



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANTICORPOS NEUTRALIZANTES CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2 NO
SANGUE E LEITE HUMANO DE LACTANTES PREVIAMENTE VACINADAS**

Ianne Stéfani Angelim Vieira

**Rio de Janeiro
2023**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANTICORPOS NEUTRALIZANTES CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2 NO
SANGUE E LEITE HUMANO DE LACTANTES PREVIAMENTE VACINADAS**

Ianne Stéfani Angelim Vieira

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz), como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Dra. Daniele Marano

Coorientadora: Me. Marina Machado Vilarim de Castro

**Rio de Janeiro
2023**

CIP - Catalogação na Publicação

Vieira, Ianne Stéfani Angelim.

Anticorpos neutralizantes contra o vírus SARS-CoV-2 no sangue e leite humano de lactantes previamente vacinadas / Ianne Stéfani Angelim Vieira. - Rio de Janeiro, 2023.

72 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2023.

Orientadora: Daniele Marano.

Co-orientadora: Marina Machado Vilarim de Castro.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. COVID-19. 2. Leite humano. 3. Vacina. 4. Anticorpos. I. Título.

*“O que vale na vida não é o
ponto de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que
colher”.*

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus, meu criador e
Senhor do meu destino.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, ele que é o senhor e salvador da minha vida, por me dar muito mais do que eu preciso e por me abençoar muito mais do que eu mereço. A ti toda honra e toda glória.

Ao meu esposo Wellington de Sousa agradeço por ser o meu porto seguro, obrigada pelo companheirismo e amor desde que nos conhecemos. Deus me permita dividir toda essa vida com você, tens o meu amor.

A minha mãe Simone Lopes, meu maior exemplo de mulher guerreira e sábia. Com você aprendi tudo que sou, nesta terra és o meu maior amor. Ao meu irmão Yan e minha cunhada Camila por sempre estarem ao meu lado e por terem me feito tia da criança mais amável e doce que chamamos de Téo. As minhas tias Girlene e Francisca Geane, agradeço por me amarem como filha e sempre vibrarem cada conquista minha, saibam que essa vitória também é de vocês.

À minha orientadora Doutora Daniele Marano, agradeço pelos ensinamentos, apoio e amizade. Obrigado por me conduzir de forma extraordinária nessa caminhada, sendo sempre tão acolhedora e dedicada. Minha eterna admiração.

À minha coorientadora Mestre Marina Vilarim pela parceria e orientação, sempre disposta a compartilhar seus conhecimentos.

Aos professores do Mestrado por todo conhecimento compartilhado e incentivo, foi surpreendente aprender com cada um, em especial aos coordenadores Doutora Ivya Maksud e Doutor Luiz Teixeira que sempre se mostraram disponíveis e gentis.

Ao Professor Doutor Cristiano Boccolini e as Professoras Doutoras Yasmin Notarbartolo e Danielle Silva que na qualificação do projeto de pesquisa contribuíram e enriqueceram esse trabalho.

Aos colegas de turma do mestrado acadêmico, em especial a minha amiga Fernanda Mazzoli pela parceria maravilhosa, obrigada por toda troca e amizade, você sem dúvidas foi extremamente importante para o meu crescimento.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOG	Colégio Americano de Obstétricas e Ginecologistas
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
LDL	Proteína de Baixa Densidade
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mRNA	RNA Mensageiro
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RN	Recém-nascido
SMFM	Sociedade de Medicina Materno-Fetal
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Parecer de dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa	72
----------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma do processo de seleção dos artigos	34
-----------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características dos estudos selecionados sobre o efeito das vacinas no quantitativo de anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes imunizadas contra SARS-CoV-2	46
Tabela 2.	Características das tecnologias empregadas, anticorpos avaliados e principais resultados encontrados	49
Tabela 3.	Avaliação de qualidade da Escala Newcastle-Ottawa (NOS) dos estudos incluídos na revisão sistemática	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Construção e aplicação da estratégia de busca sistematizada	35
-----------	---	----

RESUMO

Introdução: Alguns estudos verificaram que a vacinação contra o coronavírus SARS-COV-2 induz resposta efetiva de titulação de anticorpos neutralizantes no sangue e leite materno. No entanto, a maioria dos artigos publicados considerou a transferência de imunidade mãe-feto em mulheres recuperadas da COVID-19 e não vacinadas e/ou analisaram leite e/ou sangue isoladamente. **Objetivo:** Comparar o quantitativo de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue das lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas. **Métodos:** Revisão sistemática nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed, Embase, Web of Science e Scopus de acordo com as diretrizes do PRISMA e registrada no PROSPERO sob o nº CRD42021287554. Foram elegíveis estudos de coorte, caso-controle e transversal que avaliaram a presença de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue de lactantes vacinadas e que tiveram como grupo controle lactantes não vacinadas. Por sua vez, foram excluídos relatos de casos, revisão sistemática com ou sem meta-análise, artigos que analisaram os anticorpos em mulheres infectadas ou não lactantes, e ainda aqueles que não trouxeram nos seus resultados os dados de comparação entre os grupos que receberam ou não a vacina. Foi avaliado o risco de vies de todos os artigos incluídos através da ferramenta de avaliação Newcastle-Ottawa Scale. **Resultados:** As buscas nas bases de dados identificaram 233 registros. Após a remoção de 128 que estavam duplicados, foram lidos os títulos e resumos de 105 e excluídos 94 destes. Com a leitura na íntegra de 11 artigos, 4 estudos de coorte foram considerados elegíveis e, incluídos nesta revisão sistemática. Os resultados destes estudos apontaram que, após a vacinação com os imunizantes Pfizer-BioNTech e Moderna, as lactantes apresentaram níveis elevados de anticorpos neutralizantes IgG e IgA anti-SARS-CoV-2 tanto no sangue quanto no leite materno, sendo o nível sanguíneo consideravelmente maior. **Conclusão:** Como ainda não existem vacinas disponíveis para uso em menores de seis meses e as lactantes vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 apresentam maior expressão de anticorpos em relação àquelas não vacinadas, é provável que, além da proteção materna contra COVID-19, a imunização também forneça imunidade neonatal através da amamentação.

Palavras-chave: COVID-19; Leite humano; Vacina; Anticorpos.

ABSTRACT

Introduction: Some studies have found that vaccination against the SARS-COV-2 coronavirus induces an effective titration response of neutralizing antibodies in blood and breast milk. However, most published articles considered the transfer of mother-fetus immunity in women recovered from COVID-19 and not vaccinated and/or analyzed milk and/or blood alone. **Objective:** To compare the amount of neutralizing antibodies in the milk and blood of vaccinated infants for SARS-CoV-2. **Methods:** Systematic review in the Virtual Health Library, Pubmed, Embase, Web of Science and Scopus databases in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO under number CRD42021287554. Cohort, case-control and cross-sectional studies that evaluated the presence of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in the milk and blood of vaccinated infants and that had unvaccinated infants as a control group were eligible. In turn, case reports, systematic review with or without meta-analysis, articles that analyzed antibodies in infected or non-lactating women, and even those that did not bring in their results data for comparison between the groups that received or not the vaccine. The risk of bias of all included articles was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale assessment tool. **Results:** Database searches identified 233 records. After removing 128 that were duplicates, the titles and abstracts of 105 were read and 94 were excluded. With the full reading of 11 articles, 4 cohort studies were considered eligible and included in this systematic review. The results of these studies showed that, after vaccination with the immunizers Pfizer-BioNTech and Moderna, the nursing mothers had high levels of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgA neutralizing antibodies both in the blood and in breast milk, with the blood level considerably bigger. **Conclusion:** As there are still no vaccines available for use in infants under six months of age and lactating women vaccinated against the SARS-CoV-2 virus have a higher expression of antibodies compared to those not vaccinated, it is likely that, in addition to maternal protection against COVID-19, immunization also provides neonatal immunity through breastfeeding.

Key-words: COVID-19; Human milk; Vaccine; Antibodies.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
JUSTIFICATIVA	19
OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo geral	21
3.2 Objetivos específicos	21
REFERENCIAL TEÓRICO	22
4.1 COVID-19	22
4.1.1 Dados epidemiológicos	24
4.1.2 Vacinas	25
4.2 Leite humano	27
4.3 Função e tipos de anticorpos	29
4.3.1 Anticorpos produzidos após vacinação contra SARS-CoV-2 e presentes no leite e/ou sangue de lactantes	32
MÉTODOS.....	36
5.1 Tipo de estudo.....	36
5.2 Pergunta da busca bibliográfica	37
5.3 Critérios de elegibilidade dos estudos	37
5.4 Fontes de informação e estratégias de busca sistematizada	37
5.5 Extração dos dados	40
5.6 Análise do risco de viés	40
RESULTADOS	41
6.1 Artigo: Anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes vacinadas para SARS-CoV-2: uma revisão sistemática.....	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
REFERÊNCIAS.....	64

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2 que pode ocasionar sequelas e mortes. A sintomatologia mais comum inclui febre, tosse, mialgia, cefaleia e diarreia¹.

Segundo dados do governo chinês, a primeira infecção dessa doença ocorreu no dia 17 de novembro de 2019 em uma mulher de 55 anos². Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) no mês de dezembro de 2019 havia duas pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 na Europa. Nos Estados Unidos, a primeira infecção foi registrada no mês de janeiro de 2020³.

No território brasileiro, o primeiro caso de contaminação pelo coronavírus foi notificado no final de fevereiro de 2020. Desde então, o Brasil confirmou 37.601.257 casos e 702.907 mortes em decorrência da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, segundo dados do Ministério da Saúde (MS) de 31 de maio de 2023⁴.

Ao longo da pandemia, foram desenvolvidas vacinas de diferentes tecnologias com o objetivo de combater o vírus SARS-CoV-2. Os primeiros imunizantes disponíveis nos Estados Unidos foram as vacinas de RNA mensageiro (mRNA) (Pfizer-BioNTech e Moderna). Outra vacina de mRNA está disponível na Europa (CureVac). Outras vacinas (Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V e CanSino) foram desenvolvidas usando vetores de adenovírus humanos e primatas. Já as vacinas da Bharat Biotech, Sinopharm e Sinovac (CoronaVac) utilizaram como tecnologia o vírus SARS-CoV-2 inteiro inativado⁵.

No Brasil, o primeiro lote de vacinas chegou em novembro de 2020. As primeiras 120 mil doses da CoronaVac chegaram ao estado de São Paulo e foram armazenadas sob responsabilidade do Instituto Butantan, onde permaneceram até

receber aprovação para uso, em 17 de janeiro de 2021, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁶.

Ainda no mês de janeiro de 2021 foi iniciada a Campanha Nacional de Vacinação contra a COVID-19 com quantitativo limitado de doses. Em virtude do cenário de indisponibilidade imediata de vacinas para toda população brasileira em etapa única, se fez necessário definir e escalonar os grupos prioritários seguindo os critérios de riscos de agravamento e óbito pela doença; necessidade da manutenção do funcionamento dos serviços essenciais e vacinação de grupos com elevado grau de vulnerabilidade social⁷.

Assim sendo, inicialmente os grupos elegíveis para vacinação foram pessoas com 60 anos ou mais, deficientes institucionalizados, povos indígenas, trabalhadores de saúde, povos e comunidades tradicionais ribeirinhas e quilombolas, trabalhadores portuários, pessoas com comorbidades, gestantes e puérperas com comorbidades, forças de segurança, salvamento e forças armadas - restrita aos profissionais envolvidos nas ações de combate à COVID-19 e trabalhadores de transporte aéreo. Com o avanço da chegada dos imunizantes, a vacinação abrangeu gradativamente a população geral em maio de 2021⁷.

Em relação às gestantes, na fase inicial da pandemia ainda não existiam informações suficientes para esclarecer se esse grupo tinha risco aumentado de complicações graves devido à COVID-19⁸. Diante disso, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) realizou um estudo com aproximadamente 400.000 mulheres infectadas e sintomáticas para COVID-19 com idade entre 15 e 44 anos. Foi observado que as gestantes foram mais propensas a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea e óbito em relação às mulheres não grávidas em período reprodutivo⁹. É importante

destacar que além dessas repercussões negativas da COVID-19 na saúde da gestante, essa doença ainda pode ocasionar desfechos negativos neonatais como natimortos, morte neonatal, prematuridade, admissão em uma unidade neonatal e encefalopatia neonatal¹⁰.

É importante destacar que no desenvolvimento de novos medicamentos e vacinas, costumeiramente as gestantes são excluídas dos ensaios clínicos, o que também ocorreu no desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19⁸. No entanto, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e a Sociedade de Medicina Materno-Fetal (SMFM) aconselharam que todas as grávidas, puérperas e lactantes fossem vacinadas contra a COVID-19¹¹, pois resultados de inúmeros estudos, a exemplo de Prabhu et al. (2021)¹², Beharier et al. (2021)¹³ e Rottenstreich et al. (2021)¹⁴, revelaram que a vacina é segura e eficaz quando administrada durante a gravidez.

