



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCA ARAÚJO GOMES

***Aleitamento materno em recém-nascidos de mães com
infecção por SARS-CoV-2: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MURIEL GUARDA FERREIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

ABRIL/2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Aleitamento materno em recém-nascidos de mães com infeção por SARS-CoV-2: Revisão Sistemática

Autor: Francisca Araújo Gomes¹

Orientador: Muriel Guarda Ferreira²

Coorientador: Professora Doutora Guiomar Gonçalves de Oliveira^{3,4}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Neonatologia B, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

⁴Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: uc2015257280@student.uc.pt

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAIS E MÉTODOS	9
Fontes de informação.....	9
Critérios de elegibilidade	9
Estratégia de pesquisa	9
Seleção dos estudos	10
Extração de dados.....	10
Risco de viés	11
Apresentação dos resultados.....	11
RESULTADOS	12
Seleção dos estudos	12
Caraterísticas dos estudos.....	12
Caraterização da amostra	15
Infeção neonatal por SARS-CoV-2 em recém-nascidos de mães infetadas.....	15
Alimentação e interação das díades mãe-filho	15
Grupo de análise	16
Aleitamento materno.....	17
Substitutos do leite materno	17
Análise do leite materno de mães infetadas com SARS-CoV-2	18
Pesquisa de RNA viral por RT-PCR no leite materno de mães infetadas	18
Pesquisa de anticorpos no leite materno de mães infetadas	18
DISCUSSÃO	19
Pontos fortes e limitações	23
CONCLUSÃO.....	24

AGRADECIMENTOS	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS.....	33
ANEXO I: Categorização do momento de transmissão da infecção por SARS-CoV-2 da mãe para o filho recém-nascido (OMS)	33
ANEXO II: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e revistos, através de uma adaptação da escala de Newcastle-Ottawa.....	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Séries de casos e estudos de coorte de recém-nascidos elegíveis, ordenados por mês de publicação	14
Tabela 2: Tipo de alimentação, interação da díade mãe-filho (separação ou alojamento conjunto) e positividade para o SARS-CoV-2 nos recém-nascidos filhos de mães infetadas (N=666).....	16

RESUMO

Introdução: A COVID-19, doença causada pela infecção pelo SARS-CoV-2, é um problema de Saúde Pública emergente. Existe evidência de transmissão da infecção a recém-nascidos de mães infetadas, no entanto, a literatura ainda não é consistente. É imperativo estabelecer se o leite materno desempenha um papel protetor ou de potencial transmissor da infecção.

Objetivo: Avaliar sistematicamente a evidência acerca do risco de transmissão da infecção (vertical e horizontal) ao recém-nascido conforme o tipo de alimentação e a interação entre mãe e filho, para estabelecer se os benefícios do aleitamento materno superam o seu risco.

Métodos: A pesquisa de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas “PubMed”, “Web of Science”, “Embase” e “World Health Organization COVID-19 Global Research Database”, incluindo artigos publicados entre abril e outubro do ano de 2020. Foram considerados elegíveis séries de casos ou estudos de coorte, com amostra igual ou superior a cinco recém-nascidos de mães com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, em que os recém-nascidos foram igualmente testados e nos quais é mencionado o tipo de alimentação. De todos os artigos foram extraídos dados sobre o número de recém-nascidos positivos, a opção de isolamento ou alojamento conjunto da díade mãe-filho após o nascimento e o tipo de alimentação do recém-nascido. Em oito artigos extraíram-se também dados sobre a análise de amostras de leite materno de mães infetadas.

Resultados: Incluíram-se 22 artigos, com um total de 1067 recém-nascidos. 3,1% obteve teste positivo no período pós-natal e, destes, 66,7% foram assintomáticos. A taxa de aleitamento materno foi de 55,7% (45,2% amamentados e 10,5% leite materno extraído). Dos recém-nascidos que receberam leite materno, 4,5% testaram positivo para o SARS-CoV-2 (60,6% < 48h; 39,4% ≥ 48h). De 88 puérperas cujo leite materno foi testado, foi detetado RNA viral em 2,3%. Das mães a quem foram pesquisadas imunoglobulinas específicas para o SARS-CoV-2 no leite materno, foram detetadas IgM em 46,9% e IgG em apenas 3,1%.

Conclusão: A taxa de transmissão da infecção por SARS-CoV-2 em recém-nascidos de mães infetadas é baixa e as infecções neonatais são frequentemente assintomáticas. Este estudo sugere que a presença de infecção por SARS-CoV-2 em puérperas não deve ser indicação para evicção do aleitamento materno, uma vez que os seus benefícios superam o risco de transmitir a infecção e a transmissão do vírus via leite materno é improvável. É aconselhável o alojamento conjunto de modo a promover a amamentação e o estabelecimento do vínculo entre o recém-nascido e a mãe, sob medidas de isolamento de gotículas, de modo a evitar a transmissão horizontal do vírus.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, aleitamento materno, transmissão vertical, transmissão horizontal, recém-nascido.

ABSTRACT

Background: COVID-19, disease caused by SARS-CoV-2 infection, is an emergent problem in public health. There is evidence about the transmission to newborns born to infected mothers, however the literature is not consistent yet. It is imperative to establish whether breast milk plays a protective role or a potential transmitter of infection.

Objective: To systematically evaluate the evidence about the risk of infection transmission (vertical and horizontal) to the newborn according to the type of feeding and the interaction between mother and newborn, in order to establish whether the benefits of breastfeeding exceed its risk.

Methods: The articles search was carried out in the electronic databases PubMed, Web of Science, Embase and World Health Organization COVID-19 Global Research Database, including articles published between April and October 2020. Cases series or cohort studies were considered eligible, with a sample of five or more newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 confirmed by RT-PCR, in which the newborns were also tested and the neonatal type of feeding was mentioned. From all articles, data were extracted on the number of positive newborns, separation or rooming-in of the mother-newborn dyad after birth, and the newborn type of feeding. In eight articles, data on the analysis of breast milk samples from infected mothers were also extracted.

Results: 22 articles were included, with a total of 1067 newborns. 3,1% obtained a positive test in postnatal period and, of these, 66,7% were asymptomatic. The breastfeeding rate was 55,7% (45,2% direct breastfeeding and 10,5% extracted breast milk). Of breastfed newborns, 4,5% tested positive for SARS-CoV-2 (60,6% < 48h; 39,4% ≥ 48h). Of 88 puerperal women whose breast milk was tested, viral RNA was found in 2,3%. Of mothers who were tested for SARS-CoV-2 specific immunoglobulins in breast milk, IgM was detected in 46,9% and IgG in 3,1%.

Conclusion: The transmission rate of SARS-CoV-2 infection in newborns born to infected mothers is low and neonatal infections are frequently asymptomatic. This study suggests that the presence of SARS-CoV-2 infection in puerperal women should not be an indication for avoiding breastfeeding, once its benefits outweigh the risk of transmitting the infection and viral transmission via breast milk is unlikely. Rooming-in is advisable to promote breastfeeding and bond establishment between newborn and mother, under droplet isolation measures, in order to avoid virus horizontal transmission.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, breastfeeding, vertical transmission, horizontal transmission, newborn.

ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

AAP	“American Academy of Pediatrics”
ACE2	“Angiotensin-Converting Enzyme 2”
CDC	“Centers for Disease Control and Prevention”
COVID-19	“Coronavirus Disease 2019”
DGS	Direção Geral da Saúde
HSPG	“Heparin Sulphate Glycosaminoglycan”
Ig(s)	Imunoglobulina(s)
LD	Leite materno de dador
LF	Leite de fórmula
LM	Leite materno
LMd	Leite materno direto
LMe	Leite materno extraído
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCOG	“Royal College of Obstetricians and Gynaecologists”
RN	Recém-nascido(s)
RT-PCR	“Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction”
SARS-CoV	“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus”
SARS-CoV-2	“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”
SDR	Síndrome de Dificuldade Respiratória
UNICEF	“United Nations International Children's Emergency Fund”

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram detetados em Wuhan (China) 27 casos de pneumonia de etiologia desconhecida. No dia 7 de janeiro de 2020, foi identificado um novo vírus da família *Coronaviridae* como agente causal destas infecções,¹ que passou a designar-se de “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” (SARS-CoV-2). A doença causada pelo novo coronavírus, denominada de “Coronavirus Disease 2019” (COVID-19),² tornou-se uma emergência de Saúde Pública e foi declarada como pandemia a 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS).³ Em 2020, verificaram-se quase 80 milhões de casos e mais de 1,7 milhões de mortes por esta infecção,⁴ que se tornou o mais recente desafio para todas as comunidades científicas. O progresso da pandemia e a célere evolução científica que se tem verificado impõem uma constante atualização dos melhores modelos de abordagem clínica.⁵

A COVID-19 pode afetar indivíduos de qualquer idade³ e apresenta uma grande variabilidade clínica. Os quadros clínicos vão desde infecção assintomática,⁶⁻⁸ síndrome gripal comum, até quadros graves de pneumonia e infecção sistémica, com falência multiorgânica e morte.⁹ As grávidas constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de doença grave,¹⁰ no entanto, nos recém-nascidos (RN) esta relação permanece controversa.

Estão descritos na literatura casos prováveis de infecção congénita por SARS-CoV-2^{11, 12} e de infecção adquirida no período neonatal, com uma incidência aparentemente baixa.⁵ A evidência aponta para um risco aumentado de complicações, como mortalidade materna,^{13, 14} prematuridade^{5, 10, 13, 15} e restrição de crescimento fetal.¹⁵

A transmissão da infecção ao RN, filho de mãe SARS-CoV-2 positiva, pode ocorrer por via vertical ou horizontal.

