

**Universidade Federal de Mato Grosso**  
**Instituto de Saúde Coletiva**

**Pesquisa de arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre  
amarela em leite humano e estudo de série de casos em  
gestantes suspeitas de infecção por Zika vírus, Cuiabá-MT**

**Marli Eliane Uecker**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Coletiva da Universidade  
Federal de Mato Grosso para a obtenção do  
título de Doutor em Saúde Coletiva**

**Área de concentração: Saúde Coletiva  
Orientadora: Profa. Dra. Olga Akiko Takano**

**CUIABÁ  
2021**

**Pesquisa de arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em leite humano e estudo de série de casos em gestantes suspeitas de infecção por Zika vírus, Cuiabá-MT**

**Marli Eliane Uecker**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Mato Grosso para a obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva**

**Área de concentração: Saúde Coletiva  
Orientadora: Profa. Dra. Olga Akiko Takano**

**CUIABÁ  
2021**

### **Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.**

U22p Uecker, Marli Eliane.

Pesquisa de arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em leite humano e estudo de série de casos em gestantes suspeitas de infecção por Zika vírus, Cuiabá-MT / Marli Eliane Uecker. -- 2021

115 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Olga Akiko Takano.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Cuiabá, 2021.

Inclui bibliografia.

1. Leite Humano. 2. Banco de Leite Humano. 3. Arbovírus. 4. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real. 5. Ensaio de Imunoabsorção Enzimática. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**  
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO:** Pesquisa de arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em leite humano e estudo de série de casos em gestantes suspeitas de infecção por Zika vírus, Cuiabá-MT

**AUTORA:** DOUTORANDA Marli Eliane Uecker

Tese defendida e aprovada em 27 de janeiro de 2021.

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

1. Doutora Olga Akiko Takano (Presidente Banca / Orientadora)  
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Mato Grosso – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
2. Doutora Marina Atanaka (Membro Interno)  
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Mato Grosso – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
3. Doutora Delma Perpétua Oliveira de Souza (Membro Interno)  
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Mato Grosso – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
4. Doutor João Aprigio Guerra de Almeida (Membro Externo)  
INSTITUIÇÃO: Instituto Fernandes Figueira – Fundação Oswaldo Cruz
5. Doutor Eliseu Alves Waldman (Membro Externo)  
INSTITUIÇÃO: Departamento/Órgão: Departamento de Epidemiologia – Faculdade de Saúde Pública da USP
6. Doutora Amanda Cristina de Souza Andrade (Suplente)  
INSTITUIÇÃO: Universidade Federal de Mato Grosso – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Cuiabá, 27/janeiro/2021.



Documento assinado eletronicamente por RENI APARECIDA BARSAGLINI, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso, em 17/02/2021, às 19:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufmt.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 3230668 e o código CRC 03AC4A9C.

## *Agradecimentos*

À minha família, meu esposo e meus filhos que sempre me apoiaram nesta etapa da minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Olga Akiko Takano, pelo acolhimento, paciência, incentivo e por compartilhar seu conhecimento, minha eterna gratidão.

Aos Professores da Banca examinadora, por valiosas contribuições teóricas e metodológicas.

Um agradecimento especial para a equipe do Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular do Hospital Geral-Cuiabá/MT pelo acolhimento, presteza e realização das análises laboratoriais, Dra. Flavia Galindo S. Silva, Flávia A. Ramos, Natasha K. R. Belem.

À equipe do Laboratório de Virologia do ICB II/USP pelo aprendizado das técnicas realizadas neste estudo, em especial ao Prof. Dr. Edison Luiz Durigon, Dra. Danielle Bruna Leal de Oliveira, Vanessa Barbosa da Silveira e Camila Pereira Soares.

À Dra. Inês Stranieri e Debora Ormond pela contribuição nas análises laboratoriais.

Ao colega Gilmar J. Oliveira Jr. pela contribuição nas análises estatísticas.

À Profa. Dra. Maria Isabel Valdomir Nadaf e a Profa. Dra. Jaqueline Costa Lima pelas contribuições e incentivo na realização deste trabalho.

À Dra. Patrícia Palmeira e Profa. Titular Magda M. S. Carneiro-Sampaio do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas/FMUSP por compartilhar conhecimentos.

À equipe do Banco de Leite do Hospital Geral pela contribuição na coleta de amostras.

À equipe do Banco de Leite Humano do Hospital Universitário Júlio Müller, parceiras nos melhores momentos e nos mais difíceis, por sempre terem acreditado em mim e colaborado para tudo dar certo.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, pelos momentos de reflexão que contribuíram para a construção do conhecimento.

As gestantes e doadoras de leite materno aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT, que possibilitaram a realização desta pesquisa, agradeço imensamente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (Fapemat) pelo apoio financeiro à pesquisa.

Enfim, a todos que com gestos ou palavras contribuíram e me apoiaram nesta jornada.

Muito obrigada!

***Dedicatória***

*Aos meus filhos Pedro Augusto e Luiz Henrique  
Que esta Tese sirva de inspiração para suas vida.*

Uecker ME. Pesquisa de arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em leite humano e estudo de série de casos em gestantes suspeitas de infecção por vírus Zika, Cuiabá-MT [tese]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT; 2021.

## Resumo

**Introdução:** A circulação dos arbovírus trouxe uma preocupação sobre a possibilidade da transmissão através da amamentação. **Objetivo:** Identificar as evidências científicas disponíveis sobre a possível transmissão dos vírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela através do leite materno. Caracterizar as doadoras de leite humano, os fatores que as motivaram a doação e analisar a prevalência dos arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em amostras de leite humano doado aos Banco de Leite Humano (BLH) e descrever casos de gestantes suspeitas de infecção por Zika vírus (ZIKV), Cuiabá-MT. **Método:** Foi realizada revisão sistemática baseada nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* e registrada no *International Prospective Register of Systematic*; estudo transversal descritivo e qualitativo com doadoras dos BLH de Cuiabá-MT outubro/2018 a agosto/2019 e estudo transversal de série de casos com gestantes suspeitas de infecção pelo ZIKV, dezembro/2017 a agosto/2019 internadas no Hospital Geral (HG) ou Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM). Os exames para detecção dos arbovírus foram através de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR para quatro arbovírus) e testes imunoenzimáticos IgM e IgG para ZIKV. Foram realizadas estatísticas descritivas, teste Z de proporção e qui-quadrado com nível de significância de 5%. Utilizou-se análise temática para questões qualitativas. **Resultados:** Permaneceram na revisão sistemática 12 casos em 11 publicações relacionadas à transmissão de arbovírus através da amamentação. Em 6/12 casos, houve relato de interrupção temporária da amamentação. Somente para ZIKV foram encontrados testes de infectividade positivos com leite materno. No perfil das doadoras/BLH (N=324) prevaleceram: adultas (86,73%), não brancas (76,23%), com companheiro (74,38%), com nível superior completo e incompleto (52,78%), com trabalho remunerado (60,19%), domicílio com até 4 pessoas (68,52%), pré-natal no serviço público (58,95%), pré-natal completo (87,96%), gestação a termo (73,15%), parto cesária (54,63%), múltiparas (51,23%) e sem problemas de saúde (82,10%). As doadoras não brancas realizaram o pré-natal principalmente no serviço público. Observou-se associação significativa entre as doadoras com escolaridade superior e incompleto com local de pré-natal na rede particular/convênio (64,33%) e gestação a termo (79,53%). As doadoras adolescentes (N=39/316) e adultas (277/316) apresentaram aumento significativo de baixo peso, diminuição significativa de eutróficas; e nas adultas houve também aumento significativo de obesidade. Conheceram BLH através da mídia (N=95/324) e a motivação (N=53/324) foi de natureza altruísta ou solidária e excesso de produção de leite. Os resultados das amostras de leite das 324 doadoras foram todos negativos (RT-PCR e ZIKV IgG). As 16 gestantes suspeitas de infecção por ZIKV tinham em média 23,6 anos, nenhum de seus recém-nascidos (RN) apresentou microcefalia, todos RT-PCR e ZIKV IgM foram negativos. A frequência de ZIKV IgG materna foi 18,7% e 12,5% nos RN. **Conclusões:** As evidências corroboraram para interrupção temporária somente para suspeita de febre amarela silvestre ou após vacinação da nutriz para febre amarela. As doadoras com curso superior completo ou incompleto apresentaram condições favoráveis à doação do leite materno. A avaliação nutricional das doadoras indica necessidade de políticas públicas para melhorar a assistência nutricional durante o pré-natal. A mídia demonstrou influência no conhecimento dos BLH e a natureza altruísta ou solidária e excesso de produção de leite foram os principais motivos para doação. Os arbovírus estudados não estavam presentes nos leites doados. Entre as gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika não havia nenhum caso de viremia recente. A presença de anticorpos ZIKV IgG nos RN refletem provavelmente a passagem transplacentária de anticorpos maternos.

**Palavras-chave:** Leite Humano, Banco de Leite Humano, Arbovírus, Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

Uecker ME. Arbovirus research: dengue, Zika, Chikungunya and yellow fever in human milk and case series study in pregnant women suspected of being infected with Zika virus [thesis]. Cuiabá: Instituto de Saúde Coletiva da UFMT; 2021.

### Abstract

**Introduction:** Arbovirus circulation has raised concerns about the possibility of transmission through breastfeeding. **Objective:** Identify the available scientific evidence on the possible transmission of dengue, Zika, Chikungunya and yellow fever viruses through breast milk. To characterize human milk donors, the factors that motivated them to donate and analyze the prevalence of dengue arboviruses, Zika, Chikungunya and yellow fever in samples of human milk donated to the Human Milk Bank (HMB) and describe cases of pregnant women suspected of infection by Zika virus (ZIKV), Cuiabá-MT. **Method:** Systematic review was based out on the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and recorded in the International Prospective Register of Systematic; descriptive and qualitative cross-sectional study with donors from HMB of Cuiabá-MT, October/2018 to August/2019 and a cross-sectional study of case series of pregnant women suspected of being infected with ZIKV, December/2017 to August/2019 admitted to the Hospital Geral (HG) or Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM). The tests performed for the detection of arboviruses were real-time polymerase chain reaction (RT-PCR for four arboviruses) and IgM and IgG immunoenzymatic tests for ZIKV. Descriptive statistics, Z test of proportion and chi-square were performed with a 5% significance level. Thematic analysis was used for qualitative questions. **Results:** Twelve cases in 11 publications related to arbovirus transmission through breastfeeding remained in the systematic review. In 6/12 cases, there was a report of temporary interruption of breastfeeding. Only for ZIKV, positive infectivity tests were found with breast milk. In the donor/HMB profile (N=324), the following prevailed: adults (86.73%), non-white (76.23%), with a partner (74.38%), with complete or incomplete higher education (52.78%), with paid work (60.19%), home with up to 4 people (68.52%), prenatal care in the public service (58.95%), complete prenatal care (87.96%), gestation at term (73.15%), cesarean delivery (54.63%), multiparous (51.23%) and without health problems (82.10%). Non-white donors performed prenatal care mainly in the public service. There was a significant association between donors with higher and incomplete education with prenatal care in the private network/health insurance (64.33%) and term pregnancy (79.53%). Adolescent (N=39/316) and adult (277/316) donors showed a significant increase in “low weight”, a significant decrease in “eutrophic”; and in adults there was also a significant increase in “obesity”. They learned about HMB through the media (N=95/324) and the motivation (N=53/324) was of an altruistic or supportive nature and excess milk production. The results of milk samples from 324 donors were all negative (RT-PCR and ZIKV IgG). The 16 pregnant women suspected of having ZIKV infection were on average 23.6 years old, none of their newborns (NB) had microcephaly, all RT-PCR and ZIKV IgM were negative. The frequency of maternal ZIKV IgG was 18.7% and 12.5% in newborns. **Conclusions:** The evidence corroborated for temporary interruption only for suspicion of wild yellow fever or after vaccination of the nursing mother for yellow fever. Donors with complete or incomplete higher education had favorable conditions for the donation of breast milk. Donors' nutritional assessment indicates the need for public policies to improve nutritional care during prenatal care. The media demonstrated influence on the knowledge of the HMB and the altruistic or solidary nature and excess milk production were the main reasons for donation. The arboviruses studied were not present in the donated milk. Among pregnant women suspected of being infected with the Zika virus, there was no case of recent viremia. The presence of ZIKV IgG antibodies in newborns probably reflects the transplacental passage of maternal antibodies.

