

PESQUISA DE IgG, IgM e IgA PARA SARS-COV-2 EM LEITE MATERNO - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Research of IgG, IgM and IgA for sars-cov-2 in breast milk - a systematic review

Catharina Corrêa COSTA¹; Lysandro Pinto BORGES^{1,2*}; Ana Valeria Lopes Corrêa COSTA³

¹ Programa de Pós-Graduação “Mestrado Profissional em Gestão e Inovação Tecnológica em Saúde da Universidade Federal de Sergipe, 49100-000, São Cristóvão-Sergipe, Brasil

² Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, 49100-000, São Cristóvão-Sergipe, Brasil

³ DEP, Universidade de Aveiro-UA, 3810-193, Aveiro, Portugal

*lysandro.borges@gmail.com

Resumo

O aleitamento materno por mães com COVID-19 ainda merece atenção e cuidado em relação às consequências ao bebê, sendo que até a presente data, estudos sugerem que não há risco. Posto isso, fez-se necessária esta revisão sistemática, com o objetivo de reunir estudos que evidenciaram a presença do SARS-COV-2 em leite humano, por meio de dosagem de IgM, IgG e IgA neste material biológico. Ao consultar as bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, foram identificados 147 trabalhos, dos quais 37 abordam em algum momento o aleitamento materno e a COVID-19, sendo 14 estudos que abordam dosagens de anticorpos em leite materno. Destes, 1 utilizou o teste ELISA para detecção de IgA. Nos demais estudos a metodologia utilizada foi a de RT-PCR para detecção do vírus SARS-COV-2 em leite materno, onde houve a detecção da presença do vírus em poucas amostras. Sugere-se nestes trabalhos que o SARS-CoV-2 pode ser identificado no leite materno, mas os estudos não elucidam sobre a validação do método e sua sensibilidade, além disso não houve descrição se a carga viral presente no leite da mãe seria suficiente para infectar o bebê. Outrossim, não foram localizadas pesquisas concluídas envolvendo teste sorológicos para detecção de anticorpos em colostro humano. Nesse sentido, tornam-se urgentes mais estudos sorológicos em aleitamento materno por mães com COVID.

Palavras-chave: Aleitamento Materno, Colostro, COVID-19, SARS-COV-2, Sorologia.

Abstract

Breastfeeding by COVID-19 positive mothers still deserves attention and care regarding the consequences for the baby. To date, studies demonstrate no risk. In view of this, there is a need to perform a systematic review and collect studies that have shown the presence of SARS-COV-2 in human milk, by measuring IgM, IgG and IgA in biological material. After searching PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar databases, 147 studies were identified, of which 37 at some point addressed breastfeeding and COVID-19, and 14 of which addressed antibody dosages in breast milk. Of these, one used the ELISA test for IgA detection. In the other studies, the methodology used was RT-PCR to detect the SARS-COV-2 virus in breast milk, where the presence of the virus was detected in a few samples. These studies appointed that SARS-CoV-2 can be identified in breast milk, but could not elucidate about the validation of the method and its sensitivity. In addition, there was no description if the viral load present in the milk would be sufficient to infect the baby. Furthermore, no completed research involving serological tests for the detection of antibodies in human colostrum has been found. Thus, more serological studies on COVID-19 positive breastfeeding mothers are mandatory.

Keywords: Breastfeeding, Colostrum, COVID-19, SARS-COV-2, Serology

1. INTRODUÇÃO

Até a presente data não há estudos robustos que evidenciaram, por meio de pesquisa sorológica de anticorpos IgG, IgM, e IgA, a presença do SARS-COV-2 em leite humano. De acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde do Brasil, por não haver evidências de prejuízo à saúde dos bebês, não é aconselhável interromper o aleitamento materno mesmo diante da pandemia do novo coronavírus.