A via de transmissão vertical define-se pela transferência do agente patogénico da mãe para o feto via transplacentar *in útero*, através do contacto com fluídos intraparto ou pela via do aleitamento materno durante o pós-parto.¹⁶

O principal recetor responsável pela ligação do SARS-CoV-2 às células do organismo é o recetor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), expresso também na placenta, o que poderia contribuir para a transmissão vertical, apesar de ainda não haver evidência consistente.¹⁶ A documentação de alguns casos onde se detetaram anticorpos específicos Imunoglobulina (Ig) M em RN de mães infetadas com COVID-19 contribuem para a possibilidade de transmissão da infecção *in útero*, uma vez que estes anticorpos não atravessam a placenta.^{17, 18} Pelo contrário, a presença de IgG no sangue do RN pode refletir a transferência de anticorpos maternos, que cruzam a placenta passivamente.¹⁸

A transmissão horizontal advém sobretudo da proximidade entre mãe e filho durante o período pós-parto, uma vez que a via de transmissão dominante do SARS-CoV-2 é o contacto direto, de pessoa para pessoa, por partículas respiratórias,^{7, 8, 19} passíveis de ser transmitidas até dois metros.¹⁹ Está igualmente comprovada a possibilidade de contaminação indireta, através de superfícies ou fómites contaminados.^{7, 8}

Relativamente ao aleitamento materno, este constitui a referência da alimentação no início da vida.²⁰ Além dos seus benefícios nutricionais, uma das principais funções do leite materno (LM) é a proteção contra agentes infecciosos.^{21, 22} O LM possui Igs maternas, sobretudo IgA secretoras,^{23, 24} e outros componentes anti-infecciosos, como fatores anti-inflamatórios e células imunologicamente ativas,^{22, 23} que servem de suporte ao sistema imunitário imaturo do RN. Estão, no entanto, descritos na literatura outros vírus passíveis de ser transmitidos através do LM.²²

Assim sendo, é imperativo estabelecer se o LM desempenha um papel protetor ou de potencial transmissor do novo vírus e se os benefícios do aleitamento materno superam o seu risco de transmissão da infecção ao RN.

O objetivo deste trabalho é analisar a evidência atual acerca da transmissão da infecção por SARS-CoV-2 a RN de mães infetadas de acordo com o tipo de alimentação do RN e interação entre mãe e filho (vias vertical e horizontal). Para tal, realizou-se uma revisão sistemática e, ao utilizar uma metodologia rigorosa, procurou-se identificar as melhores evidências científicas sobre o tema em estudo e sintetizá-las, com vista a contribuir para o aumento do conhecimento dos profissionais que trabalham nesta área.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização da revisão seguiu-se o modelo PRISMA²⁵ (“Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”), que inclui várias etapas: (1) definição da questão de investigação (referida no objetivo do trabalho); (2) identificação dos termos de pesquisa e realização da pesquisa nas bases de dados; (3) definição dos critérios de elegibilidade; e (4) decisão da inclusão tendo por base, sequencialmente, o título, o resumo, e numa fase final, a leitura integral dos artigos. Finalmente, foi realizada sumarização e discussão da informação adquirida, de modo a ajudar a sintetizar as evidências disponíveis.

Não foi realizado protocolo de revisão pela constante atualização e emergência do tema.

Fontes de informação

Realizou-se a pesquisa nas bases de dados eletrônicas “PubMed”, “Web of Science”, “Embase” e “World Health Organization COVID-19 Global Research Database”, incluindo artigos publicados entre abril e outubro do ano de 2020. A última pesquisa efetuou-se a 1 de novembro de 2020.

Critérios de elegibilidade

Consideram-se elegíveis os estudos que cumprem os seguintes critérios: (1) a população em estudo abrange RN, independentemente da idade gestacional ao nascimento, de mães com diagnóstico de COVID-19; (2) o diagnóstico da infecção materna foi confirmado laboratorialmente mediante zaragatoa nasofaríngea e/ou orofaríngea para pesquisa do SARS-CoV-2 por “Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction” (RT-PCR), independentemente da clínica materna, antes ou até 28 dias após o parto; (3) os RN foram igualmente testados por RT-PCR e está descrito o resultado; (4) o tipo de alimentação do RN é mencionado, com ou sem análise de amostras de LM de mães infetadas; e (5) o artigo foi produzido a partir de séries de casos (definidas por uma amostra de cinco ou mais RN) ou estudos observacionais de coorte.

Estratégia de pesquisa

A pesquisa realizou-se com recurso a uma combinação do “Medical Subject Headings” (MeSH) com pesquisa manual, utilizando operadores booleanos para os termos: (“COVID-19” OR “coronavirus” OR “SARS-CoV-2” OR “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”) AND (“breastfeeding” OR “breast milk” OR “human milk”), de modo a obter a literatura que os incluísse no título e/ou no resumo. Foram utilizadas como restrições de pesquisa: artigos publicados no ano de 2020 e de língua inglesa, espanhola, portuguesa ou francesa.

Seleção dos estudos

As referências dos artigos identificados nas diferentes bases de dados foram importadas e geridas no EndNote®, através do qual se excluíram os artigos duplicados, reduzindo a lista inicial de 886 referências para 332.

O revisor fez uma seleção inicial dos artigos com base no título e resumo e, posteriormente, pela leitura dos artigos na íntegra, utilizando os critérios de elegibilidade. Um segundo revisor foi consultado quando surgiram dúvidas na decisão da inclusão do artigo.

A consulta de normas implementadas no âmbito da COVID-19 e de plataformas digitais nacionais e internacionais de referência, das quais se destacam a Direção Geral da Saúde (DGS), a Sociedade Portuguesa de Neonatologia (SPN), a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) americano, a Academia Americana de Pediatria (AAP), a Associação Britânica de Medicina Perinatal (BAPM) e a Academia de Medicina da Amamentação (ABM), contribuíram para a discussão dos dados e resultados.

Extração de dados

A extração de dados foi efetuada de forma independente pelo revisor. Dos dados extraídos dos artigos incluídos nesta revisão fazem parte a identificação do(s) autor(es), a data de publicação e o período em que decorreram os estudos, o país de origem, a dimensão da amostra, o número de RN com deteção de SARS-CoV-2, independentemente dos sinais e sintomas, a opção de isolamento com separação da díade mãe-filho após o nascimento ou alojamento conjunto e o tipo de alimentação/modo de administração no RN: amamentação (LM direto – LMd), extração de LM e oferta por tetina (LM extraído – LMe), LM de dador (LD), fórmula para lactente (Leite de Fórmula – LF) ou alimentação mista (LM com suplemento de LF ou LD, ou LD com suplemento de LF). Todos os casos em que apenas foi mencionado o aleitamento materno sem distinção entre a amamentação e a extração de LM foram incluídos no LMd. Os RN cujo estudo apenas mencionava a evicção do aleitamento materno, não especificando o substituto (LF ou LD), incluíram-se na alimentação por LF. Os dados extraídos de cada artigo estão contemplados na Tabela 1, apresentada nos Resultados.

Utilizámos a classificação da OMS²⁶ (Anexo I) para catalogar o momento da aquisição da infecção por SARS-CoV-2, nos RN positivos da nossa amostra, em infecção - *in útero*, intraparto ou pós-parto. Esta ferramenta da OMS utiliza dados relativos a: evidência de infecção materna, positividade da RT-PCR em amostras neonatais, tipos de amostras testadas e momento da colheita.

Numa segunda fase da nossa análise, considerámos para análise numérica apenas os RN em que foi explícito o tipo de alimentação e o tipo de alojamento, com distinção entre RN com teste negativo *versus* teste positivo para SARS-CoV-2.

Risco de viés

Para cada estudo incluído, o revisor avaliou e classificou a qualidade metodológica, independentemente, utilizando uma adaptação da escala de Newcastle-Ottawa²⁷ (Anexo II), de modo a avaliar os itens apropriados para esta revisão sistemática. Foram removidos os itens relacionados com a comparabilidade, uma vez que a maioria dos estudos incluídos não são comparativos, focando assim nos itens relativos à seleção e representatividade dos casos, e determinação dos resultados e exposição.

Deste modo, formularam-se cinco questões, representadas no Anexo II, que permitiram determinar a qualidade metodológica dos artigos para a questão em estudo e, conseqüentemente, o risco de viés associado. Os itens avaliados são: (1) representatividade da amostra, (2) avaliação da exposição, (3) avaliação dos resultados, (4) adequação do tempo de seguimento, e (5) adequação do tipo de seguimento. Considerou-se uma qualidade alta (baixo risco de viés) quando os 5 critérios estavam presentes, moderada se 4 critérios presentes e baixa (alto risco de viés) se 3 ou menos critérios presentes.

Apresentação dos resultados

Os resultados obtidos da revisão dos artigos selecionados são apresentados em cinco secções: seleção dos estudos, características dos estudos analisados, caracterização da amostra (infecção neonatal por SARS-CoV-2 em RN de mães infetadas; alimentação e interação das díades mãe-filho), grupo de análise (aleitamento materno; substitutos de leite materno) e, por fim, análise de amostras de LM de mães infetadas e seus resultados.