A aplicação da vacina funciona como antígenos que interagem com o sistema imune responsável pela defesa do organismo¹⁵ e proporciona a produção de anticorpos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) capazes de detectar, reconhecer e eliminar um antígeno¹⁶. Os anticorpos podem ser encontrados em diversos fluidos corporais como saliva, fluido gastrointestinal, sangue ou leite materno^{17,18}.

Diante dessa possibilidade, alguns estudos buscaram analisar os anticorpos no leite e no sangue de mulheres que foram vacinadas contra COVID-19, com objetivo de verificar se a vacinação acarreta níveis de anticorpos anti-SARS-CoV-2 detectáveis nas amostras de sangue e leite materno^{19,20}.

No entanto, apesar de alguns estudos terem analisado a liberação de anticorpos SARS-CoV-2 no sangue e no leite humano após vacinação prévia contra a COVID-19, ainda são escassos os estudos que abordam esse tema, especialmente no Brasil. Portanto, este estudo tem como objetivo comparar o quantitativo de anticorpos

neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue de lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas.

2. JUSTIFICATIVA

O leite humano é considerado a principal fonte de imunidade passiva e ativa para recém-nascidos e lactentes, pois contém uma grande variedade de fatores bioativos, incluindo anticorpos²¹.

A OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida e a continuação da amamentação combinada com alimentação complementar por dois anos ou mais²². Na pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, a OMS recomendou que as mães com suspeita ou confirmação de COVID-19 continuem a amamentar, uma vez que os benefícios da amamentação para mães e recém-nascidos superam significativamente o risco de transmissão de COVID-19 para os recém-nascidos²³.

Apesar de a descoberta de partículas virais no leite humano, a amamentação não foi associada à infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que a transmissão viral pelo leite humano, se houver, é bastante rara²⁴. Portanto, como as lactantes com COVID-19 raramente infectam seus recém-nascidos, foi sugerido um possível papel protetor do leite humano no contexto da doença do COVID-19²⁵.

Até o momento, alguns estudos relataram anticorpos anti-SARS-CoV-2 presentes no leite de mulheres lactantes que foram infectadas com SARS-CoV-2^{26,27} ou que receberam vacinas contra a COVID-19^{19,20}. No entanto, as evidências sobre o quantitativo de anticorpos contra SARS-CoV-2 no leite humano e sangue ainda são limitadas, sobretudo no Brasil

Nesse sentido, como nenhuma vacina contra o vírus SARS-CoV-2 foi aprovada para uso em menores de 6 meses no Brasil, uma alternativa para proteção dos recém-nascidos pode ser a obtenção de imunidade contra o vírus por meio da transferência de anticorpos através do leite materno de mães previamente infectadas e/ou vacinadas. Diante disso, os resultados desse estudo poderão contribuir para a compreensão do leite

materno como possível fonte de proteção imunológica para lactentes contra o vírus SARS-CoV-2.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar o quantitativo de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue das lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Verificar os tipos de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 presentes no leite materno e no sangue das lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas.

3.2.2 Verificar o quantitativo de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite materno e no sangue das lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas.

3.2.3 Sintetizar e discutir os principais resultados encontrados pelos estudos que buscaram detectar anticorpos contra COVID-19 no leite e sangue de lactantes vacinadas.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 COVID-19

Conforme informações da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 31 de dezembro de 2019, a OMS recebeu um alerta sobre a presença de vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Em 7 de janeiro houve a confirmação de que havia sido identificado um novo tipo de coronavírus denominado SARS-CoV-2²⁸.

No dia 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o surto do novo coronavírus uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Posteriormente, em 11 de março de 2020, a doença foi caracterizada pela OMS como uma pandemia dado que a COVID-19 detinha distribuição geográfica em nível mundial²⁸.

A COVID-19 é uma doença infecciosa proveniente da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo vírus SARS-CoV-2. Essa doença é transmitida por meio de gotículas respiratórias e aerossóis, principalmente produzidas por pessoas sintomáticas ou indivíduos infectados assintomáticos²⁹.

A principal sintomatologia clínica da COVID-19 em pacientes adultos inclui febre, tosse, mialgia ou fadiga, expectoração e dispneia. Em menor escala, os sintomas de cefaleia ou tontura, diarreia, náuseas e vômitos também são relatados por pacientes confirmados com a doença. Nos exames laboratoriais desses pacientes, os resultados comumente mostram linfocitopenia, aumento da proteína C reativa, aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e leucocitopenia. Nos adultos, a letalidade foi associada principalmente a uma ou mais das seguintes condições: idade avançada (> 60 anos), câncer, doenças subjacentes (obesidade, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*) ou infecções graves³⁰.

Em crianças, os sintomas da COVID-19 ocorrem de forma inespecífica ou disfarçada por outras doenças. Inicialmente, os sintomas nas crianças não costumam incluir estado febril ou tosse, no entanto, foi possível observar que algumas delas apresentam sintomas do trato digestivo (vômitos, diarreia e dor abdominal), do sistema nervoso (convulsão) e do respiratório (falta de ar). Diferentemente da sintomatologia da COVID-19 nos adultos, em geral, as crianças demonstram sintomas leves ou são assintomáticas. Apesar dos casos graves serem mais observados nos adultos, crianças infectadas com o vírus SARS-CoV-2 podem evoluir para o óbito quando há a presença de doenças pré-existentes³¹.

Os sintomas clínicos nas gestantes são semelhantes aos encontrados na população adulta (febre, tosse, dispneia e cansaço). No entanto, a maioria das grávidas infectadas pelo SARS-CoV-2 tiveram partos prematuros devido ao comprometimento do pulmão, e ainda, em razão desse agravamento, foram mais propensas à internação na UTI, oxigenação por membrana extracorpórea e óbito. Os principais desfechos perinatais negativos advindos de mulheres infectadas pela COVID-19 incluem natimortos, morte neonatal, prematuridade, admissão em uma unidade neonatal e encefalopatia neonatal¹⁰.

Nessas circunstâncias, é prioritário que sejam tomadas atitudes preventivas para combater o vírus SARS-CoV-2, visto que os cuidados hospitalares não são suficientes para atender a demanda, nem garantem a cura ou melhora da pessoa infectada. Portanto, inicialmente, foram recomendadas como medidas preventivas o uso obrigatório de máscaras, lavar regularmente as mãos, usar álcool em gel, distanciamento social e evitar aglomerações³².

4.1.1 Dados epidemiológicos

Conforme dados da Universidade Johns Hopkins, em dezembro de 2020 já haviam sido confirmados 80.351.598 casos de COVID-19 no mundo e 1.757.657 mortos. Em dezembro de 2021, o número de infectados já chegava a 265.439.750 e 5.248.690 óbitos. Um ano depois, em dezembro de 2022, o número subiu consideravelmente, com 648.704.631 infectados pela doença e 6.652.105 mortes em decorrência da mesma³³. Em 2023, até o mês de maio, houve 767.364.833 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.938.353 mortes³.

O aumento considerável do quantitativo de casos e de óbitos pela COVID-19 também ocorreu no Brasil. Em 2020 ocorreram 7.465.806 casos e 190.795 óbitos. Em 2021, foram 22.138.247 casos e 615.570 óbitos. Em 2022, 35.570.761 casos e 690.747 óbitos³³. Até maio de 2023, foram contabilizados 37.601.257 casos da COVID-19 e 702.907 óbitos⁴.

De acordo com a análise prévia do Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19, em 2020 foram notificados no país 462 óbitos em gestantes e puérperas por COVID-19. Em 2021, foram registradas 1522 mortes maternas em detrimento da doença. Já em 2022, esse número diminuiu significativamente para 65 mortes³⁴.

Em crianças, desde o início da pandemia, o SARS-CoV-2 ocasionou a morte diária de duas crianças menores de 5 anos no território brasileiro. No total, 599 crianças morreram de COVID-19 nessa faixa etária em 2020. Em 2021, com aumento da letalidade da doença em toda a população do país, o número de crianças mortas pela doença subiu para 840. Em 2022, até o dia 10 de dezembro, somou-se 208 mortes ao quantitativo de óbitos infantis, onde cumulativamente 1647 crianças de até 5 anos faleceram devido a COVID-19³⁵.

4.1.2 Vacinas

Com o avanço da pandemia, cientistas do mundo todo se mobilizaram a fim de desenvolver um imunizante contra essa doença. Dessa forma, as vacinas contra o coronavírus SARS-COV-2 foram produzidas por meio de diversas tecnologias a saber: RNA mensageiro, vetor viral (não-replicante) e a de vírus inativado³⁶.

As vacinas com RNA mensageiro (Pfizer-BioNTech, Moderna e Curevac) são inovações que visam proteger as pessoas contra doenças infecciosas. Assim como as vacinas convencionais, as que utilizam o RNAm também têm como objetivo a criação de anticorpos para a proteção do corpo humano contra um vírus. No entanto, ao invés de injetar o vírus atenuado ou inativado no organismo, essa nova tecnologia ensina as células a sintetizarem uma determinada proteína que estimula o sistema imunológico da pessoa a combater o vírus³⁷.

Nas vacinas produzidas a partir de vetores virais não replicantes (Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V e CanSino), os pesquisadores inserem dentro de outro vírus apenas os genes que codificam a produção de proteína S (responsável pela ligação do novo coronavírus com as células) e realizam modificações para que esse não tenha capacidade de replicação dentro do corpo humano e de causar doenças. A partir disso, o sistema imunológico identifica o agente estranho e recrutam os linfócitos, que por sua vez produzirão anticorpos específicos contra a proteína S. O sistema imunológico executará esse mecanismo de defesa sempre que a pessoa vacinada entre em contato novamente com o vírus, pois já possui memória de como neutralizar com rapidez o SARS-CoV-2³⁸.

Diferentemente das supracitadas, as vacinas de vírus inativados (Bharat Biotech, Sinopharm e Sinovac) contêm todas as partes do vírus, porém está “morto”. O vírus é

inativado com substâncias químicas ou agentes físicos, o que faz com que perca sua capacidade de replicação, portanto, é incapaz de causar infecção ou processo patológico nos humanos. Desse modo, quando o vírus inativado entra no organismo, ele induz uma resposta imune sem patogenicidade. As vacinas inativadas “enganam” o sistema imunológico, pois este acredita que a presença do agente infeccioso morto representa verdadeiro perigo e desencadeia o processo de neutralização³⁹.

Em dezembro de 2020, foi aprovada pela OMS a primeira vacina contra a doença, a Pfizer-BioNTech que é produzida pela tecnologia de RNA mensageiro. Ao longo de 2021, diversas outras vacinas foram aprovadas pela OMS, tais como Moderna (mRNA), AstraZeneca e Janssen-Johnson & Johnson (vetor viral não replicante), Sinopharm e Sinovac (vírus SARS-CoV-2 inteiro inativado)⁵.

Na Europa, especificamente no Reino Unido, foi dado início a vacinação contra COVID-19 ainda no mês de dezembro de 2020. Uma mulher britânica de 90 anos se tornou a primeira pessoa no mundo a receber a vacina fora de um ensaio clínico. No Brasil, após a aprovação do uso emergencial pela Anvisa, em janeiro de 2021, uma enfermeira de 54 anos foi a primeira pessoa a ser vacinada no país^{40,41}.

Atualmente no Brasil, cinco vacinas contra a COVID-19 foram aprovadas pela Anvisa, são elas: Pfizer adulta e infantil (duas doses, com intervalo mínimo de 21 dias, autorizada para uso a partir de 12 anos para a vacina adulta e a partir de 6 meses para a vacina infantil, tecnologia de RNA mensageiro), Coronavac (duas doses para adultos, a segunda dose deve ser aplicada entre 2 e 4 semanas após a primeira, já para crianças o intervalo é de 28 dias, faixa etária autorizada: a partir de 3 anos, tecnologia de antígeno do vírus inativado), Janssen (dose única, autorizada apenas para maiores de 18 anos, tecnologia de vetores de adenovírus), Astrazeneca (duas doses, com intervalo entre 4 e 12 semanas, autorizada para uso a partir de 18 anos, tecnologia de vetor adenovírus

recombinante) e Pfizer Bivalente (indicada como reforço para a população a partir de 12 anos, tecnologia de RNA mensageiro sintético). Vale salientar, que as vacinas Pfizer, Coronavac e Astrazeneca já possuem indicação de cinco doses (duas doses e três doses de reforço) e a Janssen apenas quatro doses (dose única e três doses de reforço)⁴².

Em junho de 2022, a Food and Drug Administration dos EUA autorizou o uso emergencial das vacinas Moderna e Pfizer para crianças de 6 a 23 meses de idade com base na revisão de dados de segurança e eficácia de um estudo de Fase 1/2/3, com 1.776 participantes pediátricos. Após três meses, no Brasil, a Anvisa autorizou a ampliação de uso da vacina Pfizer para imunização contra COVID-19 nessa faixa etária⁴³.

