinct antibody and memory B cell responses in SARSCoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. *Science Immunology*, 6(58), 1–19. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>

- Goel, R. R., Painter, M. M., Apostolidis, S. A., Mathew, D., Meng, W., Rosenfeld, A. M., ... Wherry, E. J. (2021). mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229>
- Grannis, S. J., Rowley, E. A., Ong, T. C., Stenehjem, E., Klein, N. P., DeSilva, M. B., ... Thompson, M. G. (2021). Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19–Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(37), 1291–1293. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7037E2>
- 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/SUPPL_FILE/NEJMOA2026116_DISCLOSURES.PDF
- Hall, V. J., Foulkes, S., Charlett, A., Atti, A., Monk, E. J. M., Simmons, R., ... Heeney, J. L. (2021). SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *The Lancet*, 397(10283), 1459–1469. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00675-9/ATTACHMENT/7C53C157-4F99-4758-B2A2-2DE3ED444EB5/MMC2.XLSX](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00675-9/ATTACHMENT/7C53C157-4F99-4758-B2A2-2DE3ED444EB5/MMC2.XLSX)
- Hippich, M., Sifft, P., Zapardiel-Gonzalo, J., Böhmer, M. M., Lampasona, V., Bonifacio, E., & Ziegler, A.-G. (2021). A Public Health Antibody Screening Indicates a Marked Increase of SARS-CoV-2 Exposure Rate in Children during the Second Wave. *Med*. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.019>
- Hopkins, J. (2020). COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. Retrieved from <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 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)
- Instituto Nacional de Estatística. (2020). Estimativas anuais da população residente. Retrieved January 7, 2021, from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&contecto=pi&indOcorrCod=0008273&selTab=tab0
- Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge. (2021a). Covid-19: curva epidémica e parâmetros de transmissibilidade Categoria - INSA. Retrieved December 17, 2021, from <https://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atuacao/epidemiologia/covid-19-curva-epidemica-e-parametros-de-transmissibilidade/>
- Instituto Nacional de saúde Doutor Ricardo Jorge. (2021b). *Inquérito Serológico Nacional COVID-19 (2ª fase). Relatório*

de apresentação de resultados. Lisboa. Retrieved from

http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/7746/1/ISN_COVID-19_relatório_final07052021.pdf

Israel, A., Shenhar, Y., Green, I., Merzon, E., Golan-Cohen, A., Schäffer, A. A., ... Magen, E. (2021). Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv*.

<https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262111>

Jabal, K. A., Ben-Amram, H., Beirut, K., Batheesh, Y., Sussan, C., Zarka, S., & Edelstein, M. (2021). Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 26(6).

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>

Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupheal, 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>

Kang, Y. M., Minn, D., Lim, J., Lee, K.-D., Jo, D. H., Choe, K.-W., ... Kim, K. N. (2021). Comparison of Antibody Response Elicited by ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *Journal of Korean Medical Science*, 36(46).

<https://doi.org/10.3346/JKMS.2021.36.E311>

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>

Khoury, D. S., Cromer, D., Reynaldi, A., Schlub, T. E., Wheatley, A. K., Juno, J. A., ... Davenport, M. P. (2021). Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 27(7), 1205–1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

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>

Kowitdamrong, E., Puthanakit, T., Jantarabenjakul, W., Prompetchara, E., Suchartlikitwong, P., Pucharoen, O., & Hirankarn, N. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with differing severities of coronavirus disease 2019. *PLOS ONE*, 15(10), e0240502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240502>

Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines*. <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>

Lai, C. C., Wang, J. H., & Hsueh, P. R. (2020). Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *International Journal of Infectious Diseases*, 101, 314–322.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.011>

Lee, A. R. Y. Bin, Wong, S. Y., Chai, L. Y. A., Lee, S. C., Lee, M., Muthiah, M. D., ... Soon, Y. Y. (2021). Efficacy of COVID-19

vaccines in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, 2021.09.28.21264126. <https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264126>