Todas as variáveis categóricas em estudo são expressas em percentagem.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Nas bases de dados identificaram-se, após remoção dos artigos duplicados, 332 artigos potencialmente relevantes, aos quais se juntaram, através da leitura de normas e da bibliografia, 23 artigos com relevância para o tema em estudo. Dos 355 artigos triados através da leitura do título e do resumo, 167 foram selecionados para leitura integral e 188 foram excluídos por não irem de encontro ao objetivo deste trabalho. Numa fase seguinte, 96 artigos foram excluídos pelo tipo de artigo (cartas ao editor, artigos de opinião, artigos de revisão e normas de orientação prática) e cinco por inacessibilidade ao artigo “full-text”. De 66 artigos “full-text” pertinentes para o estudo, 44 foram excluídos por não cumprirem a totalidade dos critérios de elegibilidade definidos, que cito: relato(s) de caso(s) com uma amostra inferior a cinco RN (n=24), diagnóstico da infecção materna por serologia ou apenas diagnóstico clínico (n=6), carência de informação acerca do tipo de alimentação dada aos RN (n=6), RN não testados (n=4), amostra incluindo lactentes com idade superior a 28 dias (n=3), ou amostra constituída por RN já reportados noutros artigos (n=1). Desta forma, 22 artigos considerados elegíveis foram incluídos. Na Figura 1 observa-se o diagrama de fluxo que reflete o processo de pesquisa e de seleção dos artigos.

Caraterísticas dos estudos

Foram revistos e analisados 22 estudos, cujas caraterísticas e resultados estão sintetizados na Tabela 1. Incluíram-se nesta revisão 1067 RN, filhos de 1060 mães infetadas pelo SARS-CoV-2 antes ou após o parto, constituindo assim 1067 díades mãe-filho. A dimensão da amostra dos vários estudos variou entre sete e 248 RN.

Quanto ao país de origem dos estudos, cinco realizaram-se em Itália,²⁸⁻³² quatro na China,³³⁻³⁶ nos Estados Unidos da América³⁷⁻⁴⁰ e em Espanha,⁴¹⁻⁴⁴ dois na Turquia,^{13, 45} um em Portugal,⁴⁶ outro na Índia,⁴⁷ e um estudo envolveu vários países da América Latina.⁴⁸

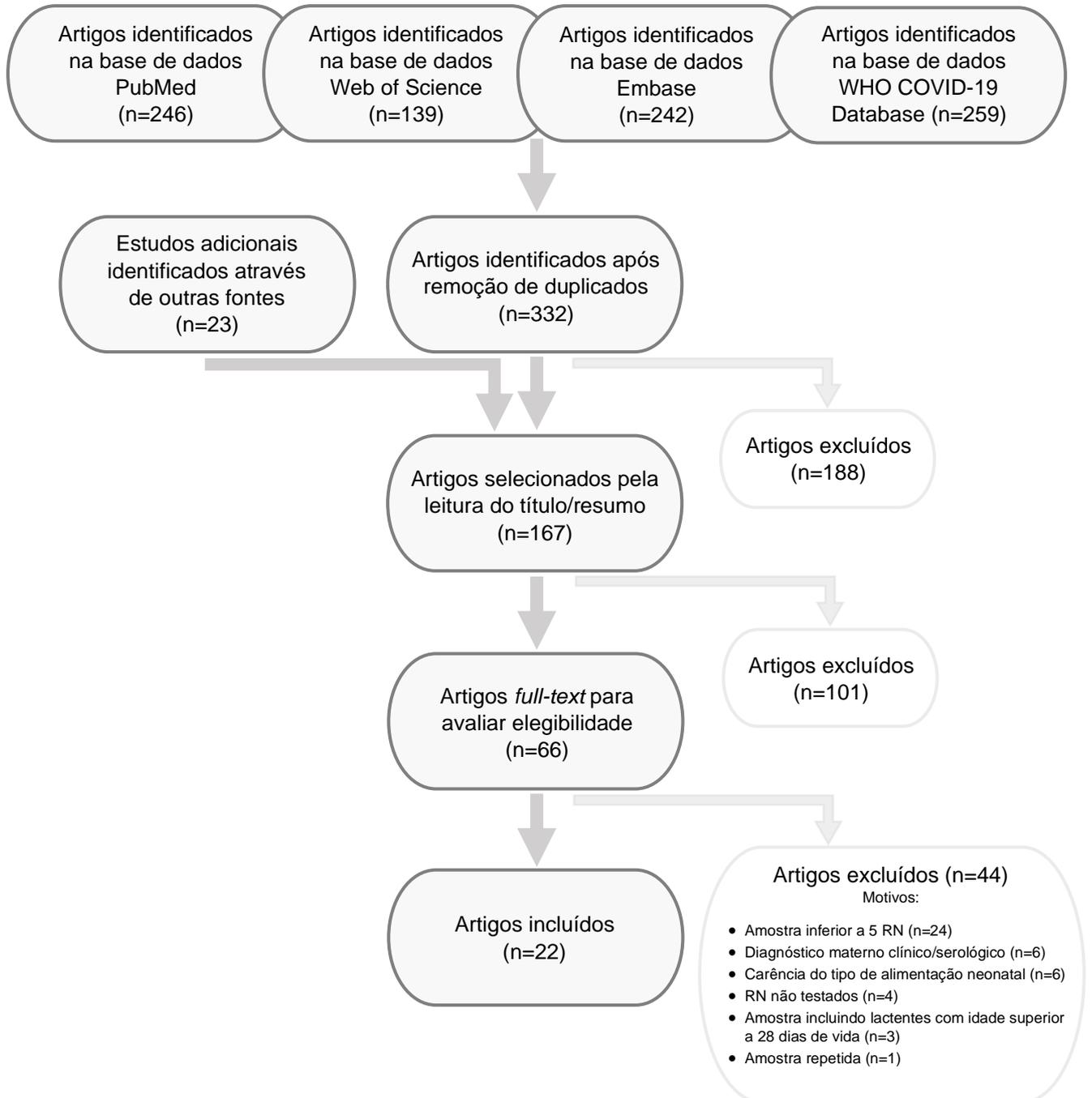


Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.

Tabela 1: Séries de casos e estudos de coorte de recém-nascidos elegíveis, ordenados por mês de publicação.

Autor	País Mês	Nº RN elegíveis	Nº RN RT-PCR+	Isolamento mãe-filho	Tipo de alimentação RN					RT-PCR / Igs no LM de mães infetadas		
					LMd	LMe	LF	LD	MISTA	-	+	Igs
Biasucci <i>et al.</i> ²⁸	Itália OUT	15	2	2**	13	0	2	0	0			NA
Bertino <i>et al.</i> ²⁹	Itália OUT	14	4	0	13	0	0	0	1	13	1	NA
Fenzia <i>et al.</i> ³²	Itália OUT	30	2	2**	28	0	2	0	0	10	1	IgM + (1/10) IgG - (10/10)
Cojocarú <i>et al.</i> ³⁷	EUA SET	31	0	14 (5**)	11	5	15	0	0			NA
Alay <i>et al.</i> ⁴⁵	Turquia SET	27	0	27 (5**)	0	27	0	0	0			NA
Peng <i>et al.</i> ³³	China SET	25	0	25	0	1	11	0	13	16	0	IgM + (8/15) IgG - (15/15)
Gao <i>et al.</i> ³⁴	China SET	12	0	12	1	1	10	0	0	10	0	IgM + (2/3) IgG + (1/3)
Marín Gabriel <i>et al.</i> ⁴¹	Espanha SET	230/248 ^(a)	13	115 (28**)	136	0	71	41	0			NA
Anand <i>et al.</i> ⁴⁷	Índia SET	65	7 (1*)	14**	48	3	14	0	0			NA
Popofsky <i>et al.</i> ³⁸	EUA AGO	85	1	49 (15**)	8	4	50	0	23			NA
Pereira <i>et al.</i> ⁴²	Espanha AGO	22	0	9**	11	0	3	2	6			NA
Patil <i>et al.</i> ³⁹	EUA AGO	45	3	12 (7**)	31	9	5	0	0			NA
Oncel <i>et al.</i> ¹³	Turquia AGO	120/125 ^(b)	4 (3*)	114 (108**)	9	45	71	0	0	6	0	NA
Sola <i>et al.</i> ⁴⁸	América Latina JUL	78	6*	59 (6**)	19	10	49	0	0			NA
Pissarra <i>et al.</i> ⁴⁶	Portugal JUL	10	0	10**	0	0	10	0	0			NA
Marín Gabriel <i>et al.</i> ⁴³	Espanha JUL	7	0	0	0	7	0	0	0	7	0	NA
Salvatore <i>et al.</i> ⁴⁰	EUA JUL	82	0	14**	64	0	18	0	0			NA
Qingqing <i>et al.</i> ³⁵	China JUN	14	0	14	1	0	13	0	0	14	0	IgM + (4/4) IgG - (4/4)
Ferrazzi <i>et al.</i> ³⁰	Itália MAI	42	3 (1*)	3**	11	0	31	0	0			NA
Savasi <i>et al.</i> ³¹	Itália MAI	57	4	9**	57	0	0	0	0			NA
Pereira <i>et al.</i> ⁴⁴	Espanha MAI	23	0	2**	21	0	2	0	0			NA
Liu <i>et al.</i> ³⁶	China ABR	10	0	10	0	0	10	0	0	10	0	NA

Legenda: RN, recém-nascido(s); RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; LMd, leite materno direto; LMe, leite materno extraído; LF, leite de fórmula; LD, leite materno de dador; -, SARS-CoV-2 não detetado; +, SARS-CoV-2 detetado; Ig(s), imunoglobulina(s) anti-SARS-CoV-2; NA, não aplicável; *RN sintomático(s); **separação por condição neonatal ou materna desfavorável; ^(a) inclui 18 RN que não foram testados porque a respetiva mãe apresentou zangaratoa negativa no parto; ^(b) inclui 5 RN assintomáticos que não puderam ser testados.

Caracterização da amostra

Infeção neonatal por SARS-CoV-2 em recém-nascidos de mães infetadas

O diagnóstico ou exclusão de infecção neonatal foi um dado extraído de todos os estudos revistos.