Recentemente, em novembro de 2022, a Anvisa aprovou o uso temporário e emergencial de duas vacinas bivalentes contra a COVID-19 da empresa Pfizer. As vacinas aprovadas são para uso como dose de reforço na população a partir de 12 anos, capazes de oferecer proteção contra mais de uma cepa do vírus⁴².

Em relação aos efeitos colaterais (febre, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, calafrios, diarreia e dor ou vermelhidão no local da injeção que desaparecem em poucos dias por conta própria após serem vacinadas contra a COVID-19), algumas pessoas poderão apresentá-los de forma leve a moderada⁴⁴.

No que se refere ao número de vacinas aplicadas, em maio de 2023, 509.835.734 doses dos imunizantes foram aplicadas no Brasil, as quais foram contabilizadas as aplicações de todos os imunizantes aprovados pelos órgãos reguladores de saúde³.

4.2 Leite humano

O leite humano está presente na sociedade desde os primórdios da raça humana. Apesar disso, ele não é completamente conhecido cientificamente tendo em vista as

suas diversas especificidades e peculiaridades, o que ainda o torna objeto de diversos estudos em todo o mundo⁴⁵.

O leite materno é um complexo fluido que contém milhares de componentes essenciais para a saúde, crescimento, desenvolvimento e imunidade das crianças⁴¹. Por isso, torna-se alimento perfeito e, assim, primordial para o consumo dos recém-nascidos, o qual é fornecido em uma fase em que a expressão gênica está se ajustando para a vida⁴⁵.

Os benefícios resultantes do aleitamento materno para a criança e para a mãe são conhecidos e comprovados cientificamente⁴⁶. O leite materno oferecido aos recém-nascidos durante a amamentação é extremamente rico tanto em sua composição nutricional quanto nos fatores bioativos não nutritivos, incluindo os anticorpos que promovem proteção imunológica e menor risco de contaminação, com consequente redução da morbimortalidade infantil^{46,47}.

O leite humano também apresenta diversos fatores imunológicos específicos e não específicos os quais conferem proteção ativa e passiva à criança amamentada⁴⁸. Há a presença de linfócitos T e B, monócitos, neutrófilos, macrófagos e células epiteliais. Ainda no contexto dos benefícios imunológicos do leite humano, constata-se que este alimento apresenta elevadas concentrações de anticorpos IgA, IgM, IgD, IgE e IgG com preponderância da IgA⁴⁹.

Durante os seis primeiros meses de vida é recomendado o aleitamento materno exclusivo, a partir de então, há recomendação de complementação alimentar, sendo o aleitamento mantido durante dois anos ou mais⁵⁰.

Até o momento, não há constatação científica sobre a transmissão do vírus SARS-CoV-2 através da amamentação. O resumo científico sobre amamentação e COVID-19 publicado pela OMS, em 23 de junho de 2020, incluiu uma revisão

sistemática realizada por Centeno-Tablante et al. (2020). Na referida revisão foram incluídos 37 artigos que examinaram a presença do vírus SARS-CoV-2 no leite materno. Das 68 amostras de leite materno analisadas apenas 9 foram positivas para RNA de SARS-CoV-2. Além disso, das crianças expostas as amostras de leite materno positivas, apenas 4 delas positivaram para COVID-19, o que pode sugerir um baixo risco de transmissão por ingestão de leite materno^{51,52}.

Com base nas evidências atualmente disponíveis, a OMS recomendou que as mães com suspeita ou confirmação de COVID-19 continuem a amamentar, uma vez que os benefícios da amamentação para mães e recém-nascidos superam significativamente o risco de transmissão de COVID-19 para os recém-nascidos²³.

Da mesma maneira, o Ministério da Saúde recomenda que a amamentação seja mantida em caso de infecção pelo SARS-CoV-2, desde que a mãe deseje amamentar e esteja em condições clínicas adequadas para fazê-la. Essa recomendação foi fundamentada nos benefícios que a amamentação gera para saúde da criança e da mulher, ausência de constatações científicas sobre a transmissão do coronavírus por meio do leite materno e de recomendação para suspensão do aleitamento materno na transmissão de outros vírus respiratórios⁵³.

Como as lactantes infectadas pelo COVID-19 raramente infectam seus recém-nascidos, foi sugerido um possível papel protetor do leite humano no contexto da doença da COVID-19 através da transferência de anticorpos das mães para os lactentes via leite materno²⁵.

4.3 Função e tipos de anticorpos

O sistema imune do corpo humano é o responsável pela conservação da homeostase corpórea que regula diversas funcionalidades, como a pressão arterial e a

temperatura, e combate contra patógenos, injúria tecidual, células aberrantes, entre outros. Para isso, a resposta imune se divide em duas vertentes: a imunidade inata (primeira resposta imune a uma determinada infecção) e a imunidade adaptativa (mais eficaz após um segundo contato com o agente infeccioso)⁵⁴.

Os linfócitos B são células que estão presentes no processo de resposta imunológica adaptativa do corpo humano⁵⁵. Esses, além de atuarem como células apresentadoras de antígenos, são os responsáveis pela produção dos anticorpos que possuem a capacidade de reconhecer antígenos específicos⁵⁶. Os anticorpos se diferenciam em cinco subtipos IgM, IgD, IgG, IgA e IgE⁵⁵.

Quando um linfócito B é ativado por um antígeno, inicialmente é produzida a imunoglobulina IgM, chamada também imunoglobulina de resposta imune primária, sendo a primeira detectada no soro geralmente após cinco a dez dias da estimulação. Após alguns dias de seu aparecimento, a classe da imunoglobulina é alterada. Altos níveis de IgM no soro normalmente indicam uma infecção recente ou uma exposição recente ao antígeno. A IgM não possui capacidade de atravessar a placenta, mas é a única classe de imunoglobulina sintetizada pelo feto a partir do quinto mês de gestação. Níveis elevados de IgM no feto podem indicar a presença de uma infecção congênita no feto em formação⁵⁷.

A imunoglobulina IgD é coexpressa com a IgM na superfície dos linfócitos B maduros e sua presença serve como um marcador da diferenciação de células B maduras. Essa é a imunoglobulina que possui menos características funcionais e está presente no sangue em concentrações mínimas como consequência de não ser excretada pelos plasmócitos e de ser extremamente sensível à digestão por enzimas proteolíticas, sendo degradada rapidamente⁵⁷.

A imunoglobulina IgG é a mais frequente e presente no soro (constitui 15% das proteínas totais do plasma), na linfa e no líquido cerebrospinal e peritoneal. As moléculas de IgG são a única da classe de imunoglobulina com capacidade de transpassar a placenta, o que possibilita à gestante transferir sua imunidade ao feto, passando a ele uma resistência considerável a várias infecções. Somente após três ou quatro meses do nascimento, quando o nível de IgG materno começa a diminuir, o recém-nascido começa a produzir suas próprias moléculas de IgG. Outra característica relevante do IgG é a sua capacidade de neutralização a toxinas de bactérias (tétano, botulismo etc.), toxinas de venenos (cobras e escorpiões) e também a de vírus. Quando neutralizados, esses antígenos ficam impossibilitados de entrar nas células-alvo e serem lesivos a elas, sendo assim inativados⁵⁷.

A segunda imunoglobulina mais abundante depois da IgG é a IgA. É a principal imunoglobulina presente nas secreções externas como saliva, muco, urina, suor, suco gástrico, lágrimas, colostro e leite materno. Sendo assim, a IgA é importante na linha de defesa imunológica primária contra infecções locais em áreas como trato respiratório e gastrointestinal, além de ser a principal fonte de proteção contra patógenos nos recém-nascidos⁵⁷.

A IgE é também conhecida como anticorpo reagínico e possui a meia-vida mais curta de todas as imunoglobulinas do sangue durando apenas dois dias. Está presente no sangue e nos líquidos extracelulares em níveis extremamente baixos (na faixa de mg/ml), aumentando na resposta a infecções por parasitas e em indivíduos atópicos, ou seja, aqueles com alguma alergia⁵⁷.

O desenvolvimento dos anticorpos se dá através do contato com o antígeno que é uma subparte do agente patogênico (vírus, bactéria, parasitas e outros). Uma vez produzidos os anticorpos específicos do antígeno, eles trabalham com o resto do sistema

imunitário para destruir o agente patogênico e eliminar a doença. Quando o corpo produz anticorpos na sua resposta primária a um antígeno, também cria células de memória produtoras de anticorpos que permanecem vivas mesmo depois de o agente patogênico ser eliminado pelos anticorpos. Se o corpo for exposto ao mesmo agente patogênico mais de uma vez, a resposta do anticorpo será mais rápida e mais eficaz em relação a primeira vez porque as células de memória estarão preparadas para disparar anticorpos contra o antígeno⁵⁸.

As vacinas contêm partes enfraquecidas ou inativadas de um determinado organismo (antígeno) que desencadeia uma resposta imunitária do corpo. As vacinas mais recentes contêm a matriz para produzir antigênicos e não o próprio antígeno. Independentemente de a vacina ser constituída pelo próprio antígeno ou pela matriz, esta versão enfraquecida não causará a doença na pessoa vacinada, mas provoca o sistema imunológico a responder como usualmente ocorreria na sua primeira reação ao verdadeiro agente patogênico⁵⁸.

Algumas vacinas requerem várias doses podendo ser administradas por diversas vezes com intervalos semanal ou mensal. Isso, por vezes, é necessário para permitir a produção de anticorpos de longa vida e o desenvolvimento de células de memória. Dessa forma, o corpo fica treinado para combater o organismo causador da doença específica, reforçando a memória do agente patogênico para o combater rapidamente numa eventual exposição futura⁵⁸.

4.3.1 Anticorpos produzidos após vacinação contra SARS-CoV-2 e presentes no leite e sangue de lactantes

A aplicação da vacina funciona como antígenos que interagem com o sistema imune responsável pela defesa do organismo¹⁵ e proporciona a produção de anticorpos

que são moléculas glicoproteicas capazes de detectar, reconhecer e eliminar um antígeno¹⁶. Diante dessa possibilidade alguns estudos se detiveram a analisar o impacto nos anticorpos do leite e sangue materno após lactantes receberem a imunização contra COVID-19.

Golan et al. (2021)²⁰, nos Estados Unidos entre 2020 e 2021, analisou 50 lactantes que receberam vacinas baseadas em mRNA para COVID-19. As amostras de sangue e leite materno foram coletadas antes da primeira dose de vacinação, imediatamente antes da segunda dose e 4 a 10 semanas após segunda dose. Os anticorpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 foram detectados no sangue materno após a primeira dose. Já no leite, foram encontrados níveis significativamente mais altos de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 em amostras coletadas após a primeira dose. Os níveis de anticorpos no sangue e leite materno sofreram aumento ainda maior após a segunda dose.

Semelhantemente, Charepe et al. (2021)¹⁹ constataram numa coorte prospectiva de 24 profissionais de saúde vacinadas contra a COVID-19 com BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), entre 2020 e 2021 em Portugal, que todas as mulheres apresentaram anticorpos positivos para IgM, IgA e IgG no leite e no sangue após a vacinação, principalmente após a segunda dose.

Guida et al. (2021)⁵⁹ realizaram um estudo observacional prospectivo de coorte, na Itália, com 10 voluntárias vacinadas com a vacina mRNA BNT162b2 contra a COVID-19, com o objetivo de analisar a liberação de anticorpos SARS-CoV-2 no leite humano e sangue após a vacinação. Os autores verificaram a presença de anticorpos em todas as amostras de leite e sangue coletadas sete dias após a segunda dose. No entanto, as amostras de leite coletadas após a primeira dose não mostraram anticorpos detectáveis para SARS-CoV-2 em mais da metade dos casos, portanto, é possível

especular que é necessário atingir níveis limiares para a liberação de anticorpos no leite humano.

Outro estudo realizado em 2021, dessa vez no Brasil, na cidade de São Paulo, analisou amostras de leite humano de 20 funcionárias saudáveis durante a vacinação com a vacina CoronaVac (vacina inativada) em duas doses, com intervalo de quatro semanas. As amostras foram coletadas antes da primeira dose e mais sete amostras semanalmente por três semanas após a segunda dose. Foram verificados níveis médios de IgA específico anti-SARS-CoV-2 nas primeiras duas semanas após a primeira dose, contudo valores médios significativamente maiores foram obtidos apenas nas semanas 5 e 6⁶⁰. Durante o estudo supracitado, quatro mães tiveram COVID-19, das quais três apresentaram níveis elevados de anticorpos IgA anti-SARS-CoV-2 antes da vacinação. Uma delas doou seu leite quatro meses após a primeira dose da vacina e ainda apresentava níveis elevados de IgA específico anti-SARS-CoV-2. Este estudo reforça fortemente que as mães devem continuar amamentando seus filhos após a vacinação contra SARS-CoV-2 e mesmo após a infecção.