**Keywords:** Human Milk, Milk Banks, Arboviruses, Real-Time Polymerase Chain Reaction, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay



## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1 IMPORTÂNCIA DO LEITE HUMANO AO RECÉM-NASCIDO	16
1.1.1 Importância dos Bancos de Leite Humano	18
1.2 CARACTERÍSTICAS DOS ARBOVÍRUS DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA	19
1.3 TRANSMISSÃO DO VÍRUS DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA	19
1.4 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DA DENGUE	20
1.4.1 Epidemiologia do Vírus da Dengue em Mato Grosso	22
1.4.2 Características Clínicas da Infecção Causada pelo Vírus Dengue	23
1.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS ZIKA	24
1.5.1 Epidemiologia do Vírus Zika em Mato Grosso	25
1.5.2 Características Clínicas da Infecção Causada pelo Vírus Zika	26
1.6 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS CHIKUNGUNYA	27
1.6.1 Epidemiologia da Febre Chikungunya em Mato Grosso	28
1.6.2 Características Clínicas da Febre Chikungunya	29
1.7 EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA	30
1.7.1 Epidemiologia da Febre Amarela em Mato Grosso	31
1.7.2 Características Clínicas da Febre Amarela	32
1.8 DIAGNÓSTICO PARA DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA	33
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>36</b>
<b>3 MÉTODOS</b>	<b>37</b>
3.1 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 1	37
3.2 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 2	38
3.2.1 Delineamento do Estudo	38
3.2.2 Local e População do Estudo	39
3.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	40
3.2.4 Variáveis do Estudo	40
3.2.5 Análises Laboratoriais	41
3.2.6 Criação e Manejo do Banco de Dados	46
3.2.7 Análises dos Dados	46
3.3 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 3	47
3.3.1 População de Estudo	48
3.3.2 Fonte de Dados e Coleta de Amostras	48
3.3.3 Variáveis do Estudo	48
3.3.4 Análises Laboratoriais	49
3.3.5 Criação e Manejo do Banco de Dados	50
3.4 ASPECTOS ÉTICOS	50
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>51</b>
4.1 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 1	51
4.2 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 2	55
4.3 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 3	63
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>70</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>88</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>90</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>103</b>
<b>Anexo 1</b> - Informações do cadastro das doadoras dos Bancos de Leite Humano	103
<b>Anexo 2</b> - Protocolo de investigação de casos suspeitos de infecção pelo vírus Zika	104
<b>Anexo 3</b> - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	105
<b>Anexo 4</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Doadoras	109
<b>Anexo 5</b> - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Doadoras	110
<b>Anexo 6</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as Gestantes	112
<b>Anexo 7</b> - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	114

## Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Casos prováveis de transmissão do vírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela silvestre através do leite materno, segundo revisão sistemática.	53
Tabela 2 -	Caso confirmado ou provável de transmissão do vírus vacinal da febre amarela através do leite materno, segundo revisão sistemática.	54
Tabela 3 -	Características sociodemográficas das doadoras de leite humano (N=324) segundo local de doação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	55
Tabela 4 -	Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano (N=324), segundo local de doação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	56
Tabela 5 -	Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano (N=324), segundo raça/cor, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	57
Tabela 6 -	Características sociodemográficas das doadoras de leite humano (N=324), segundo ensino superior completo e incompleto, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	58
Tabela 7 -	Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano (N=324), segundo ensino superior completo e incompleto, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	58
Tabela 8 -	Distribuição das doadoras de leite humano (N=324) segundo uso de medicação e tabaco na lactação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	60
Tabela 9 -	Distribuição das amostras de leite humano (N=324) segundo a classificação e acidez °Dornic das amostras de leite humano, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	61
Tabela 10 -	Características sociodemográficas das gestantes (N=16) com suspeitas de infecção pelo vírus Zika na gestação, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	65
Tabela 11 -	Distribuição das gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika (N=16) segundo informações do pré-natal e parto, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	66
Tabela 12 -	Características dos recém-nascidos, filhos de mães com suspeita de infecção pelo vírus Zika na gestação (N=16), segundo sexo, tempo de gestação, peso ao nascer e perímetro cefálico, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	67
Tabela 13 -	Distribuição dos sinais e sintomas clínicos das gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika, resultado dos ensaios imunoenzimático para vírus Zika (IgM, IgG) no soro materno e dos recém-nascidos e reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) realizados em amostras de soro e leite materno e no soro de seus respectivos filhos, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	69
Tabela 14 -	Características dos recém-nascidos (N=2) com resultados imunoenzimático IgG para vírus Zika positivo, segundo idade gestacional, sexo, peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	70

## Lista de Figuras

Figura 1 -	Esquema representativo do protocolo de execução do PCR em tempo real.	43
Figura 2 -	Análise do resultado do exame de RT-PCR avaliada pelo <i>amplification plot</i> .	44
Figura 3 -	Análise do resultado do exame de RT-PCR avaliada pelo <i>multicomponet plot</i> .	44
Figura 4 -	Fotografia de um ensaio de ELISA, realizado em 11 de dezembro de 2019.	46
Figura 5 -	Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	51
Figura 6 -	Distribuição das adolescentes doadoras de leite humano (N=39/316) quanto ao estado nutricional pré-gestacional e ao final da gestação, segundo Índice de Massa Corporal, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	59
Figura 7 -	Distribuição das adultas doadoras de leite humano (N=277/316) quanto ao estado nutricional pré-gestacional e ao final da gestação segundo Índice de Massa Corporal, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.	60
Figura 8 -	Distribuição dos sinais e sintomas clínicos relatados pelas gestantes (N=16) suspeitas de infecção pelo vírus Zika, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.	67

## Lista de Quadros

Quadro 1 - Manifestações clínicas e laboratoriais da dengue, Zika e Chikungunya.	34
Quadro 2 - Manifestações clínicas e laboratoriais da febre amarela.	34
Quadro 3 - Exemplo de resultado <i>view well table</i> da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).	45

## **Lista de Abreviatura e Siglas**

BLH - Banco de Leite Humano  
CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças  
CHIKV - Vírus Chikungunya  
DENV - Vírus da dengue  
ELISA - Ensaio imunoenzimático  
FA - Febre amarela  
hab. - habitantes  
HG - Hospital Geral  
HUFM - Hospital Universitário Júlio Müller  
ICB - Instituto de Ciências Biomédicas  
IgA - Imunoglobulina A  
IgM - Imunoglobulina M  
IgG - Imunoglobulina G  
IMC - Índice de Massa Corporal  
MT - Mato Grosso  
MS - Ministério da Saúde  
nm - Nanômetro  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PC - Perímetro cefálico  
RN - Recém-nascido  
RNA - Ácido ribonucleico  
RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase em tempo real  
SE - Semana Epidemiológica  
SES-MT - Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SUS - Sistema Único de Saúde  
UTIN - Unidade de terapia Intensiva Neonatal  
ZIKV - Vírus Zika

## APRESENTAÇÃO

Esta tese pretende contemplar diversos aspectos sobre arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela e sua relação com o leite humano. Para isso, fizemos uma revisão sistemática sobre o assunto, de modo a criar um arcabouço teórico a respeito do tema. Posteriormente, caracterizamos o perfil epidemiológico das mulheres doadoras de leite humano e foi realizado também uma parte qualitativa com perguntas “Como conheceu o Banco de Leite”? e “Porque decidiu doar leite”? e verificamos a presença desses arbovírus em amostras de leite humano. Essa pesquisa, portanto, contempla todas as amostras de leite humano doados aos dois dos três Bancos de Leite Humano de Mato Grosso, no período entre outubro/2018 a agosto/2019. Por último, descrevemos o perfil clínico-laboratorial de casos de gestantes com suspeitas de infecção pelo vírus Zika.

O objetivo inicial deste estudo que era verificar a presença do vírus Zika no leite materno de gestantes com infecção pelo Zika vírus não foi possível realizar devido a redução dos casos de infecção pelo ZIKV e pelo atraso na liberação dos recursos financeiros para aquisição de equipamentos, insumos e treinamento da equipe para realização das análises laboratoriais em Cuiabá.

## 1 INTRODUÇÃO

A circulação de arbovírus dengue (DONALISIO et al., 2017), Zika (CAVALCANTI MG et al., 2017; VEGA et al., 2018), Chikungunya (CARVALHO et al., 2019) e febre amarela (GOSSNER et al., 2018) nos últimos anos têm causado importantes epidemias no Brasil, o que traz uma preocupação sobre a possibilidade da transmissão vertical desses vírus através do leite humano (KUHN et al., 2011; CAVALCANTE e TAUIL, 2017; SOTELO et al., 2017; GOSSNER et al., 2018).

Na Polinésia Francesa, BARTHEL et al. (2013) registraram um caso de possível transmissão do vírus da dengue (DENV) através do leite materno para um recém-nascido (RN) prematuro (30 semanas e 4 dias), que nasceu bem, Apgar 10 e 10, no 1º e 5º minuto de vida respectivamente. A mãe teve febre que começou dois dias antes do parto, sem nenhum outro sintoma associado. Exames de sangue mostraram contagem normal de células brancas ( $5,3 \times 10^9/L$ ), anemia (82 g/L), plaquetopenia ( $122 \times 10^9/L$ ) e a proteína C-reativa elevada.

Após o parto (dia 0), a mãe apresentou febre persistente, com piora da plaquetopenia. No dia 3, seus testes revelaram uma queda na contagem de plaquetas para  $38 \times 10^9/L$ . Devido à epidemia por dengue, ela foi testada para infecção pelo DENV com resultado positivo pela reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) em amostra de sangue. Amostras de sangue de cordão e do soro do RN do segundo dia de vida foram negativas para o DENV e o bebê foi amamentado a partir dessa data. No quarto dia de vida o RN apresentou febre e seu soro foi testado positivo para DENV. Ele desenvolveu plaquetopenia no dia 9 sem qualquer sinal de gravidade, o soro permaneceu positivo para o vírus no RN, entre o 4º e 13º dia (BARTHEL et al., 2013).

O DENV foi testado no leite materno com RT-PCR positivo no 4º e no 6º dia após o parto ( $>10^3$  e  $>10^2$  cópias/mL, respectivamente). Com a dengue confirmada no RN e o leite materno positivo com altas cargas virais a amamentação foi suspensa. Os autores afirmaram que a alta carga viral no leite materno contribuiu para o curto período de incubação da dengue e foi a provável via de transmissão vertical do vírus para o RN (BARTHEL et al., 2013).

BLOHM et al. (2018) na Venezuela, descreveram o caso de uma mulher que apresentou história de mal-estar, artralgia, hiperemia conjuntival e erupção maculopapular pruriginosa. A paciente estava amamentando exclusivamente seu filho de cinco meses, que se encontrava assintomático. Foram coletadas amostras de leite materno, plasma e urina da mãe quatro dias após o início dos sintomas. As amostras testadas, por RT-PCR, foram negativas para o vírus

Chikungunya (CHIKV) e para o DENV (sorotipos 1, 2, 3 e 4) mas positiva para Zika vírus (ZIKV). Amostras de soro e urina da criança, também foram positivas para ZIKV por RT-PCR. Para detecção e isolamento de vírus, células Vero E6 e LLC-MK2 foram inoculadas com alíquotas do leite materno (inteiros, lipídicos e frações aquosas) e amostras de urina materna e amostras do RN, soro e urina. Foram observados efeitos citopáticos característicos da infecção pelo ZIKV em todas as amostras. Foi realizado o sequenciamento completo do genoma do ZIKV isolado no leite materno e na urina da criança, que indicou que as cepas virais isoladas no leite eram 99% idênticas as encontradas na amostra de urina do filho. Embora a origem da infecção da criança não possa ser determinada, os resultados virológicos e filogenéticos deste estudo sugerem fortemente a ocorrência de transmissão pós-natal da mãe para o filho através da amamentação.