- Levin, E. G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., ... Regev-Yochay, G. (2021). Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *The New England Journal of Medicine*, 385(24), e84. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2114583>
- Li, Y. Der, Chi, W. Y., Su, J. H., Ferrall, L., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science 2020 27:1*, 27(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/S12929-020-00695-2>
- Lisa A. Jackson, M.D., M.P.H., Evan J. Anderson, M.D., Nadine G. Rouphael, M.D., Paul C. Roberts, Ph.D., Mamodikoe Makhene, M.D., M.P.H., Rhea N. Coler, Ph.D., Michele P. McCullough, M.P.H., James D. Chappell, M.D., Ph.D., Mark R. Denison, M.D., Laura J., A. (n.d.). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report | Enhanced Reader. Retrieved from <chrome-extension://dagcmkpagjlhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Fpdf%2F10.1056%2FNEJMoa2022483%3FarticleTools%3Dtrue>
- Liu, Q., Qin, C., Liu, M., & Liu, J. (2021). Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S40249-021-00915-3/TABLES/2>
- Lombardi, A., Bozzi, G., Ungaro, R., Villa, S., Castelli, V., Mangioni, D., ... Bandera, A. (2021). Mini Review Immunological Consequences of Immunization With COVID-19 mRNA Vaccines: Preliminary Results. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.657711>
- Lumley, S. F., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., Hatch, S. B., ... Eyre, D. W. (2021). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *New England Journal of Medicine*, 384(6), 533–540. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034545/SUPPL_FILE/NEJMOA2034545_DISCLOSURES.PDF
- Lumley, S. F., Wei, J., O'Donnell, D., Stoesser, N. E., Matthews, P. C., Howarth, A., ... Eyre, D. W. (2021). The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(3), e699–e709. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB004>
- Manisty, C., Otter, A. D., Treibel, T. A., McKnight, Á., Altmann, D. M., Brooks, T., ... Moon, J. C. (2021). Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *The Lancet*, 397(10279), 1057–1058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00501-8/ATTACHMENT/A04BCE3C-B4FE-497C-B449-EF842DC30461/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8/ATTACHMENT/A04BCE3C-B4FE-497C-B449-EF842DC30461/MMC1.PDF)
- Mankowski, N., Al-Qurayshi, Z., Souza, S., Campbell, B., Beighley, A., Denson, J., ... Zifodya, J. (2021). The effect of race, socioeconomic status, and comorbidity on patients afflicted with COVID 19: A Local Perspective. *Annals of Epidemiology*, 64, 83. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEPIDEM.2021.09.013>
- Müller, L., Andréé, M., Moskorz, W., Drexler, I., Walotka, L., Grothmann, R., ... Schaal, H. (2021a). Age-dependent

Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(11), 2065–2072.
<https://doi.org/10.1093/CID/CIAB381>

Müller, L., Andréé, M., Moskorz, W., Drexler, I., Walotka, L., Grothmann, R., ... Schaal, H. (2021b). Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB381>

Munro, A. P. S., Janani, L., Cornelius, V., Aley, P. K., Babbage, G., Baxter, D., ... Appleby, K. (2021). Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 0(0).
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3/ATTACHMENT/28BC3E8F-186F-4164-93F9-79B8195CBBCE/MMC2.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3/ATTACHMENT/28BC3E8F-186F-4164-93F9-79B8195CBBCE/MMC2.PDF)

Nanduri, S., Pilishvili, T., Derado, G., Soe, M. M., Dollard, P., Wu, H., ... Schrag, S. J. (2021). Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(34), 1163–1166.
<https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7034E3>

Oh, T. K., Choi, J. W., & Song, I. A. (2021). Socioeconomic disparity and the risk of contracting COVID-19 in South Korea: an NHIS-COVID-19 database cohort study. *BMC Public Health*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12889-021-10207-Y/TABLES/4>

Oliveira-Silva, J., Reis, T., Lopes, C., Batista-Silva, R., Ribeiro, R., Marques, G., ... Antunes, I. (2021). Humoral response to the SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine: Real-world data from a large cohort of healthcare workers | Elsevier Enhanced Reader. *Vaccine*. Retrieved from
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X21016212?token=E1AA7E541CC0E0DADBF16DE43C175502DF39C2C7A467EB3DAE67DBD404A69137C10543F2645DA43F753DC1E7A56CB956&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211217134331>

Parry, H., Bruton, R., Stephens, C., Brown, K., Amirthalingam, G., Otter, A., ... Moss, P. (2021). Differential immunogenicity of BNT162b2 or ChAdOx1 vaccines after extended-interval homologous dual vaccination in older people. *Immunity and Ageing*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12979-021-00246-9/FIGURES/4>

Peluso, M., Donatelli, J., & Henrich, T. (2021). Long-term immunologic effects of SARS-CoV-2 infection: leveraging translational research methodology to address emerging questions. *Translational Research*.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.11.006>

Peluso, M. J., Takahashi, S., Hakim, J., Kelly, J. D., Torres, L., Iyer, N. S., ... Greenhouse, B. (2021). SARS-CoV-2 antibody magnitude and detectability are driven by disease severity, timing, and assay. *MedRxiv : The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2021.03.03.21251639>