Em 2022, o estudo de Longueira et al. (2022)⁶¹ avaliou os níveis de anti-SARS-CoV-2 IgG e IgA em amostras de soro e leite usando uma coorte de 208 mulheres lactantes vacinadas na Argentina contra o SARS-CoV-2. A análise mostrou que os níveis de IgA permanecem constantes no soro e no leite de mães que amamentam entre a primeira e a segunda dose de vacinas vetorais (Sputnik V e ChAdOx1-S). Após a segunda dose, o IgA apresentou-se maior nas amostras de soro em relação as amostras de leite materno.

Ricciardi et al. (2022)⁶² em um estudo prospectivo com 18 lactantes vacinadas com a vacina BNT162b2, coletaram o soro e leite materno antes da primeira dose, na

segunda dose, 3 semanas após a segunda dose e 6 meses após a primeira dose. Todas as amostras de soro e leite das lactantes após a vacinação foram positivas para IgG e IgA.

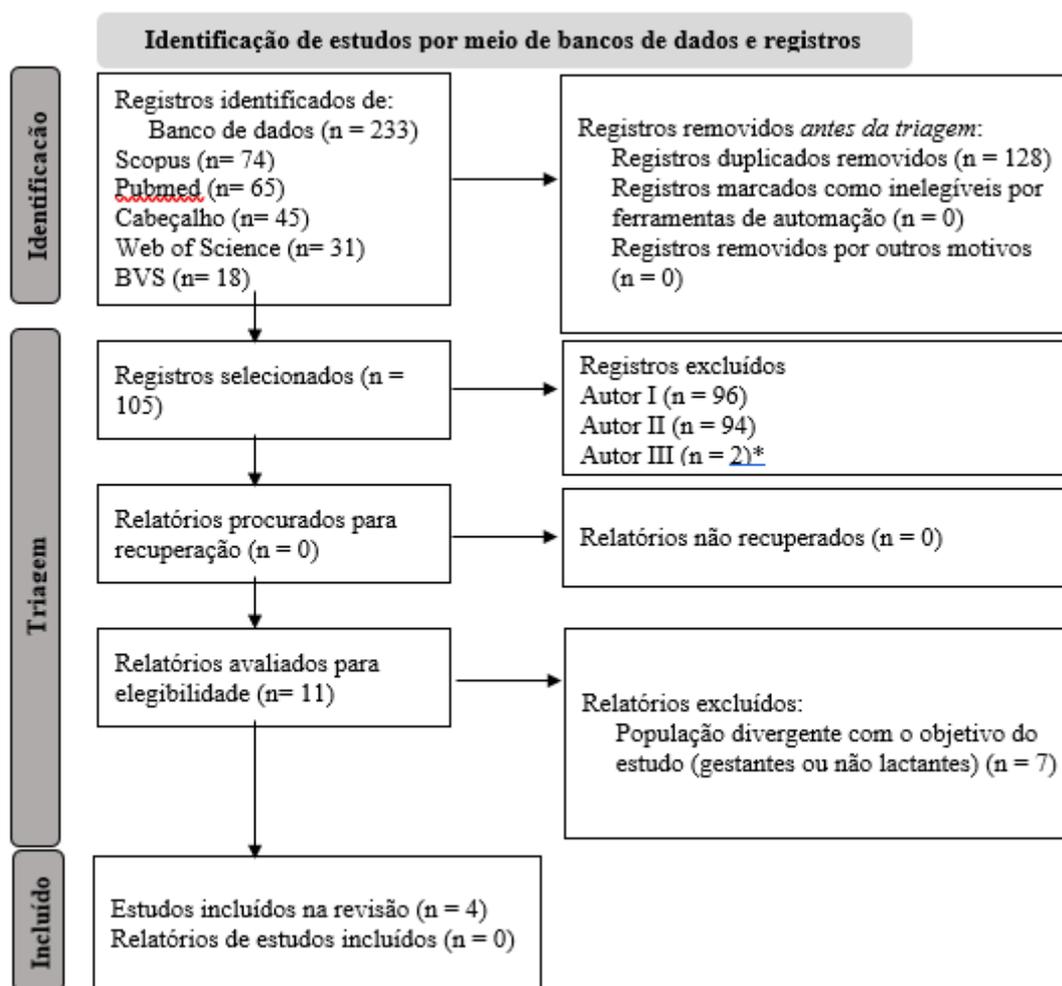
Devido ao fato de as vacinas estarem apresentando efeitos positivos nos anticorpos do sangue e leite materno das lactantes, tornam-se relevante os estudos que buscam analisar e/ou sistematizar os dados já existentes sobre o tema. Entre os benefícios da amamentação, os anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 merecem destaque.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)⁶³ detalhado na [Figura 1](#). O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), com o número CRD42021287554.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos (PRISMA)



*Revisor de conflitos de avaliação

Fonte: PAGE et al. (2021)

5.2 Pergunta da busca bibliográfica

O escopo da pesquisa foi sistematizado por meio do modelo PICO.

P= População	I= Intervenção (tratamento)	C= Comparação (controle)	O= “Outcomes” (desfecho)
Lactantes	Vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 com qualquer tecnologia de vacina	Não vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2	Presença de anticorpos no leite materno e/ou sangue da lactante

5.3 Critérios de elegibilidade dos estudos

Foram considerados elegíveis os estudos de coorte, caso-controle e transversal que avaliaram a presença de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue de lactantes vacinadas e que tiveram como grupo controle lactantes não vacinadas. Por sua vez, foram excluídos relatos de casos, revisão sistemática com ou sem meta-análise, artigos que analisaram os anticorpos em mulheres infectadas ou não lactantes, e ainda aqueles que não trouxeram nos seus resultados os dados de comparação entre os grupos que receberam ou não a vacina. Foram considerados estudos em qualquer idioma e período.

5.4 Fontes de informação e estratégias de busca sistematizada

A partir da definição da pergunta chave, construiu-se a estratégia de busca sistematizada com a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas fontes de informação disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do Medical Subject Headings (MeSH) para indexação de artigos no Medline/Pubmed e os descritores Emtree para busca na base de dados Embase. Já para as bases multidisciplinares Web of Science e Scopus foi realizada a adaptação da redação da estratégia. Todas as combinações dos termos e seus respectivos termos livres foram descritos no [Quadro 1](#).

Quadro 1: Construção e aplicação da estratégia de busca sistematizada

Base de dados	Data da busca	Descritores	Resultado
---------------	---------------	-------------	-----------

BVS	04/07/2022	<p>Bloco 1 - ("leite humano" OR "leite materno" OR breastfeeding OR "breast feeding" OR amamentação OR Aleitamento OR "Breast milk" OR Breastmilk)</p> <p>Bloco 2 - ("COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 pandemics" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19 Disease 2019" OR "Coronavirus Disease" OR "2019-nCoV" OR "2019-nCoV Infection" OR "SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia Pandemic" OR "COVID-19 SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "Virus Disease" OR Coronavírus OR "Covid-19" OR "Covid19" OR "SARS CoV 2" OR "SARSCoV2")</p> <p>Bloco 3 - (Vacina OR Imunizantes OR Vaccine OR "Vacina*" OR "Vaccine*" OR Immunization OR "Immuniz*")</p> <p>Bloco 4 - ("Anticorpos Neutralizantes" OR "Anticorpo Neutralizante" OR "neutralizing antibodies" OR "Anticorpo*" OR "antibod*" OR "Imunoglobulina*" OR "Anticorpo IgG" OR "Immunoglobulin G" OR "Immunoglobulin A" OR "Anticorpo IgA" OR Immunoglobulin OR IgG OR IgA OR Imunogenicidade OR Immunogenicity)</p>	3
Embase	04/07/2022	<p>Bloco 1 - 'breastfeeding'/exp OR 'breastfeeding transmission'/exp OR 'breast feeding'/exp OR 'breast milk'/exp</p> <p>Bloco 2 - 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars coronavirus'/exp</p> <p>Bloco 3 - 'vaccine'/exp OR 'vaccination'/exp OR 'virus vaccine'/exp OR 'immunization'/exp OR 'adoptive immunotherapy'/exp OR 'passive immunization'/exp OR 'active immunization'/exp</p> <p>Bloco 4 - 'neutralizing antibody'/exp OR 'antibody'/exp OR 'antibodies,antisera and immunoglobulins'/exp OR 'antibodies,antisera and immunoglobulins'/exp OR 'virus antibody'/exp</p>	9
Scopus	04/07/2022	<p>Bloco 1 - ("leite humano" OR "leite materno" OR breastfeeding OR "breast feeding" OR amamentação OR Aleitamento OR "Breast milk" OR Breastmilk)</p> <p>Bloco 2 - ("COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 pandemics" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19 Disease 2019" OR "Coronavirus Disease" OR "2019-nCoV" OR "2019-nCoV Infection" OR "SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia Pandemic" OR "COVID-19 SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "Virus Disease" OR Coronavírus OR "Covid-19" OR "Covid19" OR "SARS CoV 2" OR "SARSCoV2")</p> <p>Bloco 3 - (Vacina OR Imunizantes OR Vaccine OR "Vacina*" OR "Vaccine*" OR Immunization OR "Immuniz*")</p> <p>Bloco 4 - ("Anticorpos Neutralizantes" OR "Anticorpo Neutralizante" OR "neutralizing antibodies" OR "Anticorpo*" OR "antibod*" OR "Imunoglobulina*" OR "Anticorpo IgG" OR "Immunoglobulin G" OR "Immunoglobulin A" OR "Anticorpo IgA" OR Immunoglobulin OR IgG OR IgA OR Imunogenicidade OR Immunogenicity)</p>	8
Web of Science	04/07/2022	<p>Bloco 1 - ("leite humano" OR "leite materno" OR breastfeeding OR "breast feeding" OR amamentação OR Aleitamento OR "Breast milk" OR Breastmilk)</p>	8

		<p>Bloco 2 – (“COVID 19” OR “COVID 19 Pandemic” OR “COVID 19 Virus Disease” OR “COVID 19 Virus Infection” OR “COVID-19 pandemics” OR “COVID-19 Virus Infections” OR “COVID19 Disease 2019” OR “Coronavirus Disease” OR “2019-nCoV” OR “2019-nCoV Infection” OR “SARS-CoV-2” OR “Novel Coronavirus Pneumonia Pandemic” OR “COVID-19 SARS Coronavirus 2 Infection” OR “SARS CoV 2 Infection” OR “Virus Disease” OR Coronavirus OR “Covid-19” OR “Covid19” OR “SARS CoV 2” OR “SARSCoV2”)</p> <p>Bloco 3 – (Vacina OR Imunizantes OR Vaccine OR “Vacina*” OR “Vaccine*” OR Immunization OR “Immuniz*”)</p> <p>Bloco 4 - (“Anticorpos Neutralizantes” OR “Anticorpo Neutralizante” OR “neutralizing antibodies” OR “Anticorpo*” OR “antibod*” OR “Imunoglobulina*” OR “Anticorpo IgG” OR “Immunoglobulin G” OR “Immunoglobulin A” OR “Anticorpo IgA” OR Immunoglobulin OR IgG OR IgA OR Imunogenicidade OR Immunogenicity)</p>	
Pubmed	04/07/2022	<p>Bloco 1 - (“leite humano” OR “leite materno” OR breastfeeding OR “breast feeding” OR amamentação OR Aleitamento OR “Breast milk” OR Breastmilk)</p> <p>Bloco 2 – (“COVID 19” OR “COVID 19 Pandemic” OR “COVID 19 Virus Disease” OR “COVID 19 Virus Infection” OR “COVID-19 pandemics” OR “COVID-19 Virus Infections” OR “COVID19 Disease 2019” OR “Coronavirus Disease” OR “2019-nCoV” OR “2019-nCoV Infection” OR “SARS-CoV-2” OR “Novel Coronavirus Pneumonia Pandemic” OR “COVID-19 SARS Coronavirus 2 Infection” OR “SARS CoV 2 Infection” OR “Virus Disease” OR Coronavirus OR “Covid-19” OR “Covid19” OR “SARS CoV 2” OR “SARSCoV2”)</p> <p>Bloco 3 – (Vacina OR Imunizantes OR Vaccine OR “Vacina*” OR “Vaccine*” OR Immunization OR “Immuniz*”)</p> <p>Bloco 4 - (“Anticorpos Neutralizantes” OR “Anticorpo Neutralizante” OR “neutralizing antibodies” OR “Anticorpo*” OR “antibod*” OR “Imunoglobulina*” OR “Anticorpo IgG” OR “Immunoglobulin G” OR “Immunoglobulin A” OR “Anticorpo IgA” OR Immunoglobulin OR IgG OR IgA OR Imunogenicidade OR Immunogenicity)</p>	10

Fonte: Elaboração própria

A estratégia de busca foi utilizada para obter títulos, resumos e textos completos de estudos provavelmente relevantes para a revisão. Dois pesquisadores (I.S.A.V e F.M.R) realizaram as buscas nas bases de dados, examinaram manualmente e independentemente com base nos critérios de inclusão predefinidos para identificar estudos relativos à presença de anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes vacinadas contra COVID-19. Os conflitos de avaliação foram resolvidos por um terceiro pesquisador (M.M.V.C).