DUPONT-ROUZEYROL et al. (2016) relataram um caso de uma gestante da Nova Caledônia com RT-PCR positivo para o ZIKV e o resultado para o RN (no 3º dia) foi inconclusivo. Apesar da alta carga viral no leite materno e teste de infectividade com efeito citopático, a amamentação foi mantida e a criança permaneceu assintomática. Entretanto descreveram que há necessidade de mais estudos para confirmar a transmissão do ZIKV através do leite materno, considerando que já existem pesquisas sugerindo a possível transmissão de outros arbovírus como dengue, Nilo Ocidental e febre amarela através da amamentação.

Em um estudo realizado no Brasil, SOTELO et al. (2017) reportaram um caso de uma gestante de 36 semanas, residente em Manaus-AM, que apresentou temperatura de 38°C, erupção cutânea, mialgia e dor articular nas mãos e punhos. O RT-PCR foi positivo para o ZIKV em amostras de sangue. No 4º dia após o início dos sintomas, a paciente apresentou piora no quadro clínico. Novos exames foram realizados e o RT-PCR para o ZIKV foi negativo no sangue e positivo na amostra de urina. No 22º dia após o início da doença, (nove dias antes do parto) o RT-PCR para ZIKV nas amostras de sangue e urina tinham negativados mas foi positivo em uma amostra de colostro coletado antes do parto, com carga viral de  $244 \times 10^4$  cópias/mL e que se manteve positivo ao nascimento e até 33 dias após o início da doença materna, ou seja nove dias após o parto com carga viral de 216.000 cópias/mL. O parto foi realizado na 38ª semana gestacional, o RN nasceu bem, com perímetro cefálico (PC) normal, Apgar de 9 e 10, no 1º e 5º minuto respectivamente. O RT-PCR para o ZIKV foi negativo em amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, placenta e em uma amostra de urina do RN (SOTELO et al., 2017).

O RN não foi amamentado devido à detecção do vírus no leite materno ao nascimento. Observou-se efeito citopático em cultura em células Vero com amostras de leite materno, que



demonstrou viabilidade e infectividade do vírus. A mãe e o bebê permaneceram em boas condições clínicas, o RN não apresentou sinais ou sintomas de infecção e receberam alta dois dias após o parto (SOTELO et al., 2017).

CAMPOS et al. (2017) relataram um caso de Chikungunya (CHIKV) em uma mulher brasileira de Salvador-BA. A paciente estava amamentando seu filho de três meses de idade quando apresentou cefaleia, erupção macular não pruriginosa na face, pescoço, parte superior do tórax e braços, sem febre ou artralgia. Amostras de soro, urina e leite materno foram coletadas em três momentos: no 3º, 23º e 27º dias após o início dos sintomas e testadas para DENV, ZIKV e CHIKV por RT-PCR. O teste para CHIKV realizado no 3º dia foi positivo em todas as amostras. No 23º dia, apenas amostra de leite materno permaneceu positiva para CHIKV e no 27º dia, nenhuma amostra foi positiva. A inoculação do CHIKV em células Vero foi tentada duas vezes, mas não realizada por problemas técnicos. O RT-PCR para CHIKV no bebê foi negativo na urina, soro e saliva no quinto e 15º dia após sintomas iniciais materno. A mãe optou por não interromper a amamentação após o início dos sintomas e a criança permaneceu saudável.

Segundo a literatura consultada, três estudos descreveram a amamentação como via de transmissão do vírus da cepa vacinal da febre amarela (FA) aos RN de mães vacinadas após o parto (CDC, 2010; KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011).

De acordo com CDC (2010), na cidade de Cachoeirinha no Rio Grande do Sul, uma parturiente recebeu a vacina da FA, 15 dias após o parto e o seu RN apresentou febre, irritabilidade, convulsões e recusou a amamentação oito dias após a mãe ter recebido a vacina, foi diagnosticado com meningoencefalite. O RT-PCR do liquor da criança foi positivo para o vírus da cepa vacinal. A mãe residia em uma área não endêmica, mas com surto notificado de mortes de primatas em febre amarela em várias regiões do estado.

TRAIBER et al. (2011) relataram um segundo caso no Rio Grande do Sul de possível transmissão do vírus da cepa vacinal da FA em uma criança com 13 dias de vida e em aleitamento materno exclusivo quando a mãe foi vacinada para FA. Aos 38 dias após o nascimento a criança foi internada com prostração e febre sem sinais localizatórios, no segundo dia após internação apresentou convulsões devido meningoencefalite. Foi detectado o anticorpo IgM específico para FA no soro e no liquor do bebê. Apesar de não ter sido realizado o sequenciamento para a cepa vacinal, provavelmente, o vírus da vacina da FA tenha sido o agente etiológico da meningoencefalite.

KUHN et al. (2011) descreveram uma possível transmissão da cepa vacinal do vírus da febre amarela da mãe para o filho através da amamentação. A mãe foi orientada fazer a vacina

de FA 10 dias após o parto porque iria viajar do Canadá para Venezuela. Três dias após a mãe receber a vacina, ela e a criança partiram para Venezuela, permaneceram lá por sete dias. A criança estava em aleitamento materno exclusivo. Vinte dias após o retorno ao Canadá a criança foi internada no hospital e diagnosticada com encefalite. Foi detectado IgM específico para o vírus da febre amarela no soro e no liquor da criança. Não havia amostras de leite materno disponíveis para teste. Embora o bebê tenha visitado um país onde a FA era endêmica, na área onde permaneceram na Venezuela não havia nenhum surto urbano conhecido. Na ausência de qualquer histórico de vacinação da criança, a única explicação alternativa é que ele foi infectado por transmissão vertical através da amamentação de sua mãe depois que ela foi vacinada.

RIBEIRO et al. (2020) relataram o caso de uma mulher residente em uma área rural do município São Paulo, que apresentou sintomas clínicos de febre alta, vômitos, prostração, com leucocitose, plaquetose e leucocitúria, sem vacinação prévia de febre amarela. A mãe estava amamentando seu filho de seis meses de idade que também apresentou sintomas da doença, ambos foram internados e a amamentação foi suspensa na admissão hospitalar. Os exames detectaram o genoma do vírus da febre amarela silvestre em amostras de soro e leite materno por RT-PCR mas foi indetectável no soro da criança, não sendo possível confirmar a transmissão pelo leite materno. A mãe necessitou de cuidados intensivos mas a criança logo melhorou clinicamente.

No Brasil, como os leites doados aos Bancos de Leite Humano são submetidos ao processo de pasteurização, não existe uma preocupação com relação à transmissão viral para os receptores de leite humano pasteurizado, entretanto existe uma preocupação da possibilidade de transmissão vertical da mãe infectada que amamenta seu filho.

## 1.1 IMPORTÂNCIA DO LEITE HUMANO AO RECÉM-NASCIDO

O leite humano é considerado o alimento ouro para as crianças (RIGOURD et al., 2020). Sendo um alimento completo em todos os nutrientes, vitaminas, minerais, ácidos graxos e substâncias bioativas necessárias para o desenvolvimento e crescimento. O leite humano é um aliado no fortalecimento do sistema imunológico, auxiliando na proteção contra patógenos, (SILVA et al., 2020).

A amamentação além de nutrir, também envolve aspectos biológicos, como socioculturais e fortalece o vínculo materno. Para prematuros, o leite materno oferta todos os micro e macro nutrientes e reduz as taxas de infecção e enterocolite necrosante, melhora a

função gastrointestinal e favorece o desenvolvimento neurológico (MIRANDA et al., 2017; QUITADAMO et al., 2018). A amamentação é recomendada de forma exclusiva até aos seis meses de idade, podendo ser estendida até dois anos (MS, 2019a; SILVA et al., 2020).

O leite humano é classificado de acordo com o período de lactação. Entre o primeiro e o sétimo dia após o parto é produzido o colostro, que possui cor amarelada com alta densidade, rico em minerais, proteínas, imunoglobulinas, antioxidantes e leucócitos, porém pobre em lactose e gorduras. O colostro contribui para o crescimento de lactobacilos colonizadores do trato gastrointestinal, que auxiliam na proteção da mucosa intestinal (SILVA et al., 2020).

O leite de transição passa ser produzido após o sétimo dia e perdura até o décimo quarto dia. No leite de transição há maior quantidade de lactose e gorduras quando comparado ao colostro. Após este período, considera-se leite maduro, rico em células de defesa e outros nutrientes, necessários ao crescimento e desenvolvimento do lactente (SILVA et al., 2020).

O leite materno contém carboidratos, que proporcionam energia ao lactente. A lactose é o carboidrato mais abundante e faz parte do processo de absorção do cálcio. Vitaminas e minerais estão presentes no leite humano em concentrações adequadas para o processo fisiológico de desenvolvimento do RN. O leite humano também é constituído por lipídios que fornecem praticamente a metade das calorias necessárias na dieta, composto por 57% de ácidos graxos insaturados e 42% de ácidos graxos saturados. Os lipídeos auxiliam no transporte de minerais, vitaminas e hormônios lipossolúveis (SILVA et al., 2020).

O RN apresenta um sistema imunológico imaturo e desta forma possui maior vulnerabilidade a contrair infecções. É por meio do leite materno que entra em contato pela primeira vez com anticorpos de proteção contra bactérias e vírus. O leite humano é composto por elementos anti-infecciosos como linfócitos, fagócitos polimorfonucleares, células epiteliais, plasmócitos, nucleotídeos e macrófagos, além de imunoglobulinas IgA, IgM, IgE e IgG, que são anticorpos e ambos têm a função de defesa contra patógenos (SILVA et al., 2020).

A IgA, presente em maior concentração no leite humano, tem o papel de bloquear a fixação dos microrganismos patogênicos na mucosa intestinal. Além disso, a IgA neutraliza as toxinas liberadas pelos agentes infecciosos. A concentração de IgA vai diminuindo com o passar do tempo, momento em que entra em ação a IgM e posteriormente a IgG como mecanismos de compensação, atuando na proteção do lactente (SILVA et al., 2020).

O aleitamento materno é uma prática difundida pela Organização Mundial da Saúde e priorizada pelas diretrizes governamentais no Brasil. De acordo com o Ministério da Saúde (MS) 45% das crianças brasileiras são amamentadas exclusivamente com leite materno e em livre demanda até os seis meses de vida, valores ainda abaixo da meta estipulada pela

Organização Mundial da Saúde (OMS) onde é preconizado que 50% das crianças sejam alimentadas exclusivamente com leite materno até sexto mês de idade (MS, 2020a).

Na impossibilidade do aleitamento materno exclusivo, principalmente aos prematuros internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN), seja por diferentes razões, por uma hospitalização prolongada, separação mãe/filho ou por questões de saúde materna, foram criados os Bancos de Leite Humano (BLH) que tem o compromisso de oferecer o leite humano pasteurizado doado pelas nutrizes aos RN (SILVA et al., 2020).

No Brasil, a introdução dos BLH nas políticas de saúde infantil contribuiu para a redução da mortalidade neonatal. Em 2017, a taxa de mortalidade (menores de 5 anos) foi de 13,4 óbitos por mil nascidos vivos, uma redução de 3,9% em relação ao ano anterior, porém ainda precisam ser alavancadas, pois a amamentação é um indicador na redução das taxas da mortalidade infantil (MS, 2019a).

#### 1.1.1 Importância dos Bancos de Leite Humano

O Brasil possui a maior e mais complexa rede de BLH do mundo, sendo referência internacional para mais de 20 países por utilizar estratégias que aliam baixo custo e alta tecnologia (MS, 2019a). Os BLH são considerados os centros de referência ao apoio, incentivo e promoção do aleitamento materno, responsáveis também pela captação de doadoras, coleta de leite, processamento e controle de qualidade do leite doado e pela distribuição do leite humano pasteurizado (VIEIRA et al., 2018).