Os testes sorológicos possuem um grande potencial no auxílio diagnóstico ao COVID-19 uma vez que detectam a exposição recente ou anterior ao vírus da SARS-COV-2. Os dados existentes sobre a resposta dos anticorpos (IgM, IgG e IgA) frente a infecção pelo novo coronavírus, ainda são insuficientes e a eficiência dos testes para esse método diagnóstico deve ser avaliada levando em consideração fatores como a sensibilidade e especificidade do teste (Bryant et. al 2020).

O leite materno tem, em sua composição, diversas imunoglobulinas e outros constituintes protetores transmitidos e adquiridos ao longo da vida da mãe e atuam como estimuladores do desenvolvimento do sistema imunológico do bebê (Passanha et al., 2010). Sendo assim, é possível considerar a presença de anticorpos para o SARS-CoV-2 em leite materno de mães que foram diagnosticadas com esse vírus.

Fox *et. al* (2020) demonstrou em estudos preliminares, das 15 amostras de leite materno obtidas de doadoras previamente infectados com SARS-CoV-2, 80% exibiram reatividade para IgA. Esse estudo sugere que pode existir uma forte resposta imune à SARS-CoV-2 dominante em sIgA no leite humano, após infecção na maioria dos indivíduos e que um estudo abrangente dessa resposta é altamente necessário.

Essa revisão sistemática pretendeu reunir trabalhos sobre a metodologia de dosagem para a detecção de anticorpos do vírus SARS-COV-2 em leite humano. Ao pesquisar nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, foram identificados 147 trabalhos, dos quais 37 abordam em algum momento o aleitamento materno e COVID-19 e 14 realizaram dosagens imunológicas em leite materno.

Não foram localizadas pesquisas concluídas envolvendo testes sorológicos para detecção de anticorpos em colostro humano. Nesse sentido, tornam-se necessários mais estudos clínicos sobre a segurança do aleitamento materno por mães com COVID-19, no que se refere aos testes IgM, IgG e IgA.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a presente revisão foi realizada uma ampla busca nas bases de dados, PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, entre os dias 15 de junho a 15 de julho de 2020, com o objetivo de identificar pesquisas que contemplem estudos sobre a presença do SARS-COV-2 em leite humano, utilizando as seguintes palavras-chave: Aleitamento Materno. Colostro. SARS-COV-2. Sorologia.

A escolha das palavras-chave foi efetuada a partir das seguintes combinações: COVID-19 AND breast milk AND serology, COVID-19 AND breastfeeding AND serology, colostrum AND breast milk AND COVID-19, SARS-COV-2 AND breast milk AND serology, SARS-COV-2 AND breastfeeding AND serology, colostrum AND breast milk AND SARS-COV-2, onde foram localizados 147 trabalhos.

Após verificar a adequação dos estudos a essa revisão, foram incluídos 14 artigos ao considerar as suas contribuições sobre pesquisas em leite materno e COVID-19. Nenhum artigo foi localizado contendo todas as palavras-chave.

Os critérios de inclusão relacionados na tabela apresentada nos resultados (TABELA1), considerou os desenhos dos estudos sobre amamentação por mães com SARS-COV-2, tipo de amostras (leite materno) e metodologia de análise das amostras. Foram excluídos os artigos de revisão sistemática.

3. RESULTADOS

A tabela abaixo apresenta as características dos estudos aqui selecionados, que abordam amamentação, COVID-19, SARS-COV-2 e metodologia de análise.

TABELA1:

Data/ DOI	Autor	Desenho do estudo	País	amostra	Grupo de intervenção (mães)	Metodologia de análise	Resultado	Conclusão
17/03/2020 10.1093 / cid / ciaa226	Fan <i>et. al.</i>	Estudo de caso	China	Leite materno	2	RT-PCR	Negativo	A amamentação é desencorajada
26/03/2020 10.1001/ jama.202 0.4621	Dong <i>et. al.</i>	Estudo de caso	China	Leite Materno	1	RT-PCR	Negativo	Exames adicionais de amostras devem ser feitos.
26/03/2020 10.1007/s11 596-020-	Wang <i>et. al.</i>	Estudo de caso	China	Mãe	1	RT-PCR		Casos diagnosticados não são