No total foram encontrados 233 artigos (BVS: 18, Pubmed: 65, Embase: 45, Web of Science: 31 e Scopus: 74) e excluídos 128 duplicados. Após a leitura do título e resumo foram excluídos 94 estudos e após a leitura na íntegra foram descartados outros sete artigos, totalizando quatro artigos selecionados.

5.5 Extração dos dados

Os dados dos artigos selecionados foram tabulados de acordo com os seguintes itens: nome dos autores, desenho do estudo, país do estudo, tempo de acompanhamento, tamanho amostral das lactantes vacinadas, tamanho amostral das lactantes não vacinadas, idade média/mediana das participantes (vacinadas e não vacinadas), tecnologia da vacina e nome comercial, critérios de elegibilidade, tipos e quantitativos de anticorpos encontrados no sangue e no leite do grupo vacinado e não vacinado, principais resultados e limitações.

5.6 Análise do risco de viés

Dois pesquisadores (I.S.A.V e F.M.R) independentes e previamente treinados avaliaram o risco de viés de todos os artigos incluídos através da ferramenta de avaliação Newcastle-Ottawa Scale. Essa escala contém oito itens em três domínios: seleção dos grupos (0 - 4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0 - 2 pontos) e avaliação da exposição após desfecho (0 - 3 pontos). A pontuação varia de 7 a 9, 4 a 6 e 0 a 3 sendo considerados de alta, moderada e baixa qualidade, respectivamente⁶⁴.

6 RESULTADOS

Artigo

Anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes vacinadas para SARS-CoV-2: uma revisão sistemática.

RESUMO

Objetivo: Comparar o quantitativo de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue das lactantes vacinadas em relação às aquelas não vacinadas.

Métodos: Foi efetuado registro no PROSPERO (CRD42021287554) e seguidas diretrizes do PRISMA. Foram elegíveis estudos de coorte, caso-controle e transversal que avaliaram anticorpos contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue de lactantes vacinadas e tiveram como grupo controle lactantes não vacinadas. Utilizou-se os descritores DeCs, MeSH e Entree para as bases BVS, Medline/Pubmed e Embase, respectivamente. Na Web of Science e Scopus foi feita adaptação da estratégia.

Resultados: As buscas identificaram 233 registros. Foram excluídos 128 duplicados e 101 fora dos critérios de inclusão, quatro estudos de coorte foram elegíveis. As lactantes vacinadas com Pfizer-BioNTech e Moderna apresentaram anticorpos contra SARS-CoV-2 no sangue e no leite materno. **Conclusão:** É provável que, além da proteção materna contra COVID-19, a imunização também forneça imunidade neonatal através da amamentação.

Palavras-chave: COVID-19, Leite humano, Vacina, Anticorpos.

INTRODUÇÃO

O avanço desenfreado de casos de COVID-19 mobilizou cientistas do mundo a desenvolverem diversas vacinas com diferentes tecnologias para o combate do vírus. Os primeiros imunizantes disponíveis nos Estados Unidos (Pfizer-BioNTech e Moderna) foram os de RNA mensageiro (mRNA). Algumas vacinas (Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V e CanSino) foram desenvolvidas usando vetores de adenovírus humanos e de primatas. Já as vacinas da Bharat Biotech, Sinopharm e Sinovac utilizaram como tecnologia o vírus SARS-CoV-2 inteiro inativado (DRUGS AND LACTATION DATABASE, 2021).

Como esperado, as gestantes foram excluídas dos ensaios clínicos para o desenvolvimento das vacinas contra a COVID-19 (RASMUSSEN et al., 2020). Contudo, o Colégio Americano de Obstétricas e Ginecologistas (ACOG) e a Sociedade de Medicina Materno-Fetal (SMFM) aconselharam que todas as grávidas, puérperas e lactantes fossem vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 (ACOG, 2021).

Alguns estudos verificaram que a vacinação contra a COVID-19 induz resposta efetiva de titulação de anticorpos neutralizantes no sangue e leite materno (GUIDA et al., 2021; ROMERO RAMÍREZ et al., 2021). Romero Ramírez et al. (2021), em uma coorte prospectiva com uma amostra de conveniência de 122 participantes (98 vacinadas durante a lactação e 24 controles), observaram que todas as lactantes vacinadas desenvolveram anticorpos anti-SARS-CoV-2 em amostras de soro e leite. Guida et al. (2021), em um estudo de coorte prospectivo coletou amostras de leite e soro de 10 lactantes imunizadas com a vacina mRNABNT162b2. De forma semelhante, os autores detectaram anticorpos anti-SARS-CoV-2 20 dias após a primeira dose da vacina em todas as amostras de soro e apenas em duas amostras de leite com baixa

concentração. E também verificaram a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em todas as amostras de soro e de leite sete dias após a segunda dose da vacina.

Entretanto, é fundamental salientar que os estudos que analisaram o quantitativo de anticorpos contra o novo coronavírus no leite materno após a vacinação ainda são escassos, sobretudo no Brasil. Além disso, a maioria dos artigos publicados objetivaram analisar o quantitativo de anticorpos em mulheres recuperadas da COVID-19 (DEMERS -MATHIEU; DAPRA; MEDO, 2021; VAN KEULEN et al., 2021) e não vacinadas e/ou analisaram leite e/ou sangue isoladamente (BEHARIER et al., 2021; CALIL et al., 2021; PERL et al., 2021).

Diante disso, observou-se a necessidade de elucidação da expressão de anticorpos no leite e no sangue de lactantes vacinadas contra o novo coronavírus. Portanto, este estudo tem como objetivo comparar o quantitativo de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite materno e no sangue das lactantes vacinadas em relação àquelas não vacinadas.

MÉTODOS

Foi realizada revisão sistemática e seu registro foi efetuado no Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) CRD42021287554. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE et al., 2021) detalhado na [Figura 1](#).

A partir da definição da pergunta chave, construiu-se a estratégia de busca sistematizada com a utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas fontes de informação disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do Medical Subject Headings (MeSH) para indexação de artigos no Pubmed, e os descritores Emtree para

busca na Embase. Já para as bases multidisciplinares Web of Science e Scopus foi feita a adaptação da redação da estratégia.

As pesquisas nas bases de dados foram realizadas no mês de julho de 2022 por dois pesquisadores independentes a fim de identificar todos os estudos que continham as palavras-chave desejadas, incluindo todas as combinações e termos livres das palavras: *COVID-19*, *human milk*, *vaccine*, e *antibodies* e seus correspondentes em português. Os descritores foram combinados entre si com o conector booleano OR, dentro de cada conjunto de termos, e, em seguida, cruzados com o conector booleano AND. As equações de busca estão disponíveis no [Quadro I](#). Não houve restrição no período de publicação e idioma.

Foram considerados elegíveis os estudos observacionais do tipo coorte, caso-controle ou transversal que avaliaram a presença de anticorpos neutralizantes contra o SARS-CoV-2 no leite e no sangue de lactantes vacinadas e que tiveram como grupo controle lactantes não vacinadas. Foram excluídos relatos de casos, revisão sistemática com ou sem meta-análise, artigos que analisaram os anticorpos em mulheres infectadas ou não lactantes e os que não trouxeram os dados de comparação entre os grupos que receberam ou não a vacina em seus resultados.

A estratégia de busca exposta anteriormente foi utilizada para obter títulos, resumos e textos completos de estudos provavelmente relevantes para a revisão. Dois revisores examinaram manualmente e independentemente com base nos critérios de inclusão predefinidos para identificar estudos relativos à presença de anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes vacinadas contra a COVID-19. Os conflitos de avaliação foram resolvidos por um terceiro revisor.

O risco de viés de todos os artigos incluídos também foi realizado pelos mesmos revisores de forma independente com base na ferramenta de avaliação Newcastle-

Ottawa Scale (2021). Essa escala contém oito itens em três domínios: seleção dos grupos (0 - 4 pontos), qualidade de ajuste para confusão (0 - 2 pontos) e avaliação da exposição após desfecho (0 - 3 pontos). A pontuação dessa ferramenta varia de 7 a 9, 4 a 6 e 0 a 3 sendo consideradas de alta, moderada e baixa qualidade, respectivamente (WELLS et al., 2021).

Os dados dos artigos selecionados foram tabulados de acordo com os seguintes itens: nome dos autores, ano, país, desenho do estudo, tempo de acompanhamento, tamanho amostral das lactantes vacinadas, tamanho amostral das lactantes não vacinadas, idade média/mediana das participantes (vacinadas e não vacinadas), tecnologia da vacina e nome comercial, critérios de elegibilidade, critérios de exclusão, tipos de anticorpos encontrados no sangue e no leite do grupo vacinado e não vacinado, limitação e principais resultados.

Devido à heterogeneidade entre os estudos, não foi possível realizar meta-análise dos estudos incluídos. Todavia, os resultados foram sintetizados sistematicamente e apresentados em tabelas.

RESULTADOS

As buscas nas bases de dados identificaram 233 registros. Após a remoção de 128 duplicados, foram lidos os títulos e resumos de 105 sendo que 94 foram excluídos. Com a leitura na íntegra de 11 artigos, quatro estudos foram considerados elegíveis e, assim, incluídos para essa revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos foi descrito no fluxograma PRISMA ([Figura 1](#)).

Todos os estudos selecionados foram de coorte e com tempo de acompanhamento das puérperas entre 43 e 121 dias. Os quatro estudos incluídos foram realizados na Espanha, Israel, Estados Unidos da América e Polônia e publicados em

2021. Os detalhes das características dos estudos e da população foram apresentados na [Tabela I](#).

Tabela 1. Características dos estudos selecionados sobre o efeito das vacinas no quantitativo de anticorpos neutralizantes no leite e sangue de lactantes imunizadas contra SARS-COV-2, 2022

Autor	Ano	País do estudo	Desenho do estudo	Tempo de acompanhamento	Tamanho da amostra		Idade da mãe - média ± desvio padrão ou mediada (IQR)		Critérios de elegibilidade	Critérios de exclusão
					Lactantes vacinadas	Lactantes não vacinadas	Lactantes vacinadas	Lactantes não vacinadas		
Jakuszko et al.	2021	Polônia	Coorte	43	32	28	33,3±2,9	31,7±3,3	Lactantes vacinadas e não vacinadas contra a COVID-19	Lactantes previamente infectadas com SARS-CoV-2
Nir et al.	2021	Israel	Coorte	59	64	11	33,8±5,8	32,7±5,7	Lactantes com idade ≥18 anos que recebeu duas doses da vacina BNT162b2 mRNA contra a COVID-19 pelo menos 14 dias antes do parto	NI
Romero Ramírez et al.	2021	Espanha	Coorte	62	100	24	36 (33,2–38,7)	34 (30,7–36,0)	Lactantes profissionais de saúde que estavam amamentando seus filhos no momento da vacinação contra SARS-CoV-2	Participantes com infecção pelo HIV, doenças ou tratamento que causem imunossupressão, infecções prévias ou sintomas contínuos compatíveis com COVID-19 no momento do recrutamento
Valcarce et al.	2021	Estados Unidos	Coorte	121	22*	22	34±3,9	34±3,9	Lactantes sem histórico conhecido de infecção da COVID -19; ≥18 anos, capaz de fornecer consentimento informado e recebendo a vacina contra a COVID-19 durante a lactação	Lactante que não completasse a coleta da amostra

Nota: NI = Não informado

* O grupo de lactantes vacinadas é o mesmo grupo de não vacinadas (ou seja, não expostos), porém, antes de serem imunizadas.

Fonte: Elaboração própria

Houve variabilidade no tamanho amostral dos estudos selecionados entre 22 e 124 mulheres. A média/mediana da idade materna foi maior que 30 anos. Todas as lactantes receberam duas doses da imunização contra o vírus SARS-CoV-2 com a tecnologia de mRNA (Pfizer–BioNTech ou Moderna), conforme recomendação de cada fabricante. Em nenhum dos estudos as lactantes receberam doses de reforço.

A avaliação do quantitativo e do tipo de anticorpos encontrados no leite e no sangue das lactantes foi realizada de forma dispare após a vacinação entre os estudos. Jakuszko et al. (2021) avaliaram quatro vezes, Valcarce et al. (2021) duas, enquanto Nir et al. (2021) e Romero Ramírez et al. (2021) apenas uma vez. As características das tecnologias empregadas, anticorpos avaliados e principais resultados encontrados foram apresentados na [Tabela II](#).