A prática da doação de leite humano no Brasil tem evoluído nos últimos anos, o primeiro BLH implantado no país foi em 1943 então Instituto Nacional de Puericultura, atualmente Instituto Fernandes Figueira, no Rio de Janeiro, posteriormente vários BLH foram instalados em diversas regiões, em 2020, existem 225 unidades. Isto contribuiu para implementação das políticas públicas de apoio ao aleitamento materno e melhoria nos estoques de leite nos BLH para ser distribuído nas UTIN (DE OLIVEIRA et al., 2020).

As mulheres doadoras são imprescindíveis para existência de leite nos BLH. O processo de doação é voluntário e para doar, a nutriz deve estar saudável, não fazer uso de drogas ilícitas, de bebidas alcoólicas, não fumar mais de dez cigarros por dia e não estar em uso de medicação contraindicada para doação (MS, 2014).

É importante que a nutriz seja apoiada quanto a amamentação e doação de leite materno pelas pessoas próximas, principalmente pela família, pois o estímulo é muito significativo para

estas duas práticas que são interligadas (DE OLIVEIRA et al., 2020). O apoio humanizado de profissionais de saúde, como do BLH também pode influenciar na decisão materna de doar seu leite (ALVES et al., 2018). Doar o próprio leite pelas mulheres parte do princípio como um ato voluntário, de solidariedade, de compartilhar o alimento saudável do seu filho com o próximo (SANTOS et al., 2017).

## 1.2 CARACTERÍSTICAS DOS ARBOVÍRUS DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA

Os arbovírus apresentam uma ampla distribuição geográfica, abrangendo todos os continentes, seja em regiões tropicais ou subtropicais, notável capacidade de adaptação e possibilidade de emergirem e se estabelecerem em novas áreas. As condições climáticas e o inadequado manejo dos ecossistemas naturais, associados a extensiva urbanização têm contribuído para o aparecimento e manutenção de diversas espécies de arbovírus (LOPES et al., 2019).

A maior parte dos arbovírus registrados encontram-se distribuídos dentro de seis famílias, sendo elas Flaviviridae, Togaviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae e Asfarviridae (ECDC, 2018; PAIVA, 2018). A família Flaviviridae que compreende os vírus do gênero Flavivírus apresenta grande interesse para a área médica. Dentre eles destacam-se o DENV, ZIKV e vírus da FA. Na família Togaviridae, o arbovírus de maior importância para a saúde humana são os vírus do gênero Alphavírus representado pelo CHIKV (DONALISIO et al., 2017; GALÁN-HUERTA et al., 2018; LOPES et al., 2019).

## 1.3 TRANSMISSÃO DO VÍRUS DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA

Atualmente sabe-se que os arbovírus DENV, ZIKV, CHIKV são transmitidos principalmente através da picada de artrópodes hematófagos, do gênero *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo o primeiro descrito como vetor principal, na maioria das epidemias (CALVET et al., 2018; ECDC, 2018; WHO, 2019). Porém existem achados na literatura de outras possíveis vias de transmissão dos arbovírus como a vertical (mãe-bebê), transfusional,

saliva, urina, líquido seminal e leite materno (SOTELO et al., 2017; CALVET et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; DINIZ et al., 2019; RIBEIRO et al., 2020).

Os arbovírus DENV, ZIKV, CHIKV apresentam ciclo de transmissão semelhantes, que compreendem ciclos epidemiológicos intrínseco, que ocorre no hospedeiro vertebrado suscetível no caso o ser humano e outro extrínseco, que ocorre no vetor hematófago. A transmissão do humano para o mosquito ocorre no período de viremia. No mosquito, após um repasto de sangue infectado, o vírus vai se localizar nas glândulas salivares da fêmea, onde se multiplica depois de oito a 12 dias de incubação. A partir deste momento, a fêmea é capaz de transmitir o vírus até o final de sua vida por seis a oito semanas (CDC, 2017; PAIXÃO et al., 2017; ECDC, 2018).

A transmissão do vírus da FA caracteriza-se em ciclos de transmissão distintos, sendo um silvestre e outro urbano. No ciclo silvestre, em áreas florestais, o vetor é principalmente o mosquito do gênero *Haemagogus* e *Sabethes* no Brasil e *Aedes stegomyia* na África. Já no meio urbano, a transmissão se dá através do mosquito *Aedes aegypti* (o mesmo do DENV, ZIKV, CHIKV) podendo o *Aedes albopictus* também transmitir os vírus (GOSSNER et al., 2018).

O vírus da FA é mantido na natureza entre primatas não humanos e mosquitos silvestres. Os seres humanos podem ser infectados pelo vírus esporadicamente quando adentram a mata para trabalho ou turismo e são picados pelo mosquito silvestre infectado. Uma pessoa com FA silvestre pode ser fonte para um surto da chamada FA urbana, transmitida principalmente pelo *Aedes aegypti*, um mosquito que vive nas cidades (GOLDANI, 2017)

#### 1.4 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS DA DENGUE

Dengue é uma arbovirose causada pelo DENV de grande importância epidemiológica, por estar disseminada praticamente por todos os continentes, apresentar alta incidência e alta morbimortalidade (VEGA et al., 2018).

A dengue é histórica no mundo, no século XIX foi reconhecida como uma doença oportuna, causando epidemias ocasionais. Após a segunda guerra mundial com as variações ecológicas, demográficas e epidemiológicas assumiu um novo padrão, quando o vetor transmissor se propagou para as diversas regiões geográficas proporcionando a dispersão dos quatro sorotipos do vírus, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (PAIXÃO, et al., 2017).

De acordo com XAVIER et al. (2017) nos últimos 50 anos a incidência de dengue aumentou em 30 vezes. Estimativas recentes sugerem que por ano ocorrem 390 milhões de

infecções causadas pelos vírus dengue, dos quais 96 milhões apresentam manifestações clínicas. A dengue é uma doença endêmica em mais de 100 países, envolvendo as regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudoeste Asiático e o Pacífico Ocidental, sendo as regiões da América, Sudoeste Asiático e o Pacífico Ocidental os mais afetados (WHO, 2017).

Em 2004 casos da infecção foram relatados na Península Ibérica, em 2010 na França e na Croácia em 2012 (CDC, 2018). Em 2012 um surto de dengue também foi registrado na Ilha da Madeira em Portugal, que resultou em mais de 2 mil casos de infecção (WHO, 2017). Em 2013, ocorreram casos da doença na China e em 2014, nas Ilhas Cook, Fiji, Malásia, Vanuatu e no Japão (PAIVA, 2018).

Nas Américas o DENV foi isolado pela primeira vez na ilha de Trinidad em 1953. A presença do vírus no continente se intensificou após a década de 60 com a primeira epidemia confirmada no Caribe e na Venezuela em 1963 (CDC, 2018).

Na década de 80, foram notificados no continente americano 1.033.417 casos. Neste período também surgiram os primeiros relatos das formas hemorrágicas da dengue. Os surtos ocorreram em Cuba e na Venezuela (WHO, 2017).

O primeiro relato clínico e laboratorial da infecção pelo DENV no Brasil foi 1981 no estado de Roraima. Posteriormente, em 1986 ocorreu uma epidemia de dengue no Rio de Janeiro e em alguns estados da região Nordeste, desde então casos da infecção vêm sendo notificados em todas as regiões brasileira de forma contínua (ARAÚJO et al., 2017).

Nas últimas décadas, ocorreram no Brasil quatro grandes epidemias de dengue, associadas a alternância do sorotipo viral, na década de 90 o DENV-1, em 2002 o DENV-3, em 2008 e 2010 os sorotipos DENV-2 e 4 respectivamente. Nos últimos anos, as epidemias foram ocasionadas pela circulação de mais de um sorotipo (ARAÚJO et al., 2017).

Em 2010, o Brasil relatou uma epidemia de dengue, com aproximadamente 1 milhão de casos registrados, uma incidência de 514 casos/100 mil habitantes (hab.). O Centro-Oeste foi a região que apresentou maior incidência, 1.505 casos/100 mil hab., caracterizada por um bioma favorável a proliferação do vetor de transmissão (BÖHM et al., 2016).

Assim o DENV continuou circulando no Brasil. Em 2015 o Brasil enfrentou outra grande epidemia, com 1,6 milhão de casos notificados da doença, com incidência de 763/100 mil hab. (DONALISIO et al., 2017). Neste ano também foram confirmados 863 óbitos por dengue, o que representou um aumento de 82,5% em comparação ao ano anterior, quando foram relatados apenas 473 óbitos por DENV (MS, 2017c). Segundo dados epidemiológicos, nos anos de 2016, 2017 e 2018 ocorreu uma redução de casos de dengue no Brasil (MS, 2019b; MS, 2019c).

Em 2019, houve um aumento significativo de infecção pelo DENV no país, foram registrados 1.544.987 casos prováveis, uma incidência de 735,2 casos/100 mil hab. O Centro-Oeste foi a região que notificou a maior número de casos (MS, 2020b).

De acordo com semana epidemiológica (SE) 32, de 08/08/2020, o Brasil em 2020 notificou 918.773 casos prováveis, com taxa incidência de 437,2 casos/100 mil hab. de dengue no país. Nesse cenário, destaca-se também a região Centro-Oeste, com incidência de 1.149,5 casos/100 mil hab. (MS, 2020c).

#### 1.4.1 Epidemiologia do Vírus da Dengue em Mato Grosso

O primeiro caso de dengue em Mato Grosso foi registrado em 1991 pelo sorotipo DENV-1, posteriormente houve uma sucessão de epidemias ocasionadas por outros sorotipos circulantes. Conforme dados da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT), os primeiros casos diagnosticados de dengue hemorrágica no estado ocorreram no ano de 1995 (SES-MT, 2016).

Numa série histórica de 2000 a 2010, o estado de Mato Grosso apresentou 199.141 casos notificados de dengue. Os anos com os maiores registros foram: 2002 com 14.988 casos; 2003 com 13.709 casos; 2007 com 20.712 casos; 2008 com 11.641 casos; 2009 com 60.000 casos e 2010 com 35.443 casos. Em 2010 houve uma redução de 32,1% dos casos quando comparado ao período de 2009. Os municípios que concentraram o maior número de notificações neste período foram: Cuiabá com 23,1% dos casos; Sinop com 8% e Várzea Grande com 6,4% e dentre os estados da região Centro-Oeste, Mato Grosso foi que apresentou maior número de casos registrados. Quanto ao monitoramento da circulação viral, prevaleceram os sorotipos DENV-1 e DENV-2 (MS, 2011a).

Mato Grosso nos anos de 2015, 2016 e 2017 registrou 19.941; 29.632; 11.909 casos prováveis de dengue respectivamente (SES-MT, 2015; SES-MT, 2017a). Em 2015 quando comparado com o ano de 2014, houve um aumento de 150,6%, nos registros. Sinop foi o município que apresentou maior número de notificações de dengue no estado, com 3.892 casos, com um acréscimo de 25% em relação a 2014. Em seguida apareceu o município de Cuiabá com 189 casos notificados e uma incidência de 553/100 mil hab. (SES-MT, 2015).

Em 2018 ocorreu uma redução dos casos de infecção por DENV, foram registrados 7.213 casos. Já em 2019 os casos aumentaram para 10.768, prevalecendo nos municípios de Várzea Grande, Cuiabá, Sinop e Rondonópolis respectivamente (SES-MT 2019; MS, 2020b).



Em 2020, até a SE 32 foram registrados 33.831 casos prováveis em Mato Grosso, incidência de 970,9 casos/100 mil hab. (MS, 2020c).