Dos 1067 RN de mães infetadas pelo SARS-CoV-2, 49 (4,6%) obtiveram pelo menos um resultado positivo.^{13, 28-32, 38, 39, 41, 47, 48} Os restantes 1018 (95,4%) RN apresentaram todos os testes negativos.

Em dois estudos (Marín Gabriel *et al.*⁴¹ e Patil *et al.*³⁹), que contemplam 16 RN positivos, apenas se obteve um teste positivo, os testes subsequentes foram negativos. Assim sendo, Marín Gabriel *et al.*⁴¹ sugere que os treze resultados positivos por si reportados foram falsos positivos e Patil *et al.*³⁹ coloca também a hipótese de se tratar de uma colonização transitória do RN nos três casos que descreve. Após exclusão destes RN, a taxa de infecção neonatal nesta revisão é de 3,1% (33/1067).

Vinte (60,6%) RN testaram positivo para o SARS-CoV-2 nas primeiras 48 horas de vida^{13, 29-32, 47, 48} e em treze (39,4%) o resultado foi positivo após as 48 horas de vida.^{13, 28, 30, 31, 38, 47}

A manifestação da infecção por SARS-CoV-2 nos RN incluídos varia de assintomática (22 RN, 66,7%)^{13, 28-32, 38, 47} a doença moderada a grave (11 RN, 33,3%), com necessidade de oxigenoterapia⁴⁸ ou suporte ventilatório^{13, 30, 47} e de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. Foram relatados seis casos de infecção em prematuros,^{13, 32, 47} dos quais dois manifestaram doença.¹³ Não se registaram mortes neonatais em RN positivos para o SARS-CoV-2.

Alimentação e interação das díades mãe-filho

Em relação ao modo de alimentação, o LM exclusivo foi introduzido em 594 RN (55,7%): 482 (45,2%) foram amamentados^{13, 28-32, 34, 35, 37-42, 44, 47, 48} e 112 (10,5%) receberam LM previamente extraído e oferecido por biberão por um profissional de saúde ou um cuidador saudável.^{13, 33, 34, 37-39, 42, 43, 45, 47, 48}

Quarenta e três (4,0%) receberam exclusivamente LD^{41, 42} e 387 (36,3%) foram alimentados por LF exclusivo.^{13, 28, 30, 32-42, 44, 46-48}

Quarenta e três (4,0%) receberam alimentação mista.^{29, 33, 38, 42}

Relativamente ao tipo de alojamento, 516 díades mãe-filho, correspondente a 48,4% dos RN do estudo, foram separadas.^{13, 28, 30-42, 44-48} O afastamento ocorreu após o nascimento nos casos em que a infecção materna foi detetada durante a gravidez ou imediatamente após o

diagnóstico da infecção na mãe durante o período pós-parto. Em 239 (46,3%) díades separadas verificou-se uma condição clínica materna e/ou neonatal desfavorável ao alojamento conjunto. No entanto, em 277 (53,7%) casos verificou-se isolamento de ambos exclusivamente devido à infecção materna, ainda que assintomática ou paucissintomática.

Nas restantes 551 díades mãe-filho preferiu-se o alojamento conjunto, mesmo após o diagnóstico materno e independentemente do RN ter adquirido a infecção, o que correspondeu a 51,6% dos RN incluídos nesta revisão.^{13, 28-32, 37-44, 47, 48}

Grupo de análise

Nalguns estudos, os dados fornecidos não foram explícitos quanto ao isolamento/alojamento conjunto e/ou tipo de alimentação, no que diz respeito à distinção entre RN positivos e negativos para SARS-CoV-2.^{32, 39, 41, 48} Por este motivo, para analisarmos o risco relativo ao aleitamento materno nos filhos de mães infetadas, contabilizámos apenas 666 RN.

Os resultados obtidos sobre os diferentes tipos de alimentação, o tipo de alojamento dos díades mãe-filho e a deteção de SARS-CoV-2 nos RN, encontram-se numericamente apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Tipo de alimentação, interação da díade mãe-filho (separação ou alojamento conjunto) e positividade para o SARS-CoV-2 nos recém-nascidos filhos de mães infetadas (N=666).

	RN SARS-CoV-2 +		RN SARS-CoV-2 –	
	n (%)		n (%)	
	Alojamento conjunto	Isolamento	Alojamento conjunto	Isolamento
LM exclusivo	15 (2,3%)	3 (0,5%)	257 (38,6%)	86 (12,9%)
- LMd	15 (2,3%)	0 (0,0%)	241 (36,2%)	12 (1,8%)
- LMe	0 (0,0%)	3 (0,5%)	16 (2,4%)	74 (11,1%)
Alimentação Mista	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (2,9%)	24 (3,6%)
- LM + LF/LD	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (2,9%)	23 (3,5%)
- LD + LF	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
LD exclusivo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)
LF exclusivo	0 (0,0%)	7 (1,1%)	47 (7,1%)	206 (30,9%)

Legenda: RN, recém-nascido(s); +, SARS-CoV-2 detetado; –, SARS-CoV-2 não detetado; LM, leite materno; LMd, leite materno direto; LMe, leite materno extraído; LD, leite de dador; LF, leite de fórmula.

Aleitamento materno

Constatámos que, dos RN a quem foi introduzido o aleitamento materno (LMd, LMe ou alimentação mista contemplando LM), 4,5% (18/403) testaram positivo para o SARS-CoV-2.

Dos 15 RN positivos sob aleitamento materno de forma direta e em alojamento conjunto com a mãe: nove foram positivos nas primeiras 48 horas de vida,^{29-31, 47} dois foram-no no terceiro dia de vida,^{28, 30} dois no quarto dia⁴⁷ e outros dois no sétimo.^{28, 31} Em nenhum destes RN se registou sintomatologia.

De notar que dois destes RN, descritos por Ferrazzi *et al.*,³⁰ receberam LM de forma direta sem o uso de máscara pela mãe durante as primeiras 36 horas de vida, dado o diagnóstico mais tardio da infecção materna, tendo sido confirmada infecção por SARS-CoV-2 em ambos (no 1º e 3º dias, respetivamente).

Outros três RN positivos, descritos por Anand *et al.*⁴⁷, receberam LMe e foram separados das respetivas mães: dois prematuros assintomáticos, positivos nos décimo segundo e décimo quarto dias de vida, respetivamente, e um RN de termo com Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR), positivo ao quarto dia.

Excluindo os RN com infecção detetada nas primeiras 48 horas de vida (infecção *in útero* ou intraparto), a taxa de infecção por SARS-CoV-2 possivelmente adquirida no pós-parto em RN que receberam LM (LMd, LMe ou misto) foi de 2,2% (9/403). Seis estavam em alojamento conjunto.

Substitutos do leite materno

Verificámos que, dos RN que receberam apenas substitutos do LM (LD ou LF), 2,7% (7/263) testaram positivo para o SARS-CoV-2.

Não se verificaram casos positivos em nenhum dos 47 RN que receberam LF e que permaneceram em alojamento conjunto com a mãe. Contudo, 2,3% (7/216) dos RN alimentados exclusivamente com substitutos de LM (LD ou LF) e isolados das respetivas mães, obtiveram pelo menos um teste positivo.

Dos 7 RN positivos que receberam exclusivamente substitutos de LM: três foram positivos nas primeiras 48 horas de vida,^{13, 47} um ao terceiro dia³⁰ e três ao quinto.^{13, 38} A destacar um extremo prematuro (26 semanas) e um prematuro com SDR, que necessitaram de suporte ventilatório. Dos restantes cinco RN de termo, dois foram sintomáticos e três assintomáticos.

Excluindo os RN com infecção detetada nas primeiras 48 horas de vida, a taxa de infecção por SARS-CoV-2 possivelmente adquirida no pós-parto em RN que receberam LF e/ou LD foi de 1,5% (4/263), todos isolados das respetivas mães.

Análise do leite materno de mães infetadas com SARS-CoV-2

Pesquisa de RNA viral por RT-PCR no leite materno de mães infetadas

Na totalidade dos estudos, 88 mães diagnosticadas com COVID-19 cujos RN foram incluídos neste estudo colheram amostras de LM para análise.

Apenas se verificou a presença de RNA viral em amostras de duas puérperas,^{29, 32} o que corresponde a 2,3%. As restantes amostras foram negativas.^{13, 29, 32-36, 43}

Bertino *et al.*²⁹ analisou amostras de LM de 14 mães com zangaratoa nasofaríngea positiva para o SARS-CoV-2. Seis destas encontravam-se sintomáticas aquando da colheita de LM. Apenas uma amostra revelou a presença de RNA do vírus no LM. Um dos RN positivos descritos neste estudo foi amamentado com o LM positivo para o SARS-CoV-2. Os autores verificaram um padrão de positividade nas amostras do LM consistente com o das zangaratoas maternas. Apesar de ter adquirido a infecção, o RN foi assintomático. A carga viral das amostras testadas não é mencionada.

Fenzia *et al.*³² testou amostras de LM de 11 mães com infecção confirmada, verificando a presença de RNA viral em amostras de LM de uma mãe que desenvolveu doença grave. O respetivo RN não adquiriu a infecção. A análise do LM das mães dos dois RN positivos neste estudo não detetou a presença do vírus.