Tabela 2. Características das tecnologias empregadas, anticorpos avaliados e principais resultados encontrados, 2022

Autor	Tecnologia da vacina (nome comercial)	Lactantes vacinadas		Lactantes não vacinadas		Principais resultados
		Anticorpos no sangue	Anticorpos no leite	Anticorpos no sangue	Anticorpos no leite	
Jakuszko et al. (2021)	mRNA (Pfizer)	IgM = ND	IgM = ND	IgM = ND	IgM = ND	A resposta imune à vacinação contra SARS-CoV-2 é maior 7 ± 3 dias após a segunda dose (29 ± 3 dias após a primeira dose da vacina). Os níveis de anticorpos IgA e IgG específicos para o antígeno SARS-CoV-2 no leite materno e nas amostras de soro de mães após uma vacina COVID-19 foram correlacionados positivamente. Nenhuma das amostras de soro e leite (incluindo aquelas coletadas após a vacinação) foi positiva para anticorpos IgM anti-SARS-CoV-2, apoiando a hipótese de que a formação pós-vacinação observada de anticorpos IgG e IgA foram devidos à vacina, não à infecção acidental pós-vacinação por SARS-CoV-2.
		IgG = Dia $8 \pm 1 = 4,62 \pm 3,57$ Dia $22 \pm 2 = 373,6 \pm 237,7$ Dia $29 \pm 3 = 5055,8 \pm 2057,6$ Dia $43 \pm 4 = 3276,5 \pm 1803,3$	IgG = Dia $8 \pm 1 = \text{ND}$ Dia $22 \pm 2 = 0,66 \pm 0,57$ Dia $29 \pm 3 = 10,13 \pm 8,55$ Dia $43 \pm 4 = 6,43 \pm 4,33$	IgG = Dia $8 \pm 1 = 3,41 \pm 0,80$	IgG = Dia $8 \pm 1 = \text{ND}$	
		IgA = Dia $8 \pm 1 = 0,33 \pm 0,37$ Dia $22 \pm 2 = 5,55 \pm 4,59$ Dia $29 \pm 3 = 35,16 \pm 17,52$ Dia $43 \pm 4 = 9,37 \pm 8,08$	IgA = Dia $8 \pm 1 = 0,55 \pm 0,32$ Dia $22 \pm 2 = 2,50 \pm 2,42$ Dia $29 \pm 3 = 7,14 \pm 3,04$ Dia $43 \pm 4 = 2,73 \pm 2,13$	IgA = Dia $8 \pm 1 = 0,17 \pm 0,07$	IgA = Dia $8 \pm 1 = 0,69 \pm 0,39$	
Nir et al. (2021)	mRNA (Pfizer)	IgM = NR	IgM = NR	IgM = NR	IgM = NR	Todas as amostras de sangue e leite materno foram positivas para imunoglobulina C anti-SARS-CoV-2. Da mesma maneira 98,3% das amostras de sangue do cordão
		IgG = 26,1 (22,0-39,7)	IgG = 4,9 (3,8-6,0)	IgG = 2,6 (0,9-3,5)	IgG = ND	
		IgA = NR	IgA = NR	IgA = NR	IgA = NR	

						umbilical e 96,4% de sangue neonatal foram positivas para imunoglobulina G anti-SARS-CoV-2
Romero Ramírez et al. (2021)	mRNA (Pfizer e Moderna)	IgM = NR	IgM = 0.04±0.08	IgM = NR	IgM = 0.01±0.00	Todas as mães vacinadas desenvolveram anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 RBD-S1 específicos em amostras de soro e leite. Todas as amostras de leite materno analisadas continham anticorpos IgG específicos e 89% delas anticorpos IgA específicos. Correlação altamente significativa entre os níveis de anticorpos em amostras de soro e de leite materno.
		IgG = 3379.64±1639.46	IgG = 12.19±11.74	IgG = 0.41±0.37	IgG = 0.02±0.05	
		IgA = NR	IgA = 1.73±1.59	IgA = NR	IgA = 0.21±0.08	
Valcarce et al. (2021)	mRNA (Pfizer e Moderna)	IgM = NR	IgM = NR	IgM = NR	IgM = NR	As vacinas (mRNA, Pfizer/BioNTech, Moderna) contra a COVID-19 induzem a secreção de IgA e IgG no leite humano. O pico de IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 no leite e plasma humanos ocorreram 7 a 10 dias após a segunda dose da vacina contra a COVID-19.
		IgG = 16-30 dias após a 1ª dose = 3.49±0.05 7-10 dias após a 2ª dose = 4.90±0.13	IgG = 16-30 dias após a 1ª dose = 0.50±0.08 7-10 dias após a 2ª dose = 1.77±0.20	IgG = 3.27±0.04	IgG = 0.08±0.02	
		IgA = 16-30 dias após a 1ª dose = 3.38±0.01 7-10 dias após a 2ª dose = 3.66±0.05	IgA = 16-30 dias após a 1ª dose = 1.65±0.13 7-10 dias após a 2ª dose = 2.34±0.18	IgA = 3.23±0.01	IgA = 1.41±0.12	

Nota: ND = Não detectado; NI = Não reportado

Fonte: Elaboração própria

Com base na resposta imune à vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 entre lactantes vacinadas em comparação às não vacinadas, verificou-se que após a vacinação com os imunizantes Pfizer-BioNTech ou Moderna, todas as amostras de sangue e leite materno das lactantes imunizadas foram positivas para anticorpos IgG. Observou-se ainda que os níveis de imunoglobulina IgG foram mais elevados no sangue do que no leite materno (JAKUSZKO et al., 2021; NIR et al., 2021; ROMERO RAMÍREZ et al., 2021; VALCARCE et al., 2021).

Também foi verificado que as lactantes vacinadas apresentaram níveis maiores de imunoglobulina IgA no soro e leite em relação às que não receberam imunização e com aumento do quantitativo da IgA após a segunda dose (JAKUSZKO et al., 2021; VALCARCE et al., 2021).

Apenas dois estudos analisaram a imunoglobulina IgM nas amostras. Jakuszko et al. (2021) verificaram que esse anticorpo foi indetectável em todas as amostras. E Romero Ramírez et al. (2021) avaliaram o IgM apenas no leite materno e observaram aumento do seu quantitativo entre as lactantes vacinadas.

Todos os artigos selecionados tiveram pontuação de oito pontos performando alta qualidade metodológica ([Tabela III](#)).

Tabela 3. Avaliação de qualidade da Escala newcastle-Ottawa (NOS) de cada estudo de coorte incluído

		Jakuszko et al. (2021)	Nir et al. (2021)	Romero Ramírez et al. (2021)	Valcarce et al. (2021)
S e l e ç ã o	Representatividade da coorte exposta	-	-	-	-
	Seleção de coorte não exposta	★	★	★	★
	Determinação da exposição	★	★	★	★
	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	★	★	★	★
C o m p a r a b i l i d a d e	Ajustes para os fatores de risco mais importantes	★	★	★	★
	Ajustes para outros fatores de risco	★	★	★	★
D e s f e c h o	Determinação do desfecho	★	★	★	★
	O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?	★	★	★	★
	Adequação de acompanhamento da coorte	★	★	★	★
	Pontuação de qualidade total	8	8	8	8

Fonte: WELLS et al. (2021).

DISCUSSÃO

Até a data do registro no Prospero, esta foi primeira revisão sistemática que comparou o quantitativo de anticorpos neutralizantes no sangue e no leite humano de lactantes vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 em relação àquelas não vacinadas.

A vacinação funciona como a entrada de antígenos não patogênicos que interagem com o sistema imune responsável pela defesa do organismo (SILVA JUNIOR, 2010) e proporciona a produção de anticorpos que são moléculas glicoproteicas capazes de detectar, reconhecer e eliminar o antígeno (SILVERTON, NAVIA, DAVIES, 1977). Os anticorpos apresentam cinco formas básicas designadas como imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) (NEWMAN, 1995) que podem ser encontradas em diversos fluidos corporais como a saliva, fluido gastrointestinal, sangue ou leite materno (SCHNEIDER et al., 2017).

O leite materno oferecido aos recém-nascidos durante a amamentação é extremamente rico tanto em sua composição nutricional quanto nos fatores bioativos não nutritivos, como os anticorpos que contribuem para a redução da morbimortalidade infantil através da proteção imunológica e redução no risco de contaminação (BALLARD, MORROW, 2013; BRASIL, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida e a continuação da amamentação combinada com alimentação complementar por dois anos ou mais (WHO, 2022). Mesmo diante da verificação de partículas virais do SARS-CoV-2 no leite humano, a amamentação foi recomendada entre mulheres com suspeita ou confirmação da doença dado que a transmissão viral pelo leite humano, se houver, é bastante rara (AURITI, 2020) e que os seus benefícios tanto para as mulheres quanto para os recém-nascidos superam

significativamente o risco de transmissão desse vírus para os recém-nascidos (WHO, 2020).

Em unanimidade, os estudos selecionados para compor a presente revisão sistemática apontaram que após a vacinação com a única tecnologia empregada RNA mensageiro (mRNA), dos fabricantes Pfizer-BioNTech e Moderna, as lactantes apresentaram diferentes tipos de anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 no sangue e no leite materno, sendo eles IgG, IgA e IgM (JAKUSZKO et al., 2021; NIR et al., 2021; ROMERO RAMÍREZ et al., 2021; VALCARCE et al., 2021). Além disso, observou-se aumento no quantitativo de anticorpos após a administração da segunda dose da vacina, o que ratifica a importância de completude do esquema vacinal conforme recomendação dos fabricantes (JAKUSZKO et al., 2021; VALCARCE et al., 2021).

Em relação aos tipos de imunoglobulinas avaliadas pelos estudos, observou-se que a imunoglobulina IgM não foi mensurada nos estudos de Nir et al. (2021) e Valcarce et al. (2021). Jakuszko et al. (2021) não detectaram essa imunoglobulina nas amostras de leite e sangue das lactantes (incluindo aquelas coletadas após a vacinação). Apenas Romero Ramírez et al. (2021) detectaram IgM nas amostras de leite materno, no entanto, em quantidade mínima. Esse resultado possivelmente se deu pelo fato de a IgM ser encontrada principalmente quando a infecção ainda se encontra ativa, geralmente atinge o pico na primeira semana após a infecção e desaparece do sangue periférico mais cedo que a IgG (PHIPPS, 2020; ZOHAR, ALTER, 2020).

A imunoglobulina IgG foi detectada no leite e no sangue das lactantes vacinadas que compuseram a amostra dos quatro estudos selecionados (JAKUSZKO et al., 2021; NIR et al., 2021; ROMERO RAMÍREZ et al., 2021; VALCARCE et al., 2021), enquanto entre as não vacinadas, a IgG foi minimamente detectada em dois estudos (ROMERO RAMÍREZ et al., 2021; VALCARCE et al., 2021). Interessa saber que a

IgG é geralmente o anticorpo mais abundante no soro e é sintetizada principalmente na resposta imune secundária a patógenos. A IgG pode ativar a via clássica do sistema complemento e também é altamente protetora (JUSTIZ VAILLANT, 2022).

Quanto a IgA, Jakuszko et al. (2021) e Valcarce et al. (2021) observaram que as lactantes vacinadas apresentaram níveis maiores de IgA no soro e leite em relação às não vacinadas. Já Romero Ramírez et al. (2021) verificaram que apenas as amostras de leite humano foram positivas para IgA em ambos os grupos. Nir et al. (2021), por sua vez, não analisou a presença de IgA em nenhuma das amostras. A IgA, após a IgG, é a segunda imunoglobulina mais abundante nas secreções externas como saliva, lágrimas, colostro, secreções respiratórias e do intestino. Sendo assim, a IgA é importante na linha de defesa imunológica primária contra infecções locais em áreas como trato respiratório e gastrointestinal (JUSTIZ VAILLANT, 2022).

A transferência eficiente de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 para seus recém-nascidos através da placenta de mulheres vacinadas na gravidez com a tecnologia mRNA BNT162b2 foi relatada (NIR et al., 2021). Corroborando com este resultado, Collier et al. (2021), em uma coorte de parturientes vacinadas contra a COVID-19 durante a gravidez, também detectaram a presença de IgG anti-SARS-CoV-2 no soro materno no parto e no sangue do cordão umbilical, sugerindo a existência de transferência transplacentária eficiente de anticorpos maternos.