#### 1.4.2 Características Clínicas da Infecção Causada pelo Vírus Dengue

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a infecção pelo DENV pode manifestar-se clinicamente em diferentes formas: assintomática, aproximadamente 80% dos casos, dengue clássica e dengue grave com complicações como febre hemorrágica. A dengue clássica é caracterizada por febre alta e repentina (39°C a 40°C) associada a dores pelo corpo e cefaleia, dor retro-orbitária, manchas avermelhadas, ou seja, pequenos episódios hemorrágicos como petéquias. Na dengue grave ou dengue hemorrágica as manifestações clínicas iniciais são semelhantes a clássica, porém sua gravidade evolui rapidamente ao quadro hemorrágico (EBI e NEALSON, 2016; WHO 2017; CHAIPHONGPACHARA et al., 2018).

Alguns fatores podem determinar a gravidade da infecção pelo DENV, como o sorotipo do vírus, infecções repetitivas por diferentes sorotipos, a idade do paciente, estado imunológico e fatores genéticos. O período de incubação em média do vírus é de 4 a 7 dias (WHO 2017).

NÚÑEZ et al. (2017) descreveram um caso de uma mulher de 23 anos de idade com 36 semanas de gestação que procurou o serviço de emergência obstétrica devido a febre e desconforto associados à epistaxe, exantema eritematoso generalizado, sem sinais evidentes de sangramento, sem alteração nos sinais vitais e sem outros achados patológicos. Nas primeiras 24 horas, o hemograma revelou trombocitopenia, antígeno viral NS1 positivo e anticorpos anti-dengue negativos. A mãe foi hospitalizada para observação.

No sexto dia da doença e com 37 semanas de gestação, entrou em trabalho de parto, deu à luz a uma criança do sexo masculino. No segundo dia de vida, o recém-nascido apresentou temperatura com outros sinais vitais em faixas normais e sem outros achados patológicos ao exame físico. Devido ao histórico materno de síndrome febril, o recém-nascido foi internado na unidade de cuidados intermediários neonatais. A amamentação foi mantida e fluidos intravenosos foram adicionados para manter um suporte adequado (NÚÑEZ et al., 2017).

No terceiro dia de vida, o recém-nascido apresentou bom estado geral, afebril, com parâmetros hemodinâmicos adequados, leve queda de plaquetas e o exame para dengue relatou antígeno NS1 positivo e imunoglobulina G anti dengue (IgG) positivo. No quinto dia de vida, apresentou trombocitopenia grave. A dengue na gravidez produz risco de resultados perinatais adversos, particularmente baixo peso ao nascer e parto prematuro. Filhos de mães com

diagnóstico de dengue no final da gestação devem ser acompanhados com hemogramas durante os primeiros dias de vida da criança, devido ao alto risco de transmissão vertical (NÚÑEZ et al., 2017).

## 1.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS ZIKA

O ZIKV foi isolado, pela primeira vez, em 1947, na Floresta Zika, em Uganda no soro de um macaco Rhesus (CALVET et al., 2018). Mais tarde em 1952, o vírus foi encontrado em humanos na Uganda e Tanzânia. Na década de 1960 na África e na Ásia equatorial foram relatados alguns casos de infecção por ZIKV, porém de baixo padrão de gravidade (PLOURDE e BLOCK, 2016; OLIVEIRA et al., 2017). Segundo PASSI et al. (2017) existem duas linhagens de ZIKV, a linhagem africana e a asiática. No Brasil, a linhagem identificada em amostras de soro, dos primeiros casos no Estado da Bahia foi a linhagem asiática (ARAUJO et al., 2016; SALVADOR e FUJITA, 2016).

Em 2007 ocorreu a primeira epidemia de febre Zika em humano na Ilha de Yap, na Micronésia, quando foi descrita como uma síndrome febril com erupção cutânea de intensidade moderada e muitos casos assintomáticos. Nesta epidemia mais de 70% da população com idade superior a três anos foi infectada. Posteriormente outros surtos foram reconhecidos, entre 2013 e 2014 na Polinésia Francesa, que afetou cerca de dois terços da população, nas Ilhas Cook, na Nova Caledônia (COLT et al., 2017).

O ZIKV tem se espalhado praticamente para todos os continentes a partir dos primeiros surtos da infecção. Casos importados já foram relatados no Japão, Ásia, Austrália, Itália, Alemanha, Noruega, Canadá e Reino Unido (SHINOHARA et al., 2016).

Nas Américas a infecção pelo ZIKV foi relatada pela primeira vez em 2014 na Ilha de Páscoa no Chile com 52 casos confirmados (COLT et al., 2017). Em 2015 foi registrado à circulação do ZIKV no Brasil, nos estados do Nordeste (OLIVEIRA et al., 2017).

Em 2016, foi o ano em que ocorreu a maior epidemia de ZIKV no Brasil, foram registrados 216.207 casos prováveis da infecção (102,6 casos/100 mil casos/hab.) (MS, 2018a). Os casos prevaleceram na região Nordeste, seguida pelas regiões Centro-Oeste, Sudeste, Norte e Sul.

A partir de 2016 os casos foram reduzindo no Brasil. Em 2017 apenas 17.593 casos da doença foram notificados. Em 2018, 8.680 casos e em 2019, 10.768 casos prováveis foram registrados no Brasil. Em 2018 a região Sudeste apresentou o maior número de casos e em 2019

a região Nordeste (MS, 2019b). Já em 2020 até a SE 32 de 08/08/2020 foram notificados 5.873 casos prováveis da infecção. Os casos prevaleceram na região Nordeste, Centro-Oeste e Norte respectivamente (MS, 2020b).

A disseminação da infecção pelo ZIKV tornou-se uma grande preocupação de saúde pública, devido a relação causal entre o vírus e a síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré (PAIXÃO et al., 2017; CALVET et al., 2018).

Em relação às gestantes, em 2016 foram registrados 17.000 casos prováveis de infecção pelo ZIKV, a maioria dos casos (57,3%) ocorreram na Bahia (MS, 2018c). A partir deste período os casos de gestante com infecção pelo ZIKV reduziram no Brasil, em 2017, 2.160 casos prováveis foram registrados. Já em 2018, foram 1.097 e em 2019, 393 casos prováveis (MS, 2019b; MS, 2020b).

Considerando os casos de RN e crianças suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento, possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas, o Brasil, entre 2015 e SE 52/2019, relatou 18.578 casos, sendo 4.120 casos em 2015, 8.605 em 2016, 2.646 em 2017, 1.657 em 2018 e 1.462 em 2019. Dos quais até a SE 52/2019, 2.265 (12,2%) casos foram excluídos após critérios de investigação, 2.665 (14,3%) permaneciam em investigação, 8.752 (47,1%) foram descartados, 3.496 (18,8%) foram confirmados. Sendo que 8.752 (47,1%) foram descartados, 763 (4,1%) foram classificados como prováveis e 638 (3,4%) foram classificados como inconclusivos. Entre 2015 e 2019, a maioria dos casos notificados foram na região Nordeste (58,3%) do país, seguido das regiões Sudeste (25,2%) (MS, 2020b).

### 1.5.1 Epidemiologia do Vírus Zika em Mato Grosso

Mato Grosso teve os primeiros casos confirmado laboratorialmente de infecção causada pelo ZIKV no ano de 2015. Neste período foram notificados 6.214 casos suspeitos, Várzea Grande e Cáceres foram os municípios que registraram o maior número de casos (SES-MT, 2015).

No ano de 2016 o Estado registrou 24.435 casos prováveis de infecção pelo ZIKV e uma incidência de 652,2/100 mil hab. Neste mesmo ano foram notificados 26.438 casos de gestantes com ZIKV, destes 16.478 foram confirmados (SES-MT, 2017a). Em 2016 foram notificados 353 casos de microcefalia ou alterações no crescimento e desenvolvimento em RN no estado possivelmente relacionados com o ZIKV. Os casos notificados de microcefalia

concentraram-se nos municípios de Rondonópolis (28,86%), Cáceres (14,94%), Cuiabá (14,17%) e Várzea Grande (5,92%) (SES-MT, 2017b). Em 2017, houve uma redução de 90% dos casos de ZIKV em Mato Grosso, foram notificados apenas 2.169 casos, com incidência de 63/100 mil hab. (SES-MT, 2017a).

Mato Grosso no ano de 2018, registrou 583 casos prováveis de infecção por ZIKV, uma incidência de 16,9 casos/100 mil hab. Os municípios com maior incidência foram Nortelândia com 710 casos/100 mil hab., Várzea Grande 38,3 casos/100 mil/hab. e Cuiabá com 34,8 casos/100 mil hab. (MS, 2019c). Em 2019 o Estado notificou 207 casos prováveis de infecção pelo ZIKV (MS, 2020b). Já em 2020 até a SE 32 de 08/08/2020 apenas 390 casos foram notificados, incidência de 11,2 casos/100 mil hab. (MS, 2020c).

No período entre SE 45/2015 e 52/2019 foram notificados em Mato Grosso 447 casos de RN e crianças suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas (MS, 2019c). Em 2019 foram notificados apenas 11 casos (MS, 2020b).

### 1.5.2 Características Clínicas da Infecção Causada pelo Vírus Zika

As infecções pelo ZIKV, geralmente são assintomáticas, em média apenas 20% dos casos são sintomáticas (MARINHO et al., 2017). As características clínicas mais comuns da infecção por ZIKV são erupção cutânea, febre, cefaleia, prurido, artralgia, mialgia e conjuntivite. O período de incubação do vírus varia de 3 a 12 dias (CALVET et al., 2018). Gestantes infectadas pelo ZIKV, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Esta forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas, como a Síndrome Congênita do ZIKV, que compreende um conjunto de sinais e sintomas, principalmente neurológicos, apresentados por crianças nascidas de mães infectadas por este vírus durante a gestação. A síndrome da infecção congênita pelo ZIKV está associada a microcefalia, perímetro cefálico (PC) abaixo de 2 desvio padrão (DP) para idade gestacional e sexo, e alterações no crescimento e desenvolvimento (FRANÇA et al., 2018).

MENESES et al. (2017) avaliaram em um estudo realizado em Pernambuco 176 casos suspeitos de microcefalia associados à infecção por ZIKV. No entanto, apenas 87 lactentes foram incluídos no estudo, por apresentarem resultados confirmados para a síndrome da infecção congênita pelo ZIKV, de acordo com achados sugestivos na neuroimagem e confirmação laboratorial da infecção por ZIKV (imunoglobulina M específica para ZIKV em

amostras de líquido cefalorraquidiano). A microcefalia grave foi observada em 71 (82%) crianças. Dezoito lactentes (21%) apresentaram artrogrípse, caracterizada como contraturas articulares isoladas ou múltiplas. Avaliações oftalmológicas foram realizadas em 82 (94%) lactentes. Achados anormais foram observados em 33/82 (40,2%) pacientes e 19/33 (57%) tiveram achados bilaterais. Os achados mais comuns foram lesões maculares em 29 (88%) pacientes e anormalidades do nervo óptico em 4 (12%) pacientes.

VAN DER LINDEN et al. (2016), em um estudo retrospectivo avaliaram 13 lactentes dos estados brasileiros de Pernambuco e Ceará que apresentaram PC normal ao nascer e com testes positivos de IgM específica para Zika vírus. Entre as crianças avaliadas, todas mostraram uma diminuição no crescimento do PC logo aos cinco meses de idade e 11 delas tiveram microcefalia. Os autores relataram que embora crianças com infecção congênita pelo Zika vírus que têm um tamanho normal do PC ao nascimento podem desenvolver microcefalia.

## 1.6 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS CHIKUNGUNYA

O CHIKV foi isolado pela primeira vez na Tanzânia em 1952 (WAHID et al., 2017). Esta arbovírus não recebeu muita atenção até o ano de 2005, quando epidemias atingiram algumas ilhas do Oceano Índico, como a ilha francesa Reunião, onde houve registro de mais de 240 mil casos e 203 óbitos (LIMA-CAMARA, 2016).

Em 2006, epidemias de Chikungunya ocorreram na Índia e em alguns países do sudeste asiático. Em 2007, 217 casos de infecção causada pelo CHIKV foram confirmados na Itália, na região de Ravenna, no sul da França, também foram reportados dois casos autóctones da doença em 2010 (El SAMRA, 2019).