Pesquisa de anticorpos no leite materno de mães infetadas

Em quatro estudos que testaram amostras de LM foram também pesquisados anticorpos anti-SARS-CoV-2, contemplando amostras de um total de 32 puérperas.³²⁻³⁵

Fenzia *et al.*³² detetou IgM anti-SARS-CoV-2 em LM de uma de dez mães, coincidente com a amostra na qual foi detetado RNA viral. Peng *et al.*³³ documentou oito mães com várias amostras de LM positivo para IgM entre o terceiro e oitavo dia pós-parto, sobretudo nos primeiros 40 dias após início dos sintomas. Qingqing *et al.*³⁵ descreveu várias amostras de LM pertencentes a quatro mães com infecção confirmada, nas quais se detetou a presença de IgM. Verificou também que a presença de IgM no LM se correlacionou com a presença de anticorpos no sangue materno. A IgG foi negativa em todas as amostras testadas nestes três estudos. Gao *et al.*³⁴ reportou achados imunológicos no LM de três mães cujos RN foram incluídos: duas amostras positivas para IgM e uma amostra positiva para IgG.

Das mães a quem foram pesquisadas Igs específicas para o SARS-CoV-2 no LM, 46,9% revelou a presença de IgM, enquanto a IgG estava presente em apenas 3,1%.

DISCUSSÃO

Esta revisão destinou-se a analisar a evidência acerca da transmissão da infecção por SARS-CoV-2 a RN de mães infetadas através do aleitamento materno. Incluiu-se a informação de um total de 1067 RN testados para o SARS-CoV-2, filhos de mães com infecção confirmada, abrangendo dez meses desde o primeiro caso de doença detetado (dezembro de 2019).

Nos artigos seleccionados, a zangaratoa nasofaríngea com análise por RT-PCR identificou 33 RN filhos de mães infetadas com resultado positivo, o que corresponde a 3,1% da totalidade dos RN. Esta taxa foi semelhante à de outras revisões sistemáticas publicadas, que variou entre 3,2% e 4,8%^{16, 49, 50} e ligeiramente inferior aos 10,0% de RN positivos referido num outro estudo.⁵¹

A dificuldade no diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 é transversal na bibliografia consultada.

Vários autores sugerem que uma única RT-PCR positiva numa amostra de trato respiratório num RN pode indicar: (1) replicação viral ativa; (2) fragmentos virais adquiridos durante a passagem no canal de parto ou no período subsequente imediato; (3) ou uma contaminação superficial transitória que não resulta em infecção neonatal.²⁶

Relativamente ao momento em que decorreu a infecção (*in útero*, intraparto ou pós-parto), a aplicação da classificação da OMS²⁶ torna-se difícil em virtude da falta de dados na maioria dos casos, nomeadamente a ausência de teste neonatal até às 24 horas e de um teste confirmatório, o que inviabiliza a sua aplicação na íntegra. No entanto, este sistema de categorização sugere que todos os RN que testaram positivo até às 48 horas de vida poderão apresentar infecção congénita ou intraparto, enquanto que aqueles que testaram positivo a partir das 48 horas mais provavelmente terão adquirido a infecção no período pós-parto.²⁶ Esta divisão é útil para a discussão dos nossos resultados, uma vez que o risco de transmissão da infecção associado ao aleitamento materno ocorre no período pós-parto.

Na nossa amostra, tendo em consideração o dia de vida em que o teste foi positivo, vinte poderão corresponder a casos de infecção congénita^{13, 29-32, 47, 48} e treze a infecções adquiridas no período pós-parto.^{13, 28, 30, 31, 38, 47}

A transmissão da infecção por SARS-CoV-2 ao RN no período pós-parto pode ocorrer por via vertical, através do LM, ou horizontal, através de partículas respiratórias, pelo contacto próximo.

Relativamente ao LM, da totalidade dos RN incluídos nesta revisão, positivos e negativos, a taxa de aleitamento materno exclusivo foi 55,7%, inferior ao expectável tendo em conta as recomendações atuais.

Das 1060 puérperas positivas para o SARS-CoV-2, o LM foi testado em 88, tendo sido detetado RNA viral em duas (2,3%).^{29, 32}

Este achado sugere que o vírus poderá entrar nas células mamárias alveolares diferenciadas, nas quais há expressão do recetor ACE2, que pode ser ativado por vários estímulos extracelulares, sobretudo citocinas. Sabe-se também que a expressão génica deste recetor no epitélio mamário, ativada pela prolactina, é induzida pela gravidez e lactação.⁵²

O único RN com infecção neonatal que ingeriu LM onde foi detetado RNA viral apresentou uma zangaratoa nasofaríngea positiva, realizada nas primeiras 48 horas de vida, pelo que poderá ter ocorrido transmissão vertical intrauterina ou intraparto. Além disso, tendo em conta o padrão de positividade do LM em relação ao do RN e da mãe, os autores sugerem que o LM poderá não ser via de contágio, mesmo que positivo, uma vez que a replicação do vírus e a carga viral presente podem não ser suficientes para que o LM se torne infeccioso, sendo capaz de transmitir a infecção ao RN após a sua ingestão.^{26, 29, 53}

Contudo, na maioria dos estudos, esta análise não foi realizada e os autores não são unânimes relativamente à questão de a positividade do LM ser a causa de infecção no RN.

Outros três RN infetados receberam LM negativo e revelaram um teste positivo nas primeiras 48 horas.²⁹ Sendo casos de infecção neonatal no período precoce, é provável que a transmissão também tenha ocorrido verticalmente, *in útero* ou intraparto. Nestes casos foi excluída pelos autores a via de transmissão vertical através do LM.

A maioria dos estudos selecionados para este trabalho não apresenta, no entanto, análise de LM.

Contabilizámos 14 RN com teste positivo que receberam LM não testado.^{28, 30, 31, 47} Destes, cinco foram diagnosticados nas primeiras 48 horas de vida e, por isso, sugerem infecção adquirida *in útero* ou intraparto.^{30, 31, 47} Dos restantes 9 RN, positivos entre o terceiro e o décimo quarto dia de vida, seis foram amamentados e estiveram em alojamento conjunto com a mãe^{28, 30, 31, 47} e três RN foram separados da mãe por condição materna ou neonatal e receberam LMe.⁴⁷ Uma mãe amamentou sem uso de máscara até ao diagnóstico materno, não tendo sido por isso cumpridas as medidas de isolamento de gotículas.³⁰

Estes nove casos, positivos após as 48 horas de vida, sugerem aquisição da infecção no período pós-parto. Esta taxa de infecção de 2,2% (9/403) nos RN alimentados com LM pode ainda estar sobrevalorizada atendendo a que alguns casos poderão deixar dúvidas no diagnóstico. De facto, apenas se pode excluir infecção congénita em dois, descritos por Biasucci *et al.*,²⁸ uma vez que testaram negativo logo após o nascimento. Os restantes sete RN não foram testados nas primeiras 24 horas após o nascimento. Nestes podem ser equacionadas várias vias de aquisição da infecção: transmissão horizontal pela mãe (nos RN

amamentados e em alojamento conjunto), transmissão vertical (*in útero*, intraparto ou via LM) ou infecção nosocomial. A maioria destes autores aponta para transmissão horizontal da infecção.^{28, 30, 31}

Assim sendo, o risco de transmissão vertical da infecção via LM parece ser muito baixo.

De facto, tendo em conta a via de transmissão dominante do novo coronavírus, vários autores defendem que o risco de transmissão horizontal através da proximidade estabelecida com a mãe infetada poderá ser superior, sobretudo se não forem aplicadas medidas de isolamento de gotículas.^{50, 51, 54-56} Uma revisão sistemática de Raschetti *et al.*,⁵⁷ publicada em outubro de 2020, reportou uma incidência de infeções neonatais adquiridas a partir das 72 horas e sustentadas pelo risco de transmissão horizontal (70%) muito superior à incidência de infeções precoces, de transmissão vertical (30%).

Em relação à interação mãe-filho após o nascimento, Cojocarú *et al.*³⁷ não evidenciou diferenças no risco de transmissão da infecção aos RN separados das mães *versus* RN em alojamento conjunto. Por outro lado, a meta-análise de Raschetti *et al.*⁵⁷ sugere que o alojamento conjunto está associado a maior incidência de infecção neonatal após as 72 horas de vida, enquanto o aleitamento materno não se mostrou estatisticamente significativo na incidência de infecção no RN.

Sendo a interação da díade mãe-filho um dos aspetos essenciais para o aleitamento materno, Popofsky *et al.*³⁸ comparou as taxas de aleitamento materno em RN separados da mãe *versus* RN em alojamento conjunto e evidenciou uma taxa de aleitamento materno superior nas díades não separadas. Peng *et al.*³³ sugere também que a adoção de medidas mais restritivas contribui para um aumento do tempo de separação mãe-RN. Consequentemente, leva a um atraso no início da amamentação e reduz a produção de LM, tendo, por isso, um impacto muito negativo.³³

Nos estudos analisados em que foi adotada a opção de LF, a taxa de infecção possivelmente adquirida no pós-parto nestes RN foi de 1,5% (4/263), sem diferenças significativas relativamente ao LM, que justifiquem a opção de LF. Além disso, na amostra analisada todos os RN alimentados com LF e que testaram positivo estavam isolados das mães. A principal fonte de transmissão neste RN será via gotículas respiratórias/ nosocomial.

Estabelecendo uma comparação entre os artigos publicados nos primeiros meses da pandemia com os artigos mais recentes (tabela 1), é notória uma mudança das práticas. No início da pandemia, uma grande parte dos RN de mães com infecção por SARS-CoV-2 foram alimentados com LF e isolados das respetivas mães. Com o conhecimento crescente sobre a doença e a atualização das normas de orientação clínica, esta prática neonatal foi sendo substituída pela introdução do LM e alojamento conjunto.