2174-4								recomendados para amamentar.
13/04/2020 10.1089/bfm .2020.00 95	Salvatori <i>et. al.</i>	Coorte Estudo de caso	Itália	Leite mater no	2	RT-PCR	Negativo	Não há razão para interromper a amamentação.
13/04/2020 10.1007/s11 684-020- 0772-y	Liu <i>et. al.</i>	Estudo de caso	China	Leite mater no	10	RT-PCR	Negativo	Dez amostras, com resultados negativos.
15/04/2020 10.1111/ajo. 13173	Lowe e Dopp	Relato de caso	Austrália	Não infor mado	1	Não informa do		O incentivo ao aleitamento materno parece possível e seguro.
05/05/2020 10.1111/147 1- 0528.162 76	Wu <i>et. al.</i>	Estudo de coorte	China	Leite mater no	3	RT-PCR	1 amostra positiva	Pesquisas adicionais são urgentemente necessárias.
21/05/2020 10.1016/ S0140- 6736(20) 31181-8	Groß <i>et. al</i>	Estudo de Caso	Alemanha	Leite mater no	2	RT-qPCR	1 Amostra positiva nos dias 10,12 e 13	Estudos adicionais de amostras de leite são necessários.
30/05/2020 10.1093/cid/ ciaa673	Tam <i>et. al</i>	Estudo de caso	Austrália	Leitemat erno	1	RT-PCR	Positivo	Apesar de detectado o vírus no leite humano, não interromper a amamentação.
8/05/2020 doi.org/10.1 101/202 0.05.04.2 0089995	Fox <i>et. al.</i>	Estudo experime ntal	EUA	Leite mater no	15	ELISA	Positivo	80% das amostras apresentaram resultado positivo para IgA referente a COVID-19
17/06/2020 10.3201 / eid2606. 200287	Li <i>et. al.</i>	Estudo de caso	China	Leite mater no	1	RT-PCR	Negativo	Transmissão desse vírus, de mãe para filho é improvável.
07/05/2020 10.1016/ S2352- 4642(20) 30140-1	Piersigilli <i>et. al.</i>	Estudo de caso	Bélgica	Leite mater no	1	RT-PCR	Negativo	Foi excluindo a amamentação como via de transmissão.
11/04/2020 10.1016/j.jip h.2020.0 4.004	Peng <i>et. al.</i>	Estudo de Caso	China	Leite mater no	1	RT-PCR	Negativo	O teste no leite materno também foi negativo.
12/02/2020 10.1016/S01 40- 6736(20) 30360-3	Chen <i>et. al.</i>	Revisão de Prontuári os	China	Leite Mate rno	6	RT-PCR	Negativo	Todas as amostras foram negativas para o vírus.

Após a avaliação dos estudos, podemos inferir que: um estudo identificou em 80% das 15 amostras de leite materno obtidas de doadoras previamente infectados com SARS-CoV-2, reatividade para IgA ao utilizar o teste ELISA.

Os demais (13 estudos de caso) utilizaram a metodologia de análise por RT-PCR para a detecção do SARS-COV-2 em leite materno. Foram testadas 32 mães. Destas, 3 apresentaram resultados positivos, e uma das mães apresentou resultado positivo em amostras coletadas em 3 diferentes dias (10, 12 e 13).

As pesquisas onde as amostras utilizadas foram negativas para SARS-CoV-2, acrescentam que:

- Leite materno foi negativo, presumivelmente excluindo a amamentação como via de transmissão (Piersigilli *et. al.*, 2020);

- Diante do resultado negativo, consideram-se necessários exames adicionais de amostras maternas e de recém-nascidos para confirmar esta observação (Dong *et. al.*,2020);

- Quando a SARS-CoV-2 é identificada na mãe e na criança, não há razão para interromper a amamentação e separá-las. Sempre que a amamentação direta não for possível, o uso de leite materno expresso deve ser considerado e promovido para tirar proveito de seus benefícios inquestionáveis (Salvatori *et.al.*, 2020)