No final do ano de 2013 a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um alerta epidemiológico devido à identificação dos primeiros casos de CHIKV nas Américas. Em 2014, foram notificados 1.071.696 casos suspeitos da doença em mais de 30 países do continente americano, dentre eles México, El Salvador, Nicarágua, Guiana Francesa, Porto Rico, Colômbia, Venezuela, Brasil e Suriname, entre outros (SILVA et al., 2018). Isto pode ser explicado por dois fatores, o primeiro, envolve a população majoritariamente virgem em termos imunológicos em relação ao CHIKV e o segundo fator são os índices elevados de infestação causado pelo vetor *Aedes aegypti* (DONALISIO et al., 2017).

No Brasil os primeiros casos de infecção pelo CHIKV foram identificados em 2014, com a confirmação de 2.772 casos, distribuídos primeiramente nos estados do Amapá e Bahia.

A partir deste período a transmissão foi confirmada em todos os estados brasileiros (MS, 2017d).

Em 2015 foram registrados 38.499 casos prováveis de febre pelo CHIKV no Brasil, quando foram identificados o genótipo asiático no Amapá e o genótipo africano na Bahia (CAVALCANTI LPG et al., 2017).

O Brasil em 2016, registrou o maior número de casos de infecções causado pelos vírus Chikungunya, 277.882 casos prováveis, uma incidência de 134,8 casos/100 mil hab., um aumento significativo quando comparado ao ano anterior. Os casos prevaleceram na região Nordeste, seguida pelas regiões Sudeste, Norte, Sul e Centro-Oeste (MS, 2018a).

Em 2017, houve uma leve redução das notificações de infecção pelo CHIKV, 185.593 casos foram registrados, o mesmo ocorreu em 2018, quando foram notificados apenas 87.687 casos, sendo que estes prevaleceram na regiões Sudeste e Centro-Oeste (MS, 2018a; MS, 2019b). Já em 2019 a infecção por CHIKV aumentou no Brasil, 132.205 casos prováveis foram notificados, com uma incidência de 62,9 casos/100 mil hab. e a maior parte dos casos ocorreram nas regiões Sudeste e Nordeste respectivamente (MS, 2020b). Em 2020 até a SE 32 de 08/08/2020, foram registrados 63.928 casos prováveis de infecção por Chikungunya vírus, taxa incidência de 30,4 casos/100 mil hab. no país (MS, 2020c).

#### 1.6.1 Epidemiologia da Febre Chikungunya em Mato Grosso

Em 2015, surgiram os primeiros casos de infecção pelo CHIKV em Mato Grosso, foram registrados 325 casos, uma incidência de 10 casos/100 mil hab. (SES-MT, 2015).

Em 2016, foram registrados 1.275 casos suspeitos de febre Chikungunya, uma incidência de 44 casos/100 mil hab., um aumento de 342% em relação ao ano de 2015 (SES-MT, 2017a). Assim as notificações de febre Chikungunya continuaram aumentando no estado de Mato Grosso (MS, 2019c). Em 2018, 13.441 casos prováveis foram registrados, uma incidência de 387,6/100 mil hab. superando os demais estados da região Centro-Oeste (MS, 2018a; MS, 2019c). Já em 2019 os casos regrediram, apenas 639 casos prováveis foram notificados, uma incidência de 3,2/100 hab. (MS, 2020b) e até a SE 32 de 08/08/2020 notificou 327 casos, incidência de 9,4 casos/100 mil hab. (MS, 2020c)

### 1.6.2 Características Clínicas da Febre Chikungunya

A infecção causada pelo CHIKV possui um período de incubação no ser humano em média de 3 a 7 dias (MS, 2017d). Cerca de 15% dos casos infectados pelo vírus Chikungunya são assintomáticos (WILDER-SMITH et al., 2017; EVANS-GILBERT 2019).

A infecção pelo CHIKV pode manifestar-se clinicamente em três formas: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda ou febril da doença é caracterizada principalmente por febre de início súbito e intensa poliartralgia, descrita em mais de 90% dos pacientes, que acomete grandes e pequenas articulações, geralmente acompanhada de rash cutâneo, cefaleia e fadiga, com duração média de sete dias. Na fase aguda também tem sido observado mialgia, que quando presente, geralmente é de intensidade leve a moderada e exantema macular ou maculopapular em 50% dos pacientes e surge, normalmente, no segundo ao quinto dia após o início da febre. O prurido está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado ou apenas localizado na região palmo-plantar. Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nessa fase como: dermatite esfoliativa, lesões vesícula-bolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais. Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda são dor retro ocular, calafrios, conjuntivite sem secreção, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são frequentes principalmente em crianças (MS, 2017d).

Na fase subaguda, pode haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal e exacerbação da dor articular nas regiões acometidas na fase aguda. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Nessa fase, também podem estar presentes astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos (MS, 2017d).

A fase crônica é caracterizada quando os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença. O sintoma mais comum na fase crônica é o acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizado por dor com ou sem edema, limitação de movimento, deformidade e ausência de eritema (MS, 2017d).

De acordo com a literatura, a infecção causada pelo CHIKV em mulheres grávidas representa um risco para o bebê, principalmente quando a mãe está em viremia no período

intraparto, podendo ocorrer transmissão para os RN em 50% dos casos (CAVALCANTI LPG et al., 2017; CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2018).

Em um estudo realizado por TORRES et al. (2016) a transmissão vertical do vírus Chikungunya variou entre 27,7% e 48,3% para neonatos de mães infectadas. As manifestações clínicas mais comuns apresentadas foram: febre, irritabilidade, erupção cutânea, síndrome de hiperalgesia, edema difuso do membro, meningoencefalite e dermatite bolhosa. Complicações graves incluíram meningoencefalite, miocardite, convulsões e insuficiência respiratória aguda.

Segundo GÉRARDIN et al. (2014) 50% dos neonatos sintomáticos para infecção pelo CHIKV durante o período perinatal, podem apresentar infecção neonatal grave com convulsões, encefalopatia e paralisia cerebral.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al. (2018) em uma recente meta-análise relataram que a transmissão do CHIKV de mães para os filhos durante a gestação foi de 15,5% e está associada ao atraso no neurodesenvolvimento a longo prazo.

## 1.7 EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA

A FA é uma doença infecciosa febril aguda responsável por grande número de mortes entre o século XVIII e o início do século XX, com repetidas epidemias em regiões tropicais da América do Sul e na África, seguidas por surtos em locais mais distantes como América do Norte, Caribe e Europa (GOSSNER et al., 2018).

Entre 1985 e 2012, várias epidemias foram relatadas em vários países da América do Sul, principalmente no Peru, Bolívia, Brasil, Argentina, Paraguai e Colômbia (MONATH e VASCONCELOS, 2015).

No Brasil os últimos registros de casos de FA urbana ocorreram no Acre, em 1942. A partir desta data, o vírus da FA urbana transmitida por *Aedes aegypti* não foi mais relatada, devido a introdução da vacina no país em 1937 e o combate ao vetor (DINIZ et al., 2019).

A FA silvestre tem sido registrada no Brasil, caracterizando a Amazônia como uma região endêmica para a doença. Nas regiões extra-amazônica, períodos epidêmicos também foram registrados como na região sudeste, norte, sul e centro-oeste, porém ocasionalmente, caracterizando a re-emergência do vírus no país (GOSSNER et al., 2018). De acordo com CAVALCANTE e TAUIL (2017) a alta densidade de infestação pelo *Aedes aegypti* e a baixa cobertura vacinal são fatores que favorecem o risco da reurbanização da FA no Brasil.



A ocorrência da FA é sazonal, sendo a maior parte dos casos registrados entre dezembro e maio e com surtos de periodicidade irregular, dependendo quando o vírus encontra condições favoráveis de transmissibilidade (MS, 2015a).

Segundo o Ministério da Saúde, em 2012 foram notificados 282 casos suspeitos de FA silvestre no Brasil, mas apenas dois casos foram confirmados na região norte. No período epidemiológico de 2014/2015, sete casos de FA foram confirmados no país (MS, 2015a). Um surto de FA silvestre foi registrado no Brasil entre dezembro de 2016 e maio de 2017, quando foram notificados 3.564 casos suspeitos de infecção pelo vírus da FA (MS, 2018b).

A partir deste período o Brasil, tem registrado anualmente casos de FA silvestre, com ocorrência principalmente da região sudeste (CAVALCANTE e TAUIL, 2017). De julho/2017 a junho/2018, foi registrado um evento mais expressivo de casos de febre amarela silvestre no Brasil, sendo confirmados 1.376 casos, com 483 óbitos. A propagação do vírus alcançou a costa leste brasileira, na região do bioma Mata Atlântica, que abriga uma ampla diversidade de primatas não humanos e de potenciais vetores silvestres e onde o vírus não era registrado há décadas, regiões metropolitanas densamente povoadas, com populações não vacinadas. A maioria ocorreu em Minas Gerais (314 casos confirmados e 103 óbitos) e São Paulo (307 casos confirmados e 95 óbitos) (MS, 2018b).

No período de monitoramento de julho/2018 a maio/2019, foram confirmados 13 casos de FA silvestre, sendo que cinco evoluíram para óbito. A maior parte dos casos eram trabalhadores rurais, com idades entre 24 a 60 anos. Os casos foram confirmados no Estado de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Mato Grosso (MS, 2019d). Durante o monitoramento julho/2019 a maio/2020 foram notificados 881 casos de FA silvestre no Brasil, destes 17 casos foram confirmados e 89 continuavam em investigação, três óbitos, um no estado do Pará e dois de Santa Catarina (MS, 2020d).

### 1.7.1 Epidemiologia da Febre Amarela em Mato Grosso

No período de 1992 a 2006 o Estado de Mato Grosso notificou 22 casos de FA silvestre, sendo que 13 destes casos evoluíram para óbito. Em 2007, não ocorreu nenhum caso da doença (MS, 2007).

Em 2009 houve um caso confirmado de FA silvestre no estado, localizado no município de Feliz Natal. Entre 2010 e 2017 foram notificados 44 casos suspeitos, mas nenhum confirmado. Em 2018/2019, foram notificados 10 casos de epizootia (primatas não humanos) pelo vírus da FA em Mato

Grosso, apenas um caso foi confirmado no município de Primavera do Leste (MS, 2019d). No período de monitoramento julho/2019 a maio/2020, foram notificados quatro casos de FA silvestre em Mato Grosso, três casos foram descartados e um continuava em investigação (MS, 2020c).

### 1.7.2 Características Clínicas da Febre Amarela

As condições clínicas da FA podem variar desde infecções assintomáticas a formas graves e fatais. Segundo JOHANSSON et al. (2014) 55% dos casos de infecção pelo vírus da febre amarela são assintomáticas. Os sintomas nas formas leve e moderada incluem febre moderada de início súbito, cefaleia, astenia e tontura. Estes sintomas podem ser acompanhados de náuseas e vômitos, artralgia, mialgia, epistaxe, albuminúria e icterícia. Eventualmente pode ocorrer bradicardia e febre elevada. Estes sintomas perduram cerca de dois a quatro dias e depois desaparecem subitamente sem deixar sequelas (MS, 2018b). A forma grave é caracterizada por manifestações de insuficiência renal e hepática, podendo levar ao óbito. Ainda não existe um tratamento etiológico específico para FA, contudo, a vacinação é a mais importante medida para a prevenção da doença (CAVALCANTE e TAUIL, 2017).

A incubação do vírus da FA pode variar de 3 a 6 dias. O período de transmissibilidade humana do vírus é de 24 a 48 horas antes de aparecerem os sintomas até 3 a 5 dias após o início dos sintomas (MS, 2018b).

A infecção por febre amarela pode ser prevenida através da vacinação, dentre as arboviroses estudadas é a única para a qual a vacina é a principal ferramenta de prevenção e controle da doença. Desde 2017, o Brasil adota o esquema vacinal de apenas uma dose durante toda a vida, medida que está de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde. A vacinação para FA não é recomendada para mulheres que amamentam, porém se for necessária no período de amamentação, esta deverá ser suspensa por 10 dias (MS, 2017a).