À data da escrita deste artigo, as recomendações da OMS⁵⁸ propõem que os filhos RN de puérperas com infecção por SARS-CoV-2 suspeita ou confirmada devem iniciar o aleitamento materno na primeira hora de vida, com medidas de isolamento de gotículas. Esta recomendação baseia-se nos benefícios associados ao aleitamento materno que parecem superar o potencial risco de transmissão associado. Isto porque as taxas de infecção em RN sob aleitamento materno *versus* RN sob LF exclusivo não diferem substancialmente e os casos reportados de lactentes com a infecção manifestaram-se maioritariamente por doença ligeira ou assintomática.

Na nossa amostra, verificámos que a taxa de infecção assintomática foi de 66,7% (22/33) e apenas 33,3% dos RN (11/33) com teste positivo desenvolveu COVID-19, sendo que nalguns RN a sintomatologia respiratória pode ser difícil de distinguir das causas associadas à prematuridade e má adaptação à vida extrauterina. A revisão de Walker *et al.*,⁵¹ à semelhança da nossa, obteve uma taxa de infecção sintomática de 28,6%.

Tal como a nossa análise, vários autores sugerem que o LM, além de não ser uma fonte de transmissão da infecção, poderá desempenhar um papel protetor e evitar o desenvolvimento de sintomas ou doença grave no RN em caso de infecção. Uma possível explicação é a aquisição passiva de anticorpos pela ingestão de LM. Estas Igs específicas para o SARS-CoV-2 foram detetadas em amostras de várias puérperas, anteriormente mencionadas (IgM 46,9% e IgG 3,1%), e apresentam capacidade para neutralizar o vírus, inibindo a clivagem da proteína espiculada que liga ao recetor ACE2 e permite a entrada do vírus nas células.⁵⁹ Teoricamente, este mecanismo pode ser benéfico para o RN.^{33, 34, 59}

Também a lactoferrina, proteína chave da resposta imunitária inata contra as infeções e que interage com recetores celulares de glicosaminoglicano sulfato de heparina (HSPG), é um componente do LM e pode estar associada ao seu papel protetor. Além dos recetores ACE2, os recetores HSPG são também locais de ancoragem dos coronavírus e a lactoferrina liga-se competitivamente aos mesmos, bloqueando a interação entre o recetor HSPG e a proteína viral. Este mecanismo está descrito para o SARS-CoV e pensa-se que o mesmo acontecerá com o SARS-CoV-2, geneticamente idêntico.⁶⁰

Por todos estes motivos, a OMS,⁵⁸ a UNICEF,^{61, 62} o CDC,⁶³ a AAP,⁶⁴ o “Royal College” de Obstetras e Ginecologistas (RCOG),⁶⁵ a Sociedade Italiana de Neonatologia¹⁹ e a DGS⁵ recomendam o aleitamento materno^{58, 61, 64, 65} e o alojamento conjunto dos RN e das mães, sempre que a condição clínica materna e neonatal o permita. Estas práticas promovem a amamentação e o estabelecimento do vínculo entre o RN e a mãe. Se a condição clínica da mãe ou do RN impossibilitar o aleitamento materno direto, as normas atuais recomendam a extração de LM, manual ou mecânica, com medidas assépticas.^{5, 19, 58, 61, 64-66} O LM pode ser

administrado ao RN por um cuidador saudável^{5, 64} e não é necessário a sua congelação ou pasteurização.^{5, 19} Nas situações em que a extração de LM é inviável, deve ser substituído por LD ou substitutos do LM, como o LF.⁵⁸ De acordo com a Orientação nº 026/2020 da DGS,⁵ a utilização de LD deve ser ponderada apenas nos RN com extrema prematuridade.

Para que o risco de transmissão horizontal da infecção ao RN seja mínimo, o alojamento conjunto e o aleitamento materno devem respeitar medidas de isolamento de gotículas para controlo da propagação da infecção, que incluem higienização frequente das mãos, uso de máscara cirúrgica e distanciamento físico, mantendo uma distância mínima de dois metros entre a cama da mãe e o RN.^{5, 58, 61, 63-66}

É essencial que os profissionais de saúde informem os pais que a infecção materna por SARS-CoV-2 não é contraindicação para o aleitamento materno, expondo os riscos e benefícios associados a cada uma das práticas, caso a caso. Contudo, a decisão deverá ser sempre tomada pelos pais, atendendo à condição clínica da mãe e do RN, ao desejo de amamentar e às condições logísticas existentes.

Pontos fortes e limitações

Esta revisão inclui uma amostra de grande dimensão e contempla artigos recentes, publicados até outubro 2020. Foram excluídos relatos de casos que incluíssem uma amostra inferior a cinco RN, de modo a reduzir o enviesamento dos resultados pela tendência à publicação de casos positivos.

A atualidade do tema é o grande ponto forte e de interesse desta revisão, mas constitui também uma das principais dificuldades e limitações ao presente estudo. Apesar do vasto leque de literatura já publicada sobre os resultados neonatais da infecção por SARS-CoV-2, a ausência de estudos controlados, a grande heterogeneidade dos estudos envolvidos e consequente risco de viés (Anexo II), dificultou a retirada de conclusões sobre os riscos inerentes ao aleitamento materno nas mães infetadas por SARS-CoV-2.

Também a análise do LM foi limitada pela falta de alguns parâmetros. Vários estudos investigaram a presença de RNA viral por RT-PCR no LM, no entanto, nenhum indicou os valores “Cycle threshold” das amostras, que, no caso de amostras positivas, poderão ser úteis para aferir sobre a carga viral presente e sua infeciosidade.

CONCLUSÃO

A COVID-19 é uma doença rara no período neonatal, frequentemente assintomática, sendo baixa a taxa de transmissão ao RN a partir da mãe infetada.

Este estudo sugere que a presença de infecção por SARS-CoV-2 em puérperas não deve ser indicação para evicção do aleitamento materno nos respectivos RN, uma vez que os seus benefícios superam o risco de transmissão da infecção. A transmissão de infecção nos RN alimentados com LM foi baixa e sem grandes diferenças com os RN alimentados com LF.

A separação da díade mãe-RN também não parece ter benefício relativamente ao alojamento conjunto com medidas de precaução e, pelo contrário, contribui para a diminuição das taxas de aleitamento materno. O alojamento conjunto deve ser fomentado de modo a promover a amamentação e o estabelecimento do vínculo entre o RN e a mãe.

A decisão de alojamento conjunto e amamentação deve ser partilhada com os pais após exposição de todos os riscos e benefícios associados, caso a caso, e expressa num consentimento informado e esclarecido.

Devem adotar-se medidas de isolamento de gotículas, como uso de máscara cirúrgica e higienização das mãos, de modo a evitar a transmissão horizontal do vírus durante a amamentação e a permanência junto ao RN.

Nos casos em que a amamentação é condicionada pela condição clínica materna e/ou neonatal deve encorajar-se a extração de LM, igualmente sob medidas de controlo de propagação da infecção, e oferta por tetina ao RN.

Esta revisão constitui uma ferramenta útil para a prática clínica, ainda que o tema permaneça em constante atualização. A evolução da pandemia no mundo e estudos adicionais poderão aumentar o nosso conhecimento sobre a COVID-19 no RN.

Poderiam ser úteis estudos prospetivos focados no aleitamento materno em mães com infecção por SARS-CoV-2, que comparassem a transmissão em RN sob LM exclusivo com RN alimentados exclusivamente por LF, mas que levantam questões éticas dificilmente ultrapassáveis. A testagem reforçada de amostras de LM e respetiva infeciosidade, a viremia materna no momento da colheita e a presença de anticorpos protetores no LM, poderão permitir determinar consistentemente se o LM pode ser um veículo de transmissão da infecção ao RN após a sua ingestão. Para exclusão da via de infecção congénita, é importante a colheita e análise de outras amostras biológicas no momento do parto, nomeadamente sangue do cordão umbilical, líquido amniótico e placenta.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Muriel Ferreira pela orientação, coordenação, cooperação e, sobretudo, por toda a disponibilidade demonstrada para ajudar na realização do presente trabalho.

À Professora Doutora Guiomar Oliveira, pela revisão desta tese.

À Dra. Adelaide Taborda, pela colaboração na organização e estruturação dos dados.

À família, namorado e amigos pelo carinho, apoio e encorajamento ao longo dos seis anos do meu percurso acadêmico e, especialmente, durante a concretização deste trabalho final com vista a atribuição do grau de Mestre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1. World Health Organization; 2020 [Consultado a 29/09/2020]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
2. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization; 2020 [Consultado a 29/09/2020]. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. World Health Organization; 2020 [Consultado a 29/09/2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
4. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - 29 December 2020. World Health Organization; 2020 [Consultado a 04/01/2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020>
5. Direção Geral da Saúde. Norma N° 026/2020. COVID-19: Cuidados ao Recém-nascido na Maternidade. Direção Geral da Saúde; 2020 [Consultado a 20/10/2020]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0262020-de-19052020-pdf.aspx>
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;970-971.
7. Falahi S, Kenarkoohi A. Transmission routes for SARS-COV-2 infection: Review of Evidence. *New Microbes New Infect.* 2020;100778.
8. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 73. World Health Organization; 2020 [Consultado a 20/10/2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331686>
9. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020;296(2):E15-e25.
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. People with Certain Medical Conditions. CDC; 2020 [Consultado a 20/10/2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>

11. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572.
12. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(9):e265-e267.
13. Oncel MY, Akin IM, Kanburoglu MK, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr.* 2020;1-10.
14. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12(2).
15. Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal. Gravidez e Coronavírus 2019 (COVID-19): o que os Obstetras precisam saber. SPOMMF; 2020 [Consultado a 29/01/2021]. Disponível em: http://www.spommf.pt/wp-content/uploads/2020/03/SPOMMF_coronav%C3%ADrus_vf_12deMar%C3%A7o.pdf
16. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2021;224(1):35-53.e3.
17. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *Jama.* 2020;323(18):1846-1848.
18. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020;323(18):1848-1849.
19. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020;16(3):e13010.
20. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012;129(3):e827-41.
21. Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. *Pediatrics.* 2010;126(1):e18-25.