- Considera que a mãe pode produzir em hipótese, anticorpos neutralizantes suficientes sem desenvolver condições graves que podem ter um efeito protetor nos lactentes através da amamentação. Entretanto, desencoraja a amamentação, mesmo que no estudo não tenha sido detectado SARS-CoV-2 no leite materno (Fan *et. al.*,2020);

- Deve-se prestar muita atenção à higiene das mãos e seios durante a amamentação. Casos suspeitos, diagnosticados clinicamente, não curados e casos confirmados não são recomendados para amamentar (Wang *et. al.*,2020).

As pesquisas que apresentaram amostras com resultados positivos para SARS-CoV-2 sugerem:

- Estudos adicionais de amostras de leite de mulheres que amamentam e possível transmissão de vírus via amamentação são necessários para desenvolver recomendações às mães com COVID-19 e a possibilidade de amamentar (Groß *et. al.*, 2020);

- Uma das três amostras de leite materno foi positiva. No entanto, pesquisas adicionais são urgentemente necessárias para examinar o leite materno e o risco potencial de contaminação viral (Wu *et. al.*, 2020);

- Apesar de identificado o (RNA) vírus detectável no leite humano, os efeitos adversos foram nulos (Tam *et. al.*, 2020).

4. DISCUSSÃO

O teste utilizado nas amostras de 13 estudos aqui citados, de diferentes países, foi o RT-PCR, onde foram encontrados resultados positivos e negativos para a presença de SARS-COV-2 em leite materno.

Observou-se nesse estudo que as pesquisas de Fan *et. al.*, (2020) de Dong *et. al.* (2020) e de Wang *et. al.*(2020), não demonstraram segurança quanto a recomendação da amamentação por mães com SARS-COV-2, mesmo diante dos resultados negativos dos testes RT-PCR, nas suas respectivas amostras.

As pesquisas de Lowe e Dopp (2020), de Salvatori *et.al.* (2020) e de Tam *et.al.* (2020), consideram que não há razão para interromper a amamentação.

Dez amostras de leite materno de mães com SARS-COV-2 foram obtidos após a primeira lactação e testados negativos, de acordo com Liu *et. al.* (2020). Esses resultados também foram encontrados por Peng *et. al.* (2020) e Chen *et. al.* (2020).

As pesquisas de Li *et. al.* (2020), Piersigilli *et. al.* (2020), e Tam *et. al.* (2020), não consideram que a amamentação transmita o novo coronavírus.

Segundo Wu *et. al.* (2020) e Groß *et. al.* (2020), são necessárias pesquisas adicionais em amostras de leite materno e sobre amamentação como via de transmissão.

É importante ressaltar a não validação da metodologia RT-PCR de análise para a amostra de leite humano. Nenhum estudo detalhou o processamento das amostras, sendo que não foi identificado nesses estudos uma padronização para a realização do teste.

Um estudo com 15 amostras de leite materno obtidas de doadoras previamente infectadas com SARS-CoV-2, 80% exibiram reatividade para IgA. Segundo Fox *et.al.* (2020), esse estudo demonstra uma forte resposta imunológica ao SARS-CoV-2, dominante em sIgA no leite humano após infecção.

Não há um consenso entre os autores sobre a conduta para o aleitamento materno por mães com SARS-COV-2. Apesar de alguns estudos identificarem a presença do vírus no leite materno e considerar a possível a amamentação ser uma via de transmissão do novo coronavírus, a maioria dos estudos recomendam a amamentação.

Não foram encontrados estudos conclusivos sobre a presença de anticorpos IgM, IgG e IgA em leite materno e não foram localizados estudos sobre testes em colostro de mães com COVID-19.