DINIZ et al. (2019) relataram um caso de uma gestante de 22 anos de idade, natural de Simonesia-MG que deu entrada em um hospital com febre, cefaleia, mialgia e dor abdominal há dois dias. Na admissão, ela estava prostrada, apresentando trombocitopenia e aminotransferases elevadas. Por causa de um surto de febre amarela silvestre na região e ausência de história prévia de imunização, a febre amarela foi considerada como diagnóstico.

Um dia após a internação, foi submetida à cesariana de emergência. A criança nasceu saudável, porém 24 horas após o parto, a mãe apresentou piora significativa nos resultados laboratoriais, foi encaminhada para unidade de terapia intensiva, onde evoluiu com instabilidade hemodinâmica e insuficiência renal aguda, necessitando de hemodiálise. A mãe não amamentou e foi a óbito 48 horas

após o parto por causa de hepatite fulminante, discrasia sanguínea e edema cerebral. Amostras de sangue foram coletadas, o ensaio imunoenzimático IgM foi negativo para o vírus da febre amarela e positivo por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).

O recém-nascida estava assintomática até o sexto dia de vida, quando apresentou icterícia, hepatite aguda e instabilidade hemodinâmica com necessidade de expansão volêmica e aminas vasoativas. No nono dia de vida apresentou convulsões e sinais de encefalopatia hepática, necessitando de suporte ventilatório. No 13º dia, foi transferida para o Centro de Terapia Intensiva. Apesar do suporte intensivo, apresentou hemorragia grave, evoluiu com insuficiência hepática e renal e foi a óbito no 19º dia de vida. No primeiro dia dos sintomas foi coletado amostras de soro, o recém-nascido apresentou IgM negativo e RT-PCR positivo para vírus da febre amarela.

## 1.8 DIAGNÓSTICO PARA INFECÇÃO DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA E FEBRE AMARELA

O diagnóstico para as arboviroses dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela é clínico epidemiológico e laboratorial (Quadros 1 e 2).

**Quadro 1** – Manifestações clínicas e laboratoriais da infecção dengue, Zika e Chikungunya.

<b>Sinais/Sintoma</b>	<b>Dengue</b>	<b>Zika</b>	<b>Chikungunya</b>
	febre alta (>38°C)	sem febre ou subfebril (<38°C)	febre alta (>38°C)
Duração	4-7 dias	1-2 dias subfebril	2-3 dias
Rash cutâneo (frequência)	a partir do 4º dia (30-50% dos casos)	surge 1º - 2º dia (90-100% dos casos)	surge 2º -5º dias (50% dos casos)
Mialgia (frequência)	+++	++	+
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Intensidade da dor articular	leve	leve/ moderada	moderada/intensa
Edema da articulação	raro	frequente e leve intensidade	frequente e de moderada a intensa
Conjuntivite	raro	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Hipertrofia ganglionar	+	++ +	++
Discrasia hemorrágica	++	ausente	+
Acometimento Neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	+++	+++
Linfopenia	incomum	incomum	frequente
Plaquetopenia	+++	ausente/raro	++

Fonte: MS, 2017b.

+++ presença dos sintomas em maior intensidade, ++ presença dos sintomas em média intensidade, + presença dos sintomas em menor intensidade

**Quadro 2** – Manifestações clínicas e laboratoriais da febre amarela.

<b>Forma</b>	<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Alterações Laboratoriais</b>
Leve/moderada	Febre, cefaleia, mialgia, náuseas, icterícia	Plaquetopenia, elevação moderada de transaminases, bilirrubinas normais ou discretamente elevadas (predomínio de direta)
Grave	Todos os anteriores, icterícia intensa, manifestações hemorrágicas, oligúria, diminuição de consciência	Plaquetopenia intensa, aumento de creatinina, elevação importante de transaminases
Maligna	Todos os sintomas clássicos da forma grave intensificados	Todos os anteriores, coagulação intravascular disseminada

Fonte: MS, 2018b.

O diagnóstico laboratorial é estabelecido pelo isolamento viral, dos arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela através da técnica de RT-PCR e por método sorológico para testes de anticorpos (pesquisa de IgM e IgG) através de reações antígeno-anticorpo detectáveis por meio da técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) (CDC, 2017). Para o diagnóstico de

FA, além do RT-PCR, são realizados exames anatomopatológicos (imuno-histoquímica e histopatológico) (MS, 2018b).

A detecção de ácidos nucleicos (RT-PCR) é considerada ferramenta valiosa na biologia molecular, conhecida como padrão ouro, um método rápido, que apresenta alta sensibilidade e especificidade, específico para o início da infecção. É possível detectar quantidades extremamente mínimas de ácido nucleico do patógeno investigado e quantificá-lo com precisão (WHO 2017).

Considerando as evidências recentes da presença de partículas virais do DENV, ZIKV, CHIKV e vírus da febre amarela selvagem ou vacinal em leite humano, e considerando-se o contexto epidemiológico das recentes epidemias por esses vírus no Brasil, pergunta-se se existe a circulação desses vírus no leite humano no estado de Mato Grosso? Faz-se necessário estudos que busquem avaliar a viabilidade biológica destes patógenos no leite humano e a possibilidade da transmissão destes vírus às crianças através da amamentação.

Assim esta tese realizou uma revisão sistemática para identificar as evidências científicas disponíveis sobre a possível transmissão dos arbovírus DENV, ZIKV, CHIKV e febre amarela através do leite materno e avaliou a presença destes arbovírus, em leite doado aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT, antes do processo da pasteurização. Além disso, foi realizado uma descrição do perfil clínico-laboratorial de casos de gestantes suspeitas de infecções por ZIKV.

## 2 OBJETIVOS

- 2.1 Realizar uma revisão sistemática para identificar as evidências científicas disponíveis sobre a possível transmissão dos vírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela através do leite materno.
- 2.2 Caracterizar o perfil epidemiológico das doadoras de leite humano, os fatores que as motivaram a doação e analisar a prevalência dos arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela em amostras de leite humano doado aos Banco de Leite Humano.
- 2.3 Descrever perfil clínico-laboratorial de casos de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV.

### 3 MÉTODOS

O método será apresentado de acordo com cada objetivo do estudo.

#### 3.1 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 1

Para a busca de evidências científicas disponíveis sobre a possível transmissão dos arbovírus através do leite materno foi realizada uma revisão sistemática baseada nas recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) (MOHER et al. 2009) e registrada no *International Prospective Register of Systematic* (PROSPERO) sob o N° CRD42020196694.

Os critérios de inclusão da revisão sistemática foram: 1) infecção por um dos arbovírus estudados confirmado laboratorialmente na nutriz ou ter recebido recentemente vacina de vírus vivos atenuados para dengue ou febre amarela, 2) sintomas ou exames que indicaram a mesma infecção na criança, 3) ordem cronológica da infecção, primeiro na mãe e depois na criança ou primeiro a mãe ter recebido a vacina de vírus vivos atenuados para dengue ou febre amarela, 4) a criança foi amamentada (exposição) com leite materno positivo para um dos arbovírus estudados por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) ou ter sido amamentada após mãe ter recebido vacina de vírus vivos atenuados para dengue ou febre amarela.

Foram excluídos os artigos que descreveram casos repetidos e artigos não relacionados a seres humanos.

Foram buscados estudos observacionais e relatos de casos, nos idiomas em inglês, espanhol e português, que descreveram dados epidemiológicos de investigações confirmadas em humanos sobre transmissão vertical através do leite materno da mãe para o filho, de arbovírus dengue, Zika, Chikungunya ou febre amarela.

Utilizou-se as bases de dados eletrônicas PubMed e Web of Science, no dia 09 de junho de 2020, usando a seguinte estratégia de busca: “breast milk” and “human” and “dengue”, “breast milk” and “human” and “Zika”, “breast milk” and “human” and “Chikungunya”, “breast milk” and “human” and “yellow fever”. Não houve delimitação do período das publicações.

Um formulário foi padronizado no programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup> para extração e digitação dos dados contendo informações sobre localização do estudo, método de detecção dos vírus, cultura celular, exposição aos vírus, vacina, período de lactação, sintomatologia materna e/ou lactante, exames laboratoriais e transmissão através da amamentação. Foi também

realizada uma busca manual nas listas de referência dos artigos obtidos. Os resultados foram apresentados em tabelas.

## 3.2 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 2

O método foi de corte transversal, descritivo, com uma parte qualitativa com doadoras de leite humano, cadastradas nos BLH de Cuiabá-MT do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) e Hospital Geral (HG), no período de outubro de 2018 a agosto de 2019.

### 3.2.1 Delineamento do Estudo

Foram utilizados dados secundários retirados das fichas de nutrizes cadastradas nos BLH preenchidas pela equipe previamente treinada pelo responsável técnico de cada BLH no período do estudo, que contém uma pergunta qualitativa “Como conheceu o Banco de Leite Humano?” (Anexo 1). Em seguida foi construído um banco de dados com essas informações em planilhas Excel e analisadas no SPSS. As doadoras foram convidadas a responder a uma outra pergunta enviada via aplicativo WhatsApp, formulada pela pesquisadora “Por que decidiu doar leite materno?” O motivo desta pergunta não ter sido aplicada no momento do cadastro foi para proporcionar liberdade de expressão da doadora. Todas as doadoras tinham acesso ao aplicativo WhatsApp, portanto todas tiveram oportunidades iguais de participar da pesquisa.

Após a coleta do leite humano, antes da pasteurização foram separadas uma alíquota de leite *in natura* cada doadora para análises laboratoriais.

O leite doado foi coletado no domicílio permanente ou temporário da doadora ou na sala de apoio da amamentação dos BLH nos hospitais. Cada doadora ordenhava em frasco de vidro com tampa plástica previamente esterilizado em autoclave hospitalar a temperatura de 121°C por 15 minutos. Após a ordenha o leite era imediatamente congelado em freezer -20°C por no máximo 15 dias até a pasteurização. Foram coletadas amostras de leite colostro, transição ou maduro.

Antes da pasteurização, os frascos dos quais foi retirado a amostra foram degelados em banho maria. Durante o degelo os frascos eram homogeneizados para que o leite degelasse de forma equalizada, permanecendo ainda com gelo no seu interior, foi retirado 1mL de cada frasco para titulação da acidez °D do leite, aqueles que apresentaram inconformidade foram desprezados e acrescentado outro frasco com leite da mesma doadora. Posteriormente foram



retirados 4 mL de uma amostra de leite doado de cada doadora, distribuídas em alíquotas de 1 mL em criotubos estéreis e encaminhadas imediatamente em caixa isotérmica com gelo reciclável ao Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular (LIBM) do HG para armazenamento em freezer -80°C até a realização dos exames laboratoriais: RT-PCR para dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela e IgG para ZIKV.

### 3.2.2 Local e População do Estudo

O estudo foi realizado em dois de um total de três BLH do estado de Mato Grosso, ambos localizados na capital Cuiabá. Este estudo envolveu doadoras cadastradas e utilizou amostras de leite humano dessa população dos BLH do município de Cuiabá. Essa coleta envolveu doadoras residentes no município de Cuiabá e de Várzea Grande, mas os BLH coletam também de nutrizes internadas nas maternidades ou hospedadas temporariamente nesses municípios em casa de familiares, mas que são procedentes de outros municípios.

O BLH do HUIJM foi fundado no ano de 2003 e o BLH/HG em 2001. Estes serviços fazem parte da Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano, desenvolvem ações voltadas para a promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno, realizam, também, atividades de coleta, processamento, controle de qualidade e distribuição de leite humano pasteurizado, principalmente aos prematuros internados em UTIN e Unidades de Cuidados Intermediários Neonatais.

O HUIJM é um hospital público, federal e de ensino, atende 100% Sistema Único de Saúde (SUS) e HG, que é um hospital filantrópico, sendo que as duas instituições possuem maternidade e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e são unidades de referência para partos de alto risco do SUS no estado.