22. Lee MK, Binns C. Breastfeeding and the Risk of Infant Illness in Asia: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1).
23. Dong Y, Chi X, Hai H, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2020;1467-1469.
24. Fox A, Marino J, Amanat F, et al. Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following recovery from COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.05.04.20089995.
25. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):264-269.
26. World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief, 8 February 2021. World Health Organization; 2021 [Consultado a 01/03/2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339422>
27. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital: Research Institute; 2000 [Consultado a 20/12/2020]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
28. Biasucci G, Cannalire G, Raymond A, et al. Safe Perinatal Management of Neonates Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers at the Epicenter of the Italian Epidemic. *Front Pediatr*. 2020;8:565522.
29. Bertino E, Moro GE, De Renzi G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Milk From COVID-19 Positive Mothers and Follow-Up of Their Infants. Brief Research Report. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8(676).
30. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;127(9):1116-1121.
31. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, et al. Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):252-258.

32. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun.* 2020;11(1):5128.
33. Peng S, Zhu H, Yang L, et al. A Study of Breastfeeding Practices, SARS-CoV-2 and Its Antibodies in the Breast Milk of Mothers Confirmed with COVID-19. *SSRN.* 2020.
34. Gao X, Wang S, Zeng W, et al. Clinical and immunologic features among COVID-19-affected mother-infant pairs: antibodies to SARS-CoV-2 detected in breast milk. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100752.
35. Qingqing L, Lan C, Dujuan Y, et al. Safety of Breastfeeding in Mothers with SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv.* 2020;2020.05.30.20033407.
36. Liu W, Wang J, Li WB, Zhou ZX, Liu SY, Rong ZH. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Frontiers of Medicine.* 2020;14(2):193-198.
37. Cojocar L, Crimmins S, Sundararajan S, et al. An initiative to evaluate the safety of maternal bonding in patients with SARS-CoV-2 infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-7.
38. Popofsky S, Noor A, Leavens-Maurer J, et al. Impact of Maternal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection on Breastfeeding Due to Infant Separation at Birth. *J Pediatr.* 2020;226:64-70.
39. Patil UP, Maru S, Krishnan P, et al. Newborns of COVID-19 mothers: short-term outcomes of colocating and breastfeeding from the pandemic's epicenter. *J Perinatol.* 2020;40(10):1455-1458.
40. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child & Adolescent Health.* 2020;4(10):721-727.
41. Marín Gabriel MA, Reyne Vergeli M, Caserío Carbonero S, et al. Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes With COVID-19: A Multicenter Study of 242 Pregnancies and Their 248 Infant Newborns During Their First Month of Life. *Pediatr Infect Dis J.* 2020.
42. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, et al. Breastfeeding mothers with COVID-19 infection: a case series. *International Breastfeeding Journal.* 2020;15(1).

43. Marín Gabriel M, Malalana Martínez AM, Marín Martínez ME, Anel Pedroche J. Negative Transmission of SARS-CoV-2 to Hand-Expressed Colostrum from SARS-CoV-2-Positive Mothers. *Breastfeed Med.* 2020;15(8):492-494.
44. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica.* 2020;99(7):839-847.
45. Alay I, Yildiz S, Kaya C, et al. The clinical findings and outcomes of symptomatic pregnant women diagnosed with or suspected of having coronavirus disease 2019 in a tertiary pandemic hospital in Istanbul, Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2020;46(12):2552-2560.
46. Pissarra S, Rosário M, Moucho M, Soares H. Perinatal management of SARS-CoV-2 infection in a level III University Hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-4.
47. Anand P, Yadav A, Debata P, Bachani S, Gupta N, Gera R. Clinical profile, viral load, management and outcome of neonates born to COVID 19 positive mothers: a tertiary care centre experience from India. *European Journal of Pediatrics.* 2021;180(2):547-559.
48. Sola A, Rodriguez S, Cardetti M, Davila C. Perinatal COVID-19 in Latin America. *Revista Panamericana De Salud Publica-Pan American Journal of Public Health.* 2020; 44:e47.
49. Smith V, Seo D, Warty R, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234187.
50. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *Bjog.* 2020;127(11):1324-1336.
51. Neef V, Buxmann H, Rabenau HF, Zacharowski K, Raimann FJ. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Pediatr Neonatol.* 2021;62(1): 11-20.
52. Hennighausen L, Lee HK. Activation of the SARS-CoV-2 receptor Ace2 by cytokines through pan JAK-STAT-Dependent Enhancers during Pregnancy. *Cell Rep.* 2020;32(13):108199.
53. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *Jama.* 2020;324(13):1347-1348.

54. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-1758.
55. Salvatori G, De Rose DU, Concato C, et al. Managing COVID-19-Positive Maternal-Infant Dyads: An Italian Experience. *Breastfeed Med*. 2020;15(5):347-348.
56. Preßler J, Fill Malfertheiner S, Kabesch M, et al. Postnatal SARS-CoV-2 infection and immunological reaction: A prospective family cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(7):864-867.
57. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11(1):5164.
58. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020 [Consultado a 27/10/2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
59. Demers-Mathieu V, Dung M, Mathijssen GB, et al. Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk. *Journal of Perinatology*. 2020;1-10.
60. Peroni DG, Fanos V. Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered. *Acta Paediatrica*. 2020;109(10):2139-2140.
61. United Nations International Children's Emergency Fund. Unicef UK Baby Friendly Initiative. Statement on infant feeding during the coronavirus (COVID-19) outbreak. UNICEF; 2020 [Consultado a 27/12/2020]. Disponível em: <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/wp-content/uploads/sites/2/2020/04/Unicef-UK-Baby-Friendly-Initiative-statement-on-infant-feeding-during-the-Covid-19-outbreak.pdf>
62. United Nations International Children's Emergency Fund. Unicef UK Baby Friendly Initiative. Statement on infant feeding on neonatal units during the coronavirus (COVID-19) outbreak. UNICEF; 2020 [Consultado a 27/12/2020]. Disponível em: <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/wp-content/uploads/sites/2/2020/04/Unicef-UK-Baby-Friendly-Initiative-statement-on-infant-feeding-during-the-Covid-19-outbreak.pdf>
63. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and Management Considerations for Neonates At Risk for COVID-19. CDC; 2020 [Consultado a 27/10/2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>

64. American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19. Update 19 November 2020. AAP; 2020 [Consultado a 27/12/2020]. Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>

65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy – Information for Healthcare Professionals. Version 12: 14 October 2020. RCOG; 2020 [Consultado a 27/10/2020]. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>

66. Centers for Disease Control and Prevention. Care for Breastfeeding Women. Interim Guidance on Breastfeeding and Breast Milk Feeds in the Context of COVID-19. CDC; 2020 [Consultado a 27/12/2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>

ANEXOS

ANEXO I: Categorização do momento de transmissão da infecção por SARS-CoV-2 da mãe para o filho recém-nascido (OMS)²⁶

In Utero SARS-CoV-2 Transmission - Live Birth: *In utero* SARS-CoV-2 transmission requires: **(#1)** evidence of maternal SARS-CoV-2 infection anytime during pregnancy **AND** **(#2)** *in utero* fetal SARS-CoV-2 exposure **AND** **(#3)** SARS-CoV-2 persistence or immune response in the neonate

Category	(#2) Evidence <i>in utero</i> fetal exposure	(#3) Viral persistence/immune response
	(#1) Maternal infection: Suspect, probable or confirmed case of SARS-CoV-2 infection anytime during pregnancy, as defined by WHO COVID-19 case definitions	
Confirmed	One or more of following samples at age <24 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • Placental tissue (RT-PCR or ISH) • RT-PCR from non-sterile sample ² • Serology (IgM or IgA)	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹
Possible	One or more of following samples at age <24 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • Placental tissue (RT-PCR, ISH, IHC or microscopy), placental swab RT-PCR • RT-PCR from non-sterile sample ² • Serology (IgM or IgA)	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from non-sterile sample ² OR • Positive serology (IgM or IgA) at age 24 hours to <7 days
Unlikely	One or more of following samples at age <24 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR sterile sample ¹ • Placental tissue (RT-PCR, ISH, IHC or microscopy), placental swab RT-PCR • RT-PCR from non-sterile sample ² • Serology (IgM or IgA)	All tests that were performed on samples at age 24-48 hours are negative for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • RT-PCR from non-sterile sample ² OR • Negative serology (IgM or IgA) at age 24 hours to <7 days
	All <i>in utero</i> fetal exposure tests (above) that were performed are negative for SARS-CoV-2	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • RT-PCR from non-sterile sample ² OR • Positive serology (IgM or IgA) at age 24 hours to <7 days
Indeterminate	One or more of following samples at age <24 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • Placental tissue (RT-PCR, ISH, IHC or microscopy), placental swab RT-PCR • RT-PCR from non-sterile sample ² • Serology (IgM or IgA)	No viral persistence/immune response tests (above) performed
	No <i>in utero</i> fetal exposure tests (above) performed	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: • RT-PCR from sterile sample ¹ • RT-PCR from non-sterile sample ² OR • Positive serology (IgM or IgA) at age 24 hours to <7 days

IHC: immunohistochemistry; ISH: *in-situ* hybridization; RT-PCR= reverse transcription polymerase chain reaction. ¹ Sterile sample: amniotic fluid (sterile collection caesarean section prior to rupture of membranes or amniocentesis), neonatal blood (cord blood needs confirmation with peripheral blood or other sample), lower respiratory tract samples obtained by bronchoscopic or nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage, bronchial or tracheal aspirate, or cerebrospinal fluid; ² Non-sterile sample: upper respiratory tract samples (e.g. naso- or oropharyngeal swab or aspirate) or other non-sterile samples (e.g. stool).