6. CONCLUSÃO

A ausência de evidências robustas quanto à transmissão do novo coronavírus pelo leite materno, torna até o momento, não consensuais as orientações acerca da segurança da amamentação e da doação de leite, por mulheres diagnosticadas com COVID-19. Os artigos estudados compreendem publicações disponíveis entre fevereiro e junho de 2020, destinadas a testagem para detecção do SARS-COV-2 em amostras de leite materno. A maioria destes trabalhos analisou outras amostras (saliva, líquido amniótico, urina e fezes) de mães e bebês. Existe na literatura até o momento, ausência de estudos sobre a detecção de anticorpos no leite materno.

Podemos observar, por meio dessa revisão sistemática, resultados negativos e positivos para SARS-COV-2 na análise das amostras de leite, o que geram mais questionamentos sobre a ação desse vírus no leite materno e consequências para a saúde do bebê. As amostras positivas pelo método RT-PCR levantam dúvidas quanto ao potencial risco infeccioso para criança e se esse método foi validado para estas amostras.

A OMS orienta a amamentação mesmo diante dessas incertezas. Portanto, mais estudos são necessários na área de detecção de anticorpos no leite materno, para compreensão da resposta imunológica ao SARS-COV-2 e a segurança na amamentação, tanto para a mãe como para o bebê.

Não foram localizadas pesquisas concluídas envolvendo teste sorológicos para detecção de anticorpos em colostro humano. Nesse sentido, tornam-se urgentes mais estudos sorológicos em aleitamento materno por mães com COVID.

AGRADECIMENTOS

Ao MPT, MPF, MPE pelo apoio as pesquisas sorológicas e testagem em massa no Estado de Sergipe.

7. REFERÊNCIAS

- Bryant *et al.* (2020) Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. *Science Immunology*, 5(47), eabc6347. Disponível em: <<https://immunology.sciencemag.org/content/5/47/eabc6347>> Acesso em: 15 de julho de 2020.
- Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. (2020). Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 17 de março; Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa226/5809260>> Acesso em: 5 jun 2020.
- Fox *et al.* (2020). Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following recovery from COVID-19. *MedRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20089995>. this version posted May 8, 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20089995v1.full.pdf+html>> Acesso em: 17 jun 2020.
- Groß R. *et al.* (2020). Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *The Lancet*, 395 June 6, Disponível em: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31181-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31181-8.pdf)> Acesso em: 15 junho 2020.
- Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, *et al.* (2020). Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 17 de junho de 2020; 26 (6). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134381>> Acesso em 10 de julho 2020.
- Lowe B, BopP B. (2020). COVID-19 vaginal delivery - A case report. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294229>> Acesso em: 15 junho 2020.
- Passanha, *et al.* (2020). Protective elements of breast milk in the prevention of gastrointestinal and respiratory diseases. *Rev. Bras. Cresc. e Desenv. Hum.* 2010; 20(2): 351-360. Disponível em:

<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12822010000200017> Acesso em: 5 jun 2020.

PENG, Z, et. al.(2020). Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report *J Infect Public Health*, 13: 818–820. Disponível em:

Piersigilli, F, et. al. (2020). COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *The Lancet Saúde da Criança e do Adolescente*, 4 (6), pp. 476-478. Disponível em:

Salvatori, G, et. al. (2020). *Managing COVID-19-Positive Maternal–Infant Dyads: An Italian Experience*. *Campana.Medicina de amamentação*. Maio de 2020. Disponível em:<<https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/bfm.2020.0095/>> Acesso em: 14 junho 2020.

Tam, P et. al. (2020). Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019(COVID-19), *Clinical Infectious Diseases*. ciaa673 Disponível em: < <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa673/5848850>> Acesso em: 15 junho 2020.

Wang L, et al. (2020). On behalf of the Working Committee on Perinatal and Neonatal Management Prevention for the and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(3):47- 55. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036629/>> Acesso em: 14 junho 2020.

Wu Y. et. al. (2020). Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG* 2020. Disponível em:<<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.16276>> Acesso em: 15 junho 2020.

Xiong X, Wei H, Zhang Z, Chang J, Ma X, Gao X, et al. (2020). Vaginal delivery report of a healthy neonate born to a convalescent mother with COVID--19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 10 de abril; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275072>> Acesso em 10 junho 2020.