Outras vacinas, a exemplo da influenza, também aumentaram os anticorpos no leite e sangue materno de lactantes vacinadas. Schlaudecker et al. (2013), em um estudo prospectivo desenvolvido em Bangladesh, analisaram o leite materno e o soro de 340 mulheres que receberam a vacina contra influenza. Os resultados desse estudo mostraram que os anticorpos IgA anti-influenza foi maior no leite materno e sangue das mães que receberam a vacina. Além disso, os altos níveis sustentados de IgA específico

no leite materno de mulheres imunizadas durante a gravidez sugerem que a amamentação pode fornecer proteção da mucosa local específica da vacina para o lactente até os 6 meses de idade.

Raya et al. (2014) objetivando examinar os níveis de IgA e IgG específicos para coqueluche no leite materno, recrutaram 37 mulheres (25 vacinadas com Tdap e 12 mulheres não vacinadas) para compor uma coorte. Verificou-se que os níveis de anticorpos para coqueluche no leite materno foram significativamente maiores entre as mulheres vacinadas com Tdap durante a gravidez em relação as não vacinadas.

Nesse sentido, com base nos estudos selecionados foi possível verificar que a vacina contra a COVID-19, tal como outras vacinas aprovadas para uso em gestantes e puérperas, a exemplo daquelas contra influenza, tétano, difteria e coqueluche, ocasiona aumento do quantitativo de anticorpos no leite e sangue de mulheres que optaram por receber a imunização contra o vírus SARS-CoV-2 (RAYA ET AL., 2021; SCHLAUDECKER et al., 2013).

Em suma, três estudos incluídos nessa revisão (JAKUSZKO et al., 2021; ROMERO RAMÍREZ et al., 2021; VALCARCE et al., 2021) constataram correlação altamente significativa entre os níveis de anticorpos em amostras de soro e aqueles no leite materno. Assim, a presença de anticorpos no sangue parece predizer o aparecimento de anticorpos no leite humano.

É importante ressaltar que para constatar que mães vacinadas contra COVID-19 podem transferir imunidade passiva para seus recém-nascidos através da amamentação, capaz de protegê-los potencialmente contra a infecção por SARS-CoV-2, é necessário estudos futuros acerca dos efeitos da vacinação nos anticorpos do recém-nascido e a capacidade de neutralização desses anticorpos.

Outro aspecto importante a ser considerado para elucidação dos possíveis benefícios da vacinação na proteção maternoinfantil contra o vírus SARS-CoV-2, é qual seria o momento ideal para administração da vacina (primeiro, segundo ou terceiro trimestre de gestação, ou ainda, durante a lactação). Visto que, o estudo de Mithal et al. (2021), realizado com mulheres que receberam a vacinação contra COVID-19 durante a gravidez, demonstrou que a transferência de anticorpos parece aumentar com a latência da vacinação e sugeriu que pelo menos entre as mulheres no terceiro trimestre a vacinação precoce pode produzir maior imunidade neonatal. No entanto, Yang et al. (2022), em uma coorte retrospectiva com 1.359 gestantes, demonstraram que a imunização em qualquer trimestre da gravidez, ou antes da gravidez, está associada a níveis detectáveis de anticorpos maternos anti-SARS-CoV-2 no parto. Embora os níveis mais altos de anticorpos maternos e, conseqüentemente, no sangue do cordão umbilical ocorram com a vacinação no início do terceiro trimestre.

Uma vez que as pesquisas sobre aspectos do vírus SARS-CoV-2 são extremamente importantes dado ao curto período de descoberta do vírus e simultaneamente a importância de estudar os efeitos de toda e qualquer imunização, essa revisão sistemática possibilita visão ampliada do estado da arte sobre a expressão de anticorpos maternos contra a COVID-19 naquelas mulheres vacinadas, proporcionando dessa forma um pressuposto que a vacinação é a maneira mais promissora e segura de proteção materna e infantil.

Em relação às limitações, apenas dois estudos compararam o quantitativo de anticorpos entre lactantes vacinadas e não vacinadas, no entanto apenas Romero Ramírez et al. (2021) e Jakuszko et al. (2021) realizaram testes para comprovar que essas mulheres não estavam infectadas ou se já possuíam anticorpos contra COVID-19 no momento da coleta. Todos os estudos relataram apenas vacinas do tipo mRNA, não

sendo possível generalizar os resultados para as demais tecnologias. Estudos futuros devem preferencialmente avaliar o efeito das demais tecnologias de vacinas disponíveis e o efeito das doses de reforço de cada uma delas. Valcarce et al. (2021) considerou o grupo não exposto (lactantes não vacinadas), como grupo exposto, posteriormente, após as lactantes tomarem a vacina contra o novo coronavírus. Já Nir et al. (2021) utilizaram mulheres recuperadas de COVID-19 com testes anteriores positivos documentados para SARS-CoV-2 como grupo de controle. Além disso, algumas diferenças importantes nos estudos incluíram o tamanho amostral das participantes, os métodos de coleta e a variabilidade na quantidade de vezes das análises das amostras. Por fim, todos os estudos incluídos nesta revisão foram internacionais, reafirmando a escassez de estudos sobre essa temática no Brasil.

CONCLUSÃO

Na presente revisão, verificou-se que após a vacinação com os imunizantes Pfizer-BioNTech ou Moderna, todas as amostras de sangue e leite materno das lactantes foram positivas para anticorpos IgG, sendo ainda mais preponderante no sangue. Igualmente, as lactantes vacinadas apresentaram níveis maiores de IgA no soro e leite em relação às não vacinadas. Além disso, a resposta imune à vacinação contra SARS-CoV-2 é maior após a administração da segunda dose, ou seja, quando as lactantes completam o esquema vacinal indicado por cada fabricante de vacina. Portanto, como as lactantes vacinadas contra o vírus SARS-CoV-2 apresentam maior expressão de anticorpos em relação às não vacinadas, é provável que, além da proteção materna contra COVID-19, a imunização também forneça imunidade neonatal através da amamentação. Dessa forma encorajando a vacinação contra COVID-19 em gestantes e puérperas, como também a amamentação.

REFERÊNCIAS

1. AURITI, Cinzia et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): are hypotheses more than evidences? **American journal of perinatology**, v. 37, n. S 02, p. S31-S38, 2020.
2. BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric Clinics**, v. 60, n. 1, p. 49-74, 2013.
3. BEHARIER, Ofer et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. **The Journal of clinical investigation**, v. 131, n. 13, 2021.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Bases para discussão de política nacional de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno**. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/bases_discussao_politica_aleitamento_materno.pdf. Acesso em 03 dez. 2021.
5. CALIL, Valdenise Martins Laurindo Tuma et al. CoronaVac can induce the production of anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies in human milk. **Clinics**, v. 76, 2021.
6. COLLIER, Ai-ris Y. et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. **Jama**, v. 325, n. 23, p. 2370-2380, 2021.
7. DEMERS-MATHIEU, Veronique; DAPRA, Ciera; MEDO, Elena. Comparison of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies' binding capacity between human milk and serum from coronavirus disease 2019-Recovered women. **Breastfeeding Medicine**, v. 16, n. 5, p. 393-401, 2021.
8. DRUGS AND LACTATION DATABASE (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). **COVID-19 vaccines**, 2006. [Updated 2020 dec. 21]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547437/#_NBK547437_pubdet. Acesso em: 5 jan. 2022.
9. GUIDA, Maurizio et al. COVID-19 vaccine mRNA BNT162b2 elicits human antibody response in milk of breastfeeding women. **Vaccines**, v. 9, n. 7, p. 785, 2021.
10. JAKUSZKO, Katarzyna et al. Immune response to vaccination against COVID-19 in breastfeeding health workers. **Vaccines**, v. 9, n. 6, p. 663, 2021.
11. JUSTIZ VAILLANT, Angel A. et al. *Immunoglobulin*. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): 2022. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513460/#_NBK513460_pubdet.

Acesso em: 28 set 2022.

12. MITHAL, Leena B. et al. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 225, n. 2, p. 192-194, 2021.
13. NEWMAN, Jack. How breast milk protects newborns. **Scientific American**, v. 273, n. 6, p. 76-79, 1995.
14. NIR, Omer et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. **American journal of obstetrics & gynecology MFM**, v. 4, n. 1, p. 100492, 2022.
15. PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **bmj**, v. 372, 2021.
16. PERL, Sivan Haia et al. SARS-CoV-2–specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. **Jama**, v. 325, n. 19, p. 2013-2014, 2021.
17. PHIPPS, William S. et al. SARS-CoV-2 antibody responses do not predict COVID-19 disease severity. **American journal of clinical pathology**, v. 154, n. 4, p. 459-465, 2020.
18. RASMUSSEN, Sonja A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 222, n. 5, p. 415-426, 2020.
19. RAYA, Bahaa Abu et al. The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus–diphtheria–acellular pertussis vaccination. **Vaccine**, v. 32, n. 43, p. 5632-5637, 2014.
20. ROMERO RAMÍREZ, Dolores Sabina et al. SARS-CoV-2 antibodies in breast milk after vaccination. **Pediatrics**, v. 148, n. 5, 2021.
21. SCHLAUDECKER, Elizabeth P. et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e70867, 2013.
22. SCHNEIDER, Christoph et al. Isolation of antibodies from human plasma, saliva, breast milk, and gastrointestinal fluid. **Natural Antibodies: Methods and Protocols**, p. 23-31, 2017.
23. SILVA JUNIOR, Arnaud Marcolino da et al. **Proposta de gestão on-line das informações de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 2010. Tese de Doutorado.

24. SILVERTON, E. W.; NAVIA, Manuel A.; DAVIES, David R. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 74, n. 11, p. 5140-5144, 1977.
25. THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG) [Internet]. **Statement of Strong Medical Consensus for Vaccination of Pregnant Individuals Against COVID-19**, 2021. Disponível em: <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/08/statement-of-strong-medical-consensus-for-vaccination-of-pregnant-individuals-against-covid-19>. Acesso em: 5 jan. 2022.
26. VALCARCE, Vivian et al. Detection of SARS-CoV-2-specific IgA in the human milk of COVID-19 vaccinated lactating health care workers. **Breastfeeding Medicine**, v. 16, n. 12, p. 1004-1009, 2021.
27. VAN KEULEN, Britt J. et al. Human milk from previously COVID-19-infected mothers: the effect of pasteurization on specific antibodies and neutralization capacity. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1645, 2021.
28. WELLS, George et al. **Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses;** c2021. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 28 out. 2022.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) [Internet]. **Breastfeeding.** [2020?]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2. Acesso em: 9 jul. 2022.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020.** World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. Acesso em: 03 jun. 2022.
31. YANG, Yawei J. et al. Association of gestational age at coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination, history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, and a vaccine booster dose with maternal and umbilical cord antibody levels at delivery. **Obstetrics & Gynecology**, v. 139, n. 3, p. 373-380, 2022.
32. ZOHAR, Tomer; ALTER, Galit. Dissecting antibody-mediated protection against SARS-CoV-2. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 392-394, 2020.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa dissertação de mestrado culminou na escrita de um artigo de revisão sistemática, de relevância científica, visto que até a data de registro da revisão no PROSPERO não havia nenhuma revisão cadastrada, seja ela internacional ou nacional, com objetivo de sintetizar as principais evidências relevantes disponíveis sobre o quantitativo de anticorpos neutralizantes no leite e no sangue de lactantes vacinadas para SARS-CoV-2. Salienta-se que a escolha do tema foi fundamentada nos inúmeros benefícios que o aleitamento materno pode resultar na saúde da mulher e do recém-nascido, principalmente em relação à imunização e proteção contra doenças.

A vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 na gestação e/ou puerpério é de extrema importância. Além disso, não existem vacinas aprovadas para crianças menores de 6 meses, portanto, é provável que a prévia vacinação das lactantes também exerça efeito benéfico para esse grupo.

No artigo de revisão, foi observada algumas disparidades dos estudos que analisaram anticorpos neutralizantes no sangue e leite materno. No que diz respeito a realização de teste prévio para comprovar se as lactantes não estavam infectadas ou se já possuíam anticorpos contra COVID-19 no momento da coleta, apenas um artigo realizou esse tipo de teste. Além disso, todos os estudos relataram apenas vacinas do tipo mRNA, não sendo possível generalizar os resultados para as demais tecnologias. Apesar de todos os estudos selecionados terem constatado a presença de anticorpos no leite e no sangue materno, a disparidade dos resultados pode ser inferida pela diferença do tamanho amostral dos estudos, tipo e tempo de aleitamento materno, método utilizado na avaliação dos anticorpos e a variabilidade na quantidade de vezes das análises das amostras.

É importante salientar que a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 5 de maio de 2023, no entanto, isso não significa que a COVID-19 não seja mais um risco à saúde. A disseminação global da doença ainda está sendo chamada de pandemia. Isso sugere que é conveniente os países fazerem a transição de um modo de emergência para o gerenciamento da COVID-19 junto com outras doenças infecciosas⁶⁵. Nesse sentido, estudos futuros devem ser desenvolvidos com objetivo de avaliar o efeito das demais tecnologias de vacinas disponíveis e o efeito das doses de reforço de cada uma delas nos anticorpos presentes no leite e sangue materno.