Em 2010, Mato Grosso possuía 3.035.122 hab. e a população estimada em 2017 era 3.344.544 hab. Mato Grosso conta com uma densidade demográfica de 3,4 hab./km<sup>2</sup> e 141 municípios. Cuiabá, segundo o censo 2010 compreendia 551.098 hab., e a população estimada em 2019 era de 612.547 hab., com densidade demográfica de 157,7 hab./km<sup>2</sup> (IBGE, 2020a).

Cuiabá é composta de 118 bairros, com predominância dos domicílios em regiões urbanas. Segundo o censo de 2010, a maior população é de jovens entre 20 e 24 anos, sendo 55.651 hab.; o valor do rendimento nominal mediano mensal *per capita* dos domicílios urbanos era de R\$ 633,30 e nos domicílios rurais de R\$ 340,00, o índice de Gini da renda domiciliar *per capita* até 2010 situava-se em 0,59. Esse mesmo censo apontou a esperança de vida ao nascer

em 75 anos, taxa de fecundidade em torno de 1,8 filhos por mulher em idade fértil. Ainda nessa década a população alfabetizada era de 479.720 hab. e os jovens matriculados em nível médio, de escolas públicas e privadas, era de 27.456 hab. (IBGE, 2020a).

Em Mato Grosso existe somente mais um BLH localizado no município de Rondonópolis. O BLH do HUIJM, sempre que solicitado, fornece leite materno pasteurizado para outras UTI neonatais privadas do município de Cuiabá e até mesmo para o BLH de Rondonópolis. O BLH do HG colabora e fornece leite materno pasteurizado para a UTI neonatal de um hospital privado de Cuiabá.

### 3.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas todas as nutrizes doadoras aptas à doação de leite materno e cadastradas nos BLH segundo os critérios do Ministério da Saúde que são: nutriz saudável, não usar drogas ilícitas e bebidas alcoólicas, não fumar mais de dez cigarros por dia, não fazer uso de medicação contraindicada para doação, apresentar exames sorológicos negativos para hepatite B (HBsAg), sífilis (VDRL) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) (MS, 2014).

Foram excluídas as nutrizes que eram procedentes de outros estados e amostras de leite com acidez igual ou superior a 8º Dornic (°D).

### 3.2.4 Variáveis do Estudo

As variáveis relacionadas as doadoras de leite humano analisadas foram extraídas das fichas de cadastro das doadoras:

- Sociodemográficas:
  - Faixa etária (anos): menor que 20, 20 ou mais;
  - Raça/cor: branca, não branca;
  - Estado civil: com companheiro, sem companheiro;
  - Ensino superior completo e incompleto: sim, não;
  - Trabalho: remunerado, não remunerado;
  - Morador no domicílio: até 4 pessoas, mais de 4 pessoas.
- Pré-natal e parto:
  - Local do pré-natal: particular/convênio, público;
  - Número de consultas de pré-natal: 6 ou mais; menos que 6;

- Tipo de parto: cesária, normal;
- Paridade: primíparas, múltíparas;
- Problemas de saúde: sim, não;
- Índice de Massa Corporal (IMC) pré e final da gestação ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

As variáveis relacionadas as doadoras de leite humano durante a lactação foram categorizadas em:

- Uso de medicação: sim, não;
- Tabagismo: sim (<10 cigarros/dia), não;

As variáveis relacionadas aos resultados de exames em amostras de leite humano foram:

- Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR):
  - Dengue: positivo, negativo;
  - Zika: positivo, negativo;
  - Chikungunya: positivo, negativo;
  - Febre amarela: positivo, negativo;
  - IgG - testes imunoenzimático (ELISA) para Zika vírus: positivo, negativo.

### 3.2.5 Análises Laboratoriais

Para verificar a presença de arbovírus em amostras de leite humano, foram realizados RT-PCR para os quatro arbovírus (dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela). Se alguma amostra fosse positiva, as amostras seriam encaminhadas para o Laboratório de Virologia/ICB II/USP para serem realizados testes de infectividade em células Vero.

Para verificar se alguma das doadoras já tiveram infecção prévia pelo vírus Zika, foram realizados IgG anti-ZIKV nas amostras de leite humano.

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular do HG. A equipe do referido laboratório realizou treinamento das técnicas aplicadas com a equipe do Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) II da USP.

Antes da realização da técnica do RT-PCR foram realizadas a extração de RNA de cada amostra, utilizando o protocolo da bula do fabricante QIAamp<sup>®</sup> Viral RNA Mini Handbook - Purificação de RNA viral por coluna.

Para otimização dos recursos, os testes de RT-PCR foram realizados em “pool” de 10 amostras de leite. Em cada “pool” foram adicionados 500 $\mu\text{L}$  de cada amostra, totalizando 5mL.

Após homogeneização de cada “pool”, 140 $\mu\text{L}$  foram retirados e colocados em

microtubos distintos e identificados, e adicionado em 560µL de solução “buffer AVL”, e homogeneizado por 15 segundos em um agitador tipo vórtex, e deixado em temperatura ambiente (15-25°C) durante 15 minutos. Após este período foram adicionados 560µL de etanol (96-100%) em cada microtubo e homogeneizado por 15 segundos em um agitador tipo vórtex e transferido 630µL para a coluna QIAamp Mini (tubo de coleta de 2mL com filtro). Em seguida, cada microtubo foi fechado e centrifugado a 8.000 rpm durante 1 minuto. A coluna com o filtro QIAamp Mini foi retirada e colocada em um novo microtubo de coleta limpo de 2mL previamente identificado e o filtrado foi descartado. Na coluna foi adicionado 500µL de tampão de lavagem 1 (“buffer AW1”) e centrifugada novamente a 8.000 rpm durante 1 minuto, seguido da adição de 500µL de tampão de lavagem 2 (“buffer AW2”) e centrifugada novamente na velocidade de 14.000 rpm durante 3 minutos. A coluna QIAamp Mini foi colocada em um microtubo limpo de 1,5mL previamente identificado para cada amostra, e o filtrado foi descartado. Na coluna contendo o filtro com RNA foi adicionado 60µL de tampão de eluição (“buffer AVE”) e foi deixado em temperatura ambiente durante 1 minuto seguido centrifugação a 8.000 rpm durante 1 minuto. A coluna com o filtro foi descartada e o filtrado contendo o RNA purificado foi armazenado em freezer -20°C até o momento do exame de RT-PCR.

A detecção do RNA viral foi realizada utilizando a técnica de PCR em tempo real para os quatro arbovírus: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela utilizando os primers previamente descrito por WAGNER et al. (2004), LANCIOTTI et al. (2008), PATEL et al. (2016) e DIALLO et al. (2014) respectivamente. O kit utilizado em todas as reações foi o AgPath-ID One-Step RT-PCT Kit (Applied, Biosystems) e a leitura foi realizada no equipamento modelo StepOne Plus da AppliedBiosystems®.

Inicialmente foi realizado o planejamento da quantidade de amostras a serem testadas e onde seriam posicionadas na placa (Figura 1).

Foi preparado um “mix” contendo 5,5µL de água free (água livre de DNase e RNase), 5µL de PCR-buffer [2x], 1µL de enzima [5U/µL], 1µL de mix de probe/primer [10pm de cada] e H<sub>2</sub>O na q.s.p 10µl, para cada arbovírus, a solução foi homogeneizada no vórtex antes de ser adicionada na placa. O volume final de 10µL do “mix” foi adicionado em cada orifício da placa correspondente ao vírus testado, adicionado 8µL de RNA da amostra (leite). Foi utilizado como controle negativo, 8µL de uma solução de água free (água livre de RNase e DNase) e 8 µL de controle positivo de cada vírus analisado.

A ciclagem ocorreu em 1 ciclo de 45°C durante 10 minutos para produção do cDNA, seguida de 1 ciclo de 95°C durante 10 minutos para ativação da enzima polimerase e por fim, 45 ciclos de 95°C por 15 segundos para ocorrer a desnaturação, seguidos de 1 minuto de

exposição a 55°C para anelamento dos primers e sonda. Na rampa de subida e descida da temperatura foi feito a coleta de fluorescência.

A interpretação dos resultados do RT-PCR, foi analisado através do software do equipamento SetpOne na versão v2.3, a análise é realizada através de um gráfico com cores já definida de cada arbovírus, as curvas são avaliadas juntamente com o controle positivo de cada arbovírus e controle negativo através da análise da *amplification plot* (Figura 2) e conferido com a análise do *multicomponent plot* (Figura 3) o que aparecer com uma curva elevada significa que o resultado é positivo, com curvas para baixo significa que o resultado é negativo e depois foi verificado pela tabela *view well table* (Quadro 3) na coluna Ct quando o resultado for negativo aparece a palavra *undetermined* quando é positivo aparece um valor em número, exemplo do valor do controle positivo (n=30,9).

**Figura 1** - Esquema representativo do protocolo de execução do PCR em tempo real.

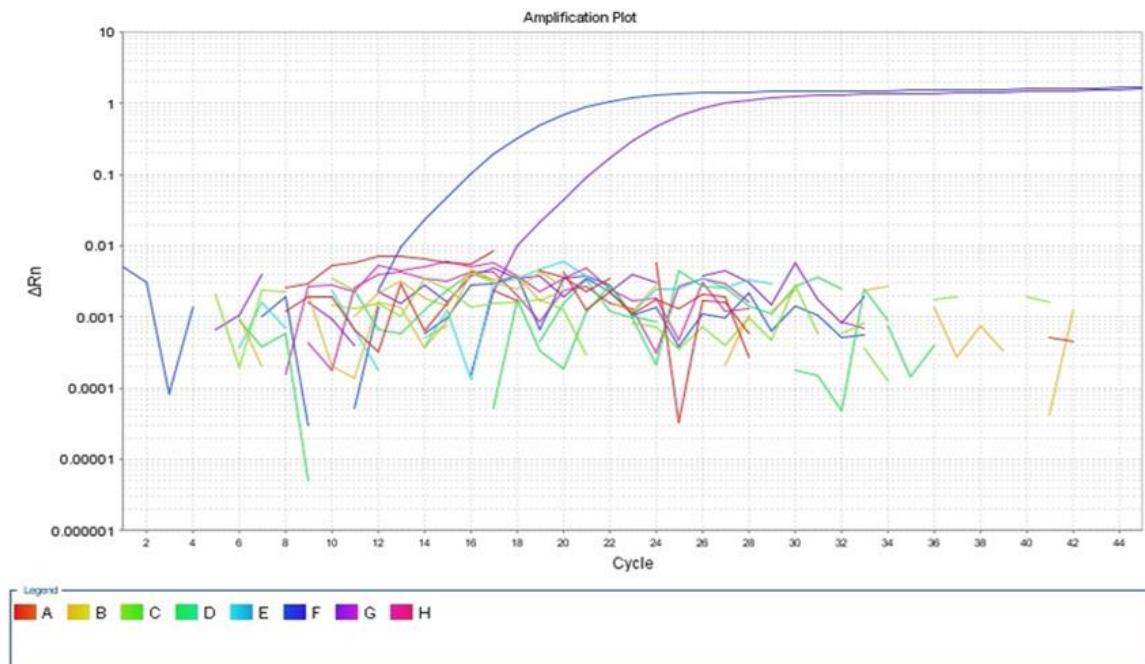
POP - PCR em tempo real			
DATE	20/09/2019		
KIT	AgPath-ID One-Step RT-PCR Kit		
KIT lot No.	1807225		
	temp	duration	#cycles
cycle 1	45	15 min	1
cycle 2	95	10 min	1
cycle 3	95	15 sec	45
	55	1min	collect
REAL-TIME RT-PCR RUN WORKSHEET			
Diluição do primer			
500µL de água no prin*[50pM] - primer mae			
usar 100µl em 100 de H2O			
Nº de amostra= 16 (para cada arbovírus)			
Component	para 1 amostra ul	Total da amostra	
RNAse free H2O	5,5	88	
Butter	12,5	200	
Enzyme	1	16	
Reverse primer	1	16	
Vol. final do mix em cada poço	10		
Vol. Do RNA	8		

Instrument: StepOne Plus