Pilishvili, T., Gierke, R., Fleming-Dutra, K. E., Farrar, J. L., Mohr, N. M., Talan, D. A., ... Schrag, S. J. (2021). Effectiveness of

mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *The New England Journal of Medicine*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA2106599>

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>

Pouquet, M., Decarreux, D., Prévot-Monsacré, P., Hervé, C., Werner, A., Grosgeat, B., ... Falchi, A. (2021). Nationwide Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies among Four Groups of Primary Health-Care Workers and Their Household Contacts 6 Months after the Initiation of the COVID-19 Vaccination Campaign in France: SeroPRIM Study Protocol. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *10*(7). <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS10070911>

Pouwels, K. B., Pritchard, E., Matthews, P. C., Stoesser, N., Eyre, D. W., Vihta, K. D., ... Walker, A. S. (2021). Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nature Medicine* *2021*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7>

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>

Riou, J., Panczak, R., Althaus, C. L., Junker, C., Perisa, D., Schneider, K., ... Egger, M. (2021). Socioeconomic position and the COVID-19 care cascade from testing to mortality in Switzerland: a population-based analysis. *The Lancet Public Health*, *6*(9), e683–e691. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00160-2/ATTACHMENT/DD7E5F39-74A5-4A7A-ADD3-6869B830BA9A/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00160-2/ATTACHMENT/DD7E5F39-74A5-4A7A-ADD3-6869B830BA9A/MMC1.PDF)

Rogers, T. F., Zhao, F., Huang, D., Beutler, N., Burns, A., He, W. T., ... Burton, D. R. (2020). Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science (New York, N.Y.)*, *369*(6506), 956–963. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABC7520>

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>

Rostami, A., Sepidarkish, M., Fazlzadeh, A., Mokdad, A. H., Sattarnezhad, A., Esfandyari, S., ... Gasser, R. B. (2021). Update on SARS-CoV-2 seroprevalence: regional and worldwide. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.
<https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.09.019>

Rydzynski Moderbacher, C., Ramirez, S. I., Dan, J. M., Grifoni, A., Hastie, K. M., Weiskopf, D., ... Crotty, S. (2020). Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*, *183*(4), 996–1012.e19. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.09.038>

- Saadat, S., Rikhtegaran Tehrani, Z., Logue, J., Newman, M., Frieman, M. B., Harris, A. D., & Sajadi, M. M. (2021). Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA*, *325*(14), 1467–1469. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.3341>
- Sadoff, J., Le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., ... Schuitemaker, H. (2021). Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, *384*(19), 1824–1835. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2034201/SUPPL_FILE/NEJMOA2034201_DATA-SHARING.PDF
- Self, W. H., Tenforde, M. W., Rhoads, J. P., Gaglani, M., Ginde, A. A., Douin, D. J., ... Arter, O. G. (2021). Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *70*(38), 1337–1343. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7038E1>
- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., & Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, *397*(10293), 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1/ATTACHMENT/77E67679-20A6-4B3A-B31A-DB146DCD4E28/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1/ATTACHMENT/77E67679-20A6-4B3A-B31A-DB146DCD4E28/MMC1.PDF)
- Sheikh, A., Robertson, C., & Taylor, B. (2021). BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine Effectiveness against Death from the Delta Variant. *New England Journal of Medicine*, *385*(23), 2195–2197. https://doi.org/10.1056/NEJMC2113864/SUPPL_FILE/NEJMC2113864_DISCLOSURES.PDF
- Shrotri, M., Navaratnam, A. M. D., Nguyen, V., Byrne, T., Geismar, C., Fragaszy, E., ... Aldridge, R. W. (2021). Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *The Lancet*, *398*(10298), 385–387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1/ATTACHMENT/2D6B0F30-0DBC-4D92-857F-676DE82A95C5/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1/ATTACHMENT/2D6B0F30-0DBC-4D92-857F-676DE82A95C5/MMC1.PDF)
- Singh, C., Naik, B. N., Pandey, S., Biswas, B., Pati, B. K., Verma, M., & Singh, P. K. (2021). Effectiveness of COVID-19 vaccine in preventing infection and disease severity: A case-control study from an Eastern State of India. *Epidemiology and Infection*, *149*. <https://doi.org/10.1017/S0950268821002247>
- StataCorp. (2017). *Stata Statistical Software: Release 15*. College Station, TX: StataCorp LP.
- Stringhini, S., Zaballa, M.-E., Pullen, N., Perez-Saez, J., de Mestral, C., Jutta Loizeau, A., ... Idris, G. (2021). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies 6 months into the vaccination campaign in. *EuroSurveillance*, *26*(43). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.43.2100830>
- Tartof, S. Y., Slezak, J. M., Fischer, H., Hong, V., Ackerson, B. K., Ranasinghe, O. N., ... McLaughlin, J. M. (2021). Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, *398*(10309), 1407–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- 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->