Intrapartum SARS-CoV-2 Transmission: Intrapartum SARS-CoV-2 transmission requires: **(#1)** evidence of maternal SARS-CoV-2 infection near the time of birth¹ **AND (#2)** evidence of lack of *in utero* fetal SARS-CoV-2 exposure **AND (#3)** SARS-CoV-2 intrapartum exposure with viral persistence or immune response in the infant.

	(#1) Maternal infection: Suspect, probable or confirmed case of SARS-CoV-2 infection anytime during pregnancy, as defined by WHO COVID-19 case definitions	
Category	(#2) Lack of <i>in utero</i> fetal exposure	(#3) Intrapartum exposure with viral persistence/immune response
Confirmed	At least one test obtained at age <24 hours was performed and negative for SARS-CoV-2 (all tests performed must be negative ; otherwise classify as <i>in utero</i> exposure, above) <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • Placental tissue (RT-PCR, ISH, IHC or microscopy), placental swab RT-PCR • RT-PCR from non-sterile sample³ • Negative serology (IgM or IgA) 	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • RT-PCR from non-sterile sample³ that is corroborated by a positive PCR on a second non-sterile sample at age >48 hours to 7 days OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age 7-14 days that is corroborated by a positive serology test on a second sample obtained within 10 days of the first positive test⁴
Possible	No <i>in utero</i> fetal exposure tests (above) performed	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • RT-PCR from non-sterile sample³ that is corroborated by a positive RT-PCR on a second non-sterile sample at age >48 hours to 7 days OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age 7-14 days that is corroborated by a positive serology test on a second sample obtained within 10 days of the first positive test⁴
Unlikely	No <i>in utero</i> fetal exposure tests performed	One or more of following samples at age 24-48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² with a negative RT-PCR on second sample at age >48 hours to 7 days • RT-PCR from non-sterile sample³ with a negative RTPCR on second non-sterile sample at age >48 hours to 7 days OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age 7-14 days with negative serology test on a second sample obtained within 10 days of the first positive test⁴

IHC: immunohistochemistry; ISH: *in-situ* hybridization; RT-PCR= reverse transcription polymerase chain reaction. ¹ “Near the time of birth”: Available data suggest replication competent SARS-CoV-2 virus is not detectable after 8-10 days of illness. Thus, for transmission during the intrapartum period to the infant, SARS-CoV-2 diagnosis would need to have occurred in the woman from 14 days prior to 2 days after birth; ² Sterile sample: amniotic fluid (sterile collection caesarean section prior to rupture of membranes or amniocentesis), neonatal blood (cord blood needs confirmation with peripheral blood or other sample), lower respiratory tract samples obtained by bronchoscopic or non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage, bronchial or tracheal aspirate, or cerebrospinal fluid; ³ Non-sterile sample: upper respiratory tract samples (e.g. nasopharyngeal or oropharyngeal swab or aspirate) or other non-sterile samples (e.g. stool); ⁴ Second serology sample must be IgM to corroborate initial positive IgM, or IgA to corroborate initial positive IgA.

Early Postnatal SARS-CoV-2 Transmission (age >48 hours-28 days): Postnatal SARS-CoV-2 transmission requires: **(#1)** evidence of maternal infection near the time of birth¹ **AND** **(#2)** evidence to show lack of *in utero* and lack of intrapartum exposure **AND** **(#3)** SARS-CoV-2 early postnatal exposure and viral persistence or immune response in the infant.

Category	(#1) Maternal infection: Suspect, probable or confirmed case of SARS-CoV-2 infection anytime during pregnancy, as defined by WHO COVID-19 case definitions	(#2) Lack of <i>in utero</i> /intrapartum exposure	(#3) Early postnatal exposure with viral persistence/immune response
Confirmed		At least one test obtained at age <48 hours was performed and negative for SARS-CoV-2 (all tests performed at age <48 hours must be negative) <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • Placental tissue (RT-PCR, ISH, IHC or microscopy), placental swab RT-PCR • RT-PCR from non-sterile sample³ • Negative serology (IgM or IgA) at age <14 days 	One or more of following samples at age ≥48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • RT-PCR from non-sterile sample³ that is corroborated by a positive PCR on a second non-sterile sample obtained within 10 days of first positive test obtained at ≥48 hours OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age >14 days that is corroborated by a second positive serology test obtained within 10 days of the first positive test at age >14 days⁴
Possible		No <i>in utero</i> fetal/intrapartum exposure tests performed	One or more of following samples at age ≥48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from sterile sample² • RT-PCR from non-sterile sample³ that is corroborated by a positive PCR on a second non-sterile sample obtained within 10 days of first positive test OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age >14 days that is corroborated by a second positive serology test obtained within 10 days of the first positive test⁴
Unlikely		No <i>in utero</i> fetal/intrapartum exposure tests performed	One or more of following samples at age ≥48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from non-sterile sample³ with negative RT-PCR on a second non-sterile sample obtained within 10 days of first positive test OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age >14 days with negative serology test on second serology test obtained within 10 days of the first positive test⁴
Indeterminate		No <i>in utero</i> fetal/intrapartum exposure tests performed	One or more of following samples at age ≥48 hours positive for SARS-CoV-2: <ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR from non-sterile sample³ <u>without</u> a second corroboratory test OR <ul style="list-style-type: none"> • Positive serology (IgM or IgA) at age >14 days <u>without</u> a second corroboratory test⁴

Note: It is difficult to distinguish source of postnatal infection, and this definition does not attempt to identify source (e.g. breast milk, infected mother, environment). IHC: immunohistochemistry; ISH: in-situ hybridization; RT-PCR= reverse transcription polymerase chain reaction. ¹ "Near the time of birth": Available data suggest replication competent SARS-CoV-2 virus is not detectable after 8-10 days of illness. Thus, for transmission during the intrapartum/peripartum period to the infant, SARS-CoV-2 would need to have occurred in the woman from 14 days prior to 2 days after birth; ² Sterile sample: amniotic fluid (sterile collection caesarean section prior to rupture of membranes or amniocentesis); neonatal blood (cord blood needs confirmation with peripheral blood or other sample), cerebrospinal fluid, or lower respiratory tract samples obtained by bronchoscopic or non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage, broncho- or tracheal aspirate; ³ Non-sterile sample: upper respiratory tract samples (e.g. nasopharyngeal or oropharyngeal swab or aspirate) or other non-sterile samples (e.g. stool); ⁴ Second serology sample must be IgM to confirm initial positive IgM, or IgA to confirm initial positive IgA.

ANEXO II: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos e revistos, através de uma adaptação da escala de Newcastle-Ottawa²⁷

Autor	Representatividade da amostra	Avaliação da exposição	Avaliação dos resultados	Adequação do tempo de seguimento	Adequação do tipo de seguimento	Qualidade metodológica
Biasucci <i>et al.</i> ²⁸	★	★	★	★		Moderada
Bertino <i>et al.</i> ²⁹		★	★	★	★	Moderada
Fenzia <i>et al.</i> ³²	★	★	★	★	★	Alta
Cojocarú <i>et al.</i> ³⁷	★	★	★	★		Moderada
Alay <i>et al.</i> ⁴⁵		★	★			Baixa
Peng <i>et al.</i> ³³	★	★	★	★	★	Alta
Gao <i>et al.</i> ³⁴		★		★	★	Baixa
Marín Gabriel <i>et al.</i> ⁴¹	★	★		★		Baixa
Anand <i>et al.</i> ⁴⁷	★	★	★	★		Moderada
Popofsky <i>et al.</i> ³⁸	★	★		★		Baixa
Pereira <i>et al.</i> ⁴²		★	★	★		Baixa
Patil <i>et al.</i> ³⁹	★	★	★	★		Moderada
Oncel <i>et al.</i> ¹³	★	★	★	★	★	Alta
Sola <i>et al.</i> ⁴⁸	★	★		★		Baixa
Pissarra <i>et al.</i> ⁴⁶	★	★	★	★		Moderada
Marín Gabriel <i>et al.</i> ⁴³		★	★			Baixa
Salvatore <i>et al.</i> ⁴⁰	★	★	★	★		Moderada
Qingqing <i>et al.</i> ³⁵	★	★	★	★	★	Alta
Ferrazzi <i>et al.</i> ³⁰	★	★	★			Baixa
Savasi <i>et al.</i> ³¹	★	★	★	★		Moderada
Pereira <i>et al.</i> ⁴⁴		★	★	★		Baixa
Liu <i>et al.</i> ³⁶	★	★	★	★	★	Alta

Questões: (1) A amostra é representativa? A amostra representa a população geral de RN filhos de mães infetadas pelo SARS-CoV-2. (2) O diagnóstico materno foi feito corretamente? O vírus SARS-CoV-2 foi detetado por RT-PCR. (3) O resultado foi corretamente apurado? O tipo de alimentação inicial do RN é adequadamente colhido (diretamente ou através de registos clínicos) e descrito, com distinção entre RN positivos e RN negativos, se aplicável. (4) O tempo de seguimento foi longo o suficiente para os resultados? O tempo de seguimento foi adequado. (5) O seguimento foi feito corretamente e os seus dados foram reportados? Todos os RN completaram o seguimento clínico, foram registadas alterações na alimentação do RN, se aplicável, foi monitorizado o aparecimento de sintomas e o LM foi testado. **Qualidade metodológica:** alta = 5★, moderada = 4★, baixa ≤ 3★.