REFERÊNCIAS

1. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
2. UOL [Internet]. Primeiro contágio pelo coronavírus teria acontecido em novembro, diz jornal; 2020 [citado em 06 Jul 2023]. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/efe/2020/03/13/jornal-afirma-que-primeiro-contagio-da-covid-19-na-china-ocorreu-em-novembro.htm>
3. WHO (World Health Organization) [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; 2023 [citado em 06 Jul 2023]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
4. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Painel coronavírus; 2022 [citado em 11 Jul 2022]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
5. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. COVID-19 vaccines. [citado em 18 Nov 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922>.
6. UOL [Internet]. Primeiro lote da CoronaVac chega ao Brasil; 2020 [citado em 13 Jul 2022]. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/11/19/doses-da-coronavac-chegam-ao-brasil.htm>
7. Nota Técnica nº 717/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Orientações referentes à continuidade da vacinação contra a Covid-19 dos grupos prioritários elencados no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19 (PNO) e início da vacinação da população geral (18 a 59 anos de idade). (2021).
8. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, Postpartum Care, and COVID-19 Vaccination in 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1099–1100. doi: 10.1001/jama.2021.1683
9. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Nov 6;69(44):1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
10. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy

- Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. Statement of Strong Medical Consensus for Vaccination of Pregnant Individuals Against COVID-19; 2021 [citado em 29 Out 2021]. Disponível em: <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/08/statement-of-strong-medical-consensus-for-vaccination-of-pregnant-individuals-against-covid-19>
 12. Prabhu M, Murphy EA, Sukhu AC, Yee J, Singh S, Eng D, et al. Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. *Obstet Gynecol*. 2021 Aug 1;138(2):278-280. doi: 10.1097/AOG.0000000000004438.
 13. Beharier O, Plitman Mayo R, Raz T, Nahum Sacks K, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021 Jul 1;131(13):e150319. doi: 10.1172/JCI150319.
 14. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Djian E, Zigron R, Wolf DG, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 3:ciab266. doi: 10.1093/cid/ciab266.
 15. Silva Junior AM. Proposta de gestão on-line das informações de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [Dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2010.
 16. Silverton EW, Navia MA, Davies DR. Three-dimensional structure of an intact human immunoglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74 (11):5140-5144. doi: 10.1073/pnas.74.11.5140
 17. Newman J. How Breast Milk Protects Newborns. *Scientific American*. 1995;4: 76-79.
 18. Schneider C, Illi M, Lötscher M, Wehrli M, von Gunten S. Isolation of Antibodies from Human Plasma, Saliva, Breast Milk, and Gastrointestinal Fluid. *Methods Mol Biol*. 2017;1643:23-31. doi: 10.1007/978-1-4939-7180-0_3.
 19. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, Lopes DG, Canhão H, Soares H, et al. COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a

- prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 17;21(1):632. doi: 10.1186/s12884-021-04051-6.
20. Golan Y, Prahl M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine Related Antibodies in Mother-Infant Dyads. *Front Immunol*. 2021 Nov 3;12:777103. doi: 10.3389/fimmu.2021.777103.
 21. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017 Jun 28;39(2):155. doi: 10.4081/pmc.2017.155.
 22. WHO (World Health Organization) [Internet]. Breastfeeding; 2022 [citado em 09 Jul 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2
 23. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance (27 May 2020). Geneva: World Health Organization; 2020.
 24. Auriti C, De Rose DU, Tzialla C, Caforio L, Ciccio M, Manzoni P, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are Hypotheses More than Evidences? *Am J Perinatol*. 2020 Sep;37(S 02):S31-S38. doi: 10.1055/s-0040-1714346.
 25. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr*. 2021 Feb 1;175(2):157-167. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298.
 26. Van Keulen BJ, Romijn M, Bondt A, Dingess KA, Kontopodi E, van der Straten K, et al. Human Milk from Previously COVID-19-Infected Mothers: The Effect of Pasteurization on Specific Antibodies and Neutralization Capacity. *Nutrients*. 2021 May 13;13(5):1645. doi: 10.3390/nu13051645.
 27. Bobik TV, Kostin NN, Skryabin GA, Tsabai PN, Simonova MA, Knorre VD, et al. Epitope-Specific Response of Human Milk Immunoglobulins in COVID-19 Recovered Women. *Pathogens*. 2021 Jun 5;10(6):705. doi: 10.3390/pathogens10060705.
 28. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) [Internet]. Histórico da pandemia de COVID-19. [s.d.] [citado em 30 Out 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>

29. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. National Library of Medicine. Apr;49(2):233-239. doi: 10.1007/s15010-020-01531-3.
30. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. National Library of Medicine. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757.
31. Cai X, Jiang H, Zhang S, Xia S, Du W, Ma Y, et al. Clinical manifestations and pathogen characteristics in children admitted for suspected COVID-19. *PMC. Front Med*. 2020;14(6):776-785. doi: 10.1007/s11684-020-0820-7
32. Ahmed I, Hasan M, Akter R, Sarkar BK, Rahman M, Sarker MS, et al. Behavioral preventive measures and the use of medicines and herbal products among the public in response to Covid-19 in Bangladesh: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243706. doi: 10.1371/journal.pone.0243706.
33. Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE [Internet]. Johns Hopkins University; 2020 [citado em 11 Jul 2022]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
34. Francisco R, Lacerda, L, Rodrigues AS. Observatório Obstétrico BRASIL - COVID-19: 1.031 mortes maternas por COVID-19 e o acesso desigual aos serviços de saúde. *Clinics*. 2021;76:e3120. doi: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3120>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico especial: COVID-19. Semana Epidemiológica 49, 4/12 a 10/12/2022. Brasília (DF); 2022.
36. Instituto Butantan [Internet]. COVID-19 já matou mais de 1.400 crianças de zero a 11 anos no Brasil e deixou outras milhares com sequelas. 07 de janeiro de 2022 [citado em 18 Ago 2022]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/covid-19-ja-matou-mais-de-1.400-criancas-de-zero-a-11-anos-no-brasil-e-deixou-outras-milhares-com-sequelas>
37. World Health Organization [Internet]. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2021 [citado em 26 Out 2021]. Disponível em <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

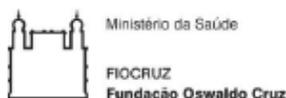
38. Pfizer [Internet]. Vacina de RNA mensageiro. Pfizer; 2020 [citado em 30 Out 2021]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias%20/vacina-de-rna-mensageiro>
39. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIM) [Internet]. Vacinas de vetores virais não replicantes. Sociedade Brasileira de Imunizações; 2021 [citado em 28 Nov 2021]. Disponível em: <https://sbim.org.br/covid-19/87-desenvolvimento-e-tecnologia-das-vacinas/plataforma-tecnicas-das-vacinas/1554-vacinas-de-vetores-virais-nao-replicantes>
40. Holton K. Imunização no Reino Unido: Mulher de 90 anos é 1ª vacinada contra Covid-19. CNN Brasil [Internet]; 08 de dezembro de 2020 [citado em 17 Jun 2022]. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/internacional/britanica-de-90-anos-e-primeira-a-receber-a-vacina-da-pfizer-fora-dos-testes/>
41. Baddini B, Fernandes D. Primeira pessoa é vacinada contra Covid-19 no Brasil. CNN Brasil [Internet]; 17 de janeiro de 2021 [citado em 17 Jun 2022]. Disponível em: <https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/primeira-pessoa-e-vacinada-contra-covid-19-no-brasil/>
42. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Informações sobre vacinas: Vacinas – Covid-19. Brasília (DF); 2022.
43. Nota técnica nº 114/2022-DEIDT/SVS/MS. Recomendação da vacina COVID-19 Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses a 2 anos de idade COM COMORBIDADES (2 anos, 11 meses e 29 dias). (2022).
44. World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines safety. 24 Jan 2022 [citado em 17 Jun 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines-safety](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines-safety)
45. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017):475-490. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
46. Brasil. Bases para discussão de política nacional de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno. Ministério da Saúde. Brasília-DF; 2017.

47. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013 Feb;60(1):49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
48. Abdala MAP. Aleitamento materno como programa de ação de saúde preventiva no Programa de Saúde de família [Monografia]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas gerais; 2011.
49. Fiuza C, Morais PB. Leite materno: Fatores imunogênicos e imunoglobulinas. Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro.* 2017: 192-205. Disponível em https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2017/leite_materno_fatores_imunogenicos_e_imunglobulinas_126.pdf
50. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 103(3):341-363. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012
51. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. Scientific Brief. Geneva: WHO; 2020.
52. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci.* 2021 Jan;1484(1):32-54. doi: 10.1111/nyas.14477
53. Nota Técnica nº 15/2020-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. Trata-se de avaliação de medida para o enfrentamento da situação de emergência em saúde pública no contexto da infecção da COVID-19 causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), sobre questionamento da Rede de Atenção à Saúde (RAS) sobre a preservação da amamentação em situação de risco iminente de transmissão do respectivo vírus, em situações em que a mãe apresente sintomatologia compatível com síndrome gripal. (2020).
54. Rimer J, Cohen IR, Friedman N. Do all creatures possess an acquired immune system of some sort? *Bioessays.* 2014 Mar;36(3):273-81. doi: 10.1002/bies.201300124.
55. Nunes APCA. Seleção de peptídeos miméticos do epítipo reconhecido por anticorpos terapêuticos conta o antígeno CD3 humano [Dissertação]. Brasília: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília; 2018.

56. Nandakumar KS. Targeting IgG in Arthritis: Disease Pathways and Therapeutic Avenues. *Int J Mol Sci.* 2018 Feb 28;19(3):677. doi: 10.3390/ijms19030677.
57. Barardi CRM, Carobrez SG, Pinto AR. *Imunologia*. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2009.
58. World Health Organization [Internet]. Como funcionam as vacinas. 2021 [citado em 25 Maio 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>
59. Guida M, Terracciano D, Cennamo M, Aiello F, La Civita E, Esposito G, et al. COVID-19 Vaccine mRNA BNT162b2 Elicits Human Antibody Response in Milk of Breastfeeding Women. *Vaccines* 2021;9(7):785. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9070785>
60. Calil VMLT, Palmeira P, Zheng Y, Krebs VLJ, Carvalho WB, Carneiro-Sampaio M. CoronaVac can induce the production of anti-SARS-CoV-2 IgA antibodies in human milk. *Clinics.* 2021 Jun 28;76:e3185. doi: 10.6061/clinics/2021/e3185.
61. Longueira Y, Ojeda DS, Battistelli RBA, Sanchez L, Oviedo Rouco S, Albano D, et al. SARS-CoV-2-Specific IgG and IgA response in maternal blood and breastmilk of vaccinated naïve and convalescent lactating participants. *Front Immunol.* 2022 Oct 3;13:909995. doi: 10.3389/fimmu.2022.909995.
62. Ricciardi A, Zelini P, Cassaniti I, Avanzini MA, Colaneri M, De Silvestri A, Baldanti F, Bruno R. Serum and breastmilk SARS-CoV-2 specific antibodies following BNT162b2 vaccine: prolonged protection from SARS-CoV-2 in newborns and older children. *Int J Infect Dis.* 2022 Sep;122:905-909. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.055.
63. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160
64. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, M Losos, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. 2021 [citado em 06 Jul 2023]. Disponível em: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

65. World Health Organization [Internet]. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. 05 maio 2023 [citado em 03 Jul 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-%28covid-19%29-pandemic>

ANEXO 1. Parecer de dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa



REGISTRO DE PROJETO

Declaro que o projeto “ANTICORPOS NEUTRALIZANTES CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2 NO SANGUE E LEITE HUMANO DE LACTANTES PREVIAMENTE VACINADAS”, desenvolvido por Ianne Stéfani Angelim Vieira sob a orientação de DANIELE MARANO, protocolado sob o nº 2874/VDP/2023, atende as exigências Institucionais para seu registro definitivo na Coordenação de Pesquisa.

Informamos:

1 – Os produtos resultantes deste projeto (cartilhas, manuais, protocolos, orientações, TCC, dissertações, teses, artigos científicos, etc) devem ser depositados nos repositórios institucionais ARCA (<https://www.arca.fiocruz.br>), ARCA Dados (<https://arcadados.fiocruz.br>) e Educare (educare.fiocruz.br) conforme a Política de Ciência Aberta da Fiocruz. (<https://portal.fiocruz.br/ciencia-aberta-na-fiocruz>).

2 - Os projetos considerados pelas resoluções CNS 466/2012, CNS 510/2016 ou CNS 580/2018 só poderão ser executados nas dependências do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - IFF após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IFF e que estes devem ser cadastrados na plataforma Brasil em até 90 dias a contar da data deste documento.

Rio de Janeiro, sexta-feira, 1 de setembro de 2023.