- Theel, E. S., Slev, P., Wheeler, S., Couturier, M. R., Wong, S. J., & Kadkhoda, K. (2020). The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? *Journal of Clinical Microbiology*, *58*(8). <https://doi.org/10.1128/JCM.00797-20>
- Turner, J. S., O'Halloran, J. A., Kalaidina, E., Kim, W., Schmitz, A. J., Zhou, J. Q., ... Ellebedy, A. H. (2021). SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*, *596*(7870), 109–113. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03738-2>
- UK Health Security Agency. (2021). COVID-19 vaccine weekly surveillance reports (weeks 39 to 50) - GOV.UK. Retrieved December 20, 2021, from <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports>
- Van Elslande, J., Gruwier, L., Godderis, L., & Vermeersch, P. (2021). Estimated Half-Life of SARS-CoV-2 Anti-Spike Antibodies More Than Double the Half-Life of Anti-nucleocapsid Antibodies in Healthcare Workers. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(12), 2366–2368. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB219>
- van Gils, M. J., Ayesha Lavell, A. H., van der Straten, K., Appelman, B., Bontjer, I., Poniman, M., ... Joost Wiersinga, W. (2021). Four SARS-CoV-2 vaccines induce quantitatively different antibody responses against SARS-CoV-2 variants. *MedRxiv*, 2021.09.27.21264163. <https://doi.org/10.1101/2021.09.27.21264163>
- Vokó, Z., Kiss, Z., Surján, G., Surján, O., Barcza, Z., Pályi, B., ... Kásler, M. (2021). Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary - The HUN-VE study. *Clinical Microbiology and Infection*, *0*(0). <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.11.011/ATTACHMENT/11D11395-09C8-4CA4-82B4-1476D35AFDF4/MMC2.DOCX>
- Wall, E. C., Wu, M., Harvey, R., Kelly, G., Warchal, S., Sawyer, C., ... Bauer, D. L. (2021). Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*, *397*(10292), 2331–2333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3/ATTACHMENT/A0256977-3527-44FD-B835-3BD1E8E52713/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3/ATTACHMENT/A0256977-3527-44FD-B835-3BD1E8E52713/MMC1.PDF)
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, *383*(25), 2439–2450. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027906>
- Wang, Z., Schmidt, F., Weisblum, Y., Muecksch, F., Barnes, C. O., Finkin, S., ... Nussenzweig, M. C. (2021). mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature* *2021* *592*:7855, *592*(7855), 616–622. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03324-6>
- Wei, J., Matthews, P. C., Stoesser, N., Maddox, T., Lorenzi, L., Studley, R., ... Cunningham, C. (2021). Anti-spike antibody response to natural SARS-CoV-2 infection in the general population. *Nature Communications* *2021* *12*:1, *12*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26479-2>
- Wise, J. (2021). Covid-19: People who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *BMJ*, *372*, n308. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N308>

- Wisniewski, A. V., Luna, J. C., & Redlich, C. A. (2021). Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines. *PLOS ONE*, 16(6), e0249499. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0249499>
- 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>
- Woodruff, R. S. (1952). Confidence Intervals for Medians and Other Position Measures. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 635–646. <https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483443>
- World Health Organization. (2020). Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. Retrieved December 15, 2021, from <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.8>
- Zost, S. J., Gilchuk, P., Brett Case, J., Binshtein, E., Chen, R. E., Nkolola, J. P., ... Bursky, J. M. (2020). Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*, 584, 443. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>

7. Anexos

Anexo 1. Questionário

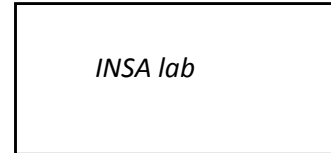


44450

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:

INSA lab

- Foi-me disponibilizada a informação geral sobre a finalidade, etapas, riscos e benefícios a obter através deste estudo;
- 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;
- 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) e que será usado para determinar a presença de anticorpos contra o novo coronavírus, e na resposta a um breve questionário de saúde;
- No momento da colheita da amostra de sangue é atribuído um código aos meus dados, assegurando que os investigadores que realizam o processamento estatístico da informação não conhecem a minha identidade. A chave deste código, que será usada no processamento laboratorial da amostra, e na comunicação do resultado individual da análise, caso o pretenda, será armazenada de forma independente da restante base de dados e terá acesso restrito e controlado. Os dados e amostras recolhidas serão guardados sem a minha identificação nas instalações seguras do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge;
- Caso pretenda conhecer os resultados da análise laboratorial realizada (presença de anticorpos contra o novo Coronavírus), conforme declarado abaixo, estes deverão ser-me comunicados pelo laboratório onde realizei a colheita da amostra de sangue no prazo de 45 dias;
- Poderei, a todo o tempo, recusar a participação neste estudo, sem consequências negativas para mim;
- 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;
- Autorizo que os dados e amostra recolhida sejam utilizados em estudos futuros relacionados com a infeção pelo novo Coronavírus e outros vírus respiratórios, sempre sem a minha identificação;
- Caso subsista alguma dúvida, poderei esclarecê-la através do endereço de email: isn.covid19@insa.min-saude.pt.

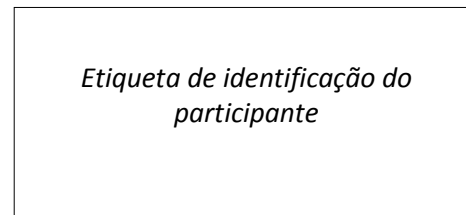
Assim, tendo como pressuposto as minhas declarações, declaro a minha aceitação na participação no estudo **Inquérito Serológico Nacional à COVID-19 em Portugal**

Adicionalmente:

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

Data / /

Número Nacional de Utente



Nome do participante: _____

Assinatura do participante¹: _____

Assinatura do representante legal¹: _____

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

Nome do profissional de saúde: _____

Assinatura do profissional de saúde: _____

¹ Para os participantes entre os 12 e os 15 anos de idade, a obtenção do seu assentimento por escrito deverá ser considerada sempre que o investigador lhe reconheça maturidade ética para o efeito. O consentimento deve ser dado pelo responsável legal. Os participantes entre os 16 e 18 anos de idade podem dar o seu consentimento informado por escrito.



44450

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



44450

Código de identificação SeroEPI - - **Antecedentes - doenças crónicas e tratamentos****9. Tem alguma destas doenças crónicas?**Diabetes Sim Não Não sabeDoença cardiovascular Sim Não Não sabe
(exclui hipertensão)Hipertensão (tensão arterial alta) Sim Não Não sabeDoença hematológica Sim Não Não sabe
(doença do sangue)Doença pulmonar crónica Sim Não Não sabe
(exclui asma)Asma Sim Não Não sabeDoença auto-imune Sim Não Não sabe
(ex. artrite reumatóide, lupus)Obesidade (IMC \geq 30) Sim Não Não sabeDoença hepática crónica Sim Não Não sabe
(doença do fígado crónica)Cancro (nos últimos 5 anos) Sim Não Não sabeImunodeficiência Sim Não Não sabe
(primária ou adquirida)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**Antecedentes COVID-19**11. Teve contacto com algum caso suspeito ou confirmado de COVID-19? Sim Não Não sabe12. Se respondeu *Sim*, indique a data do último contacto / /
(se não se recorda, indique uma data aproximada ou apenas o mês e o ano)
(dd / mm / aaaa)13. Fez algum teste (zaragatoa) para diagnóstico de COVID-19? Sim Não Não sabe14. Se respondeu *Sim*, algum dos testes foi positivo? Sim Não Não sabe15. Se respondeu *Sim*, indique a data do primeiro teste positivo / /
(se não se recorda, indique uma data aproximada ou apenas o mês e o ano)
(dd / mm / aaaa)16. Se respondeu *Sim*, indique se foi internado com COVID-19 na altura em que teve o teste positivo? Sim Não Não sabe17. Se esteve internado, indique a data desse internamento / /
(se não se recorda, indique uma data aproximada ou apenas o mês e o ano)
(dd / mm / aaaa)



44450

Código de identificação SeroEPI - -

Queixas

18. Nos últimos 6 meses teve alguma destas queixas? 19. Alguma das queixas que referiu aconteceu nos 3 dias após a toma da vacina contra COVID-19 ?

Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) Sim Não Sim Não Não sabeArrepios Sim Não Fadiga (cansaço) Sim Não Dor nos músculos Sim Não Dor de garganta Sim Não Tosse Sim Não Dor de cabeça Sim Não Dificuldade respiratória
(falta de ar) Sim Não Enjoos ou vômitos Sim Não Diarreia Sim Não Perda de cheiro Sim Não Perda de paladar Sim Não

Vacinação Gripe

20. Foi vacinado com a vacina da gripe entre outubro de 2020 e janeiro de 2021 (outono-inverno passado)?

 Sim Não Não sabe

21. Foi vacinado com a vacina da gripe desde 15 de setembro de 2021?

 Sim Não Não sabe22. Se respondeu *Sim*, indique a data da toma da vacina antigripal

(se não se recorda, indique uma data aproximada ou apenas o mês e o ano)

 / /

Vacinação COVID-19

23. Foi vacinado contra COVID-19? Sim Não Não sabe24. Se respondeu *Sim*, indique o número de doses que já tomou, a data da toma e a marca da vacina:Número de doses que já tomou:

Primeira dose:

 / /

(dd / mm / aaaa)

Segunda dose:

 / /

(dd / mm / aaaa)

Terceira dose:

 / /

(dd / mm / aaaa)

(se não se recorda, indique uma data aproximada ou apenas o mês e o ano)

 Pfizer-BioNTech Pfizer-BioNTech Pfizer-BioNTech Moderna Moderna Moderna Jansen Jansen Jansen AstraZeneca AstraZeneca AstraZeneca Outra Outra Outra

Anexo 2. Proporção de indivíduos com IgG específica para SARS-CoV-2 (anti-N) detectável, ou com infeção prévia conhecida

Quadro 1A. Estimativa da proporção de indivíduos com IgG (anti-N) específica para SARS-CoV-2 detectável, ou com infeção prévia auto-reportada, segundo características sociodemográficas e antecedentes de COVID-19 na terceira fase do ISN COVID-19.

	IgG (anti-N) ou infeção prévia auto-reportada % (IC 95)*	p
Total	15,0 (13,7 - 16,4)	-
Sexo		
Masculino	14,7 (12,9 - 16,9)	0,72
Feminino	15,2 (13,5 - 17,1)	
Grupo etário (anos)		
1 – 9	18,9 (14,9 - 23,7)	<0,001
10 – 19	16,4 (12,9 - 20,5)	
20 – 29	18,8 (14,9 - 23,3)	
30 – 39	19,2 (15,4 - 23,9)	
40 – 49	15,8 (12,2 - 20,1)	
50 – 59	15,2 (11,8 - 19,4)	
60 – 69	11,9 (8,8 - 15,8)	
≥ 70	8,3 (6,1 - 11,3)	
Região		
Norte	16,6 (14,2 - 19,3)	0,001
Centro	13,7 (11,2 - 16,6)	
Lisboa e Vale do Tejo	16,1 (13,7 - 18,8)	
Alentejo	9,2 (7,2 - 11,9)	
Algarve	12,9 (10,4 - 15,9)	
Madeira	6,0 (3,9 - 9,1)	
Açores	8,3 (6,2 - 11)	
Doenças crónicas		
0 – 1	15,8 (14,3 - 17,5)	0,12
≥ 2	12,9 (10,1 - 16,4)	
Nível de escolaridade**		
Nenhum/1º ciclo do ensino básico	13,8 (11,7 - 16,2)	0,66
2º ou 3º ciclo do ensino básico	15,3 (12,7 - 18,3)	
Ensino secundário	15,7 (12,9 - 18,9)	
Ensino superior	15,9 (13,2 - 19,0)	
Situação perante o trabalho**		
Outra situação	9,8 (7,9 - 12,0)	<0,001
Empregado	17,3 (15,4 - 19,5)	
Contacto com caso COVID-19		
Desconhece	13,8 (9,5 - 19,6)	<0,001
Sem contacto conhecido	6,6 (5,5 - 7,9)	
Com contacto conhecido	35,2 (31,8 - 38,6)	
Infeção prévia por SARS-CoV-2		
Sem infeção conhecida	3,2 (2,6 - 3,9)	<0,001
Com infeção conhecida	100,0 (0,0 - 0,0)	
Sintomatologia anterior ***		
Assintomático	12 (10,2 - 13,9)	<0,001
Paucissintomático	13,6 (11,4 - 16,2)	
Sintomático	22,6 (19,6 - 25,9)	

*Percentagem ponderada para a distribuição da população residente em Portugal em 2020 por região, sexo e grupo etário; 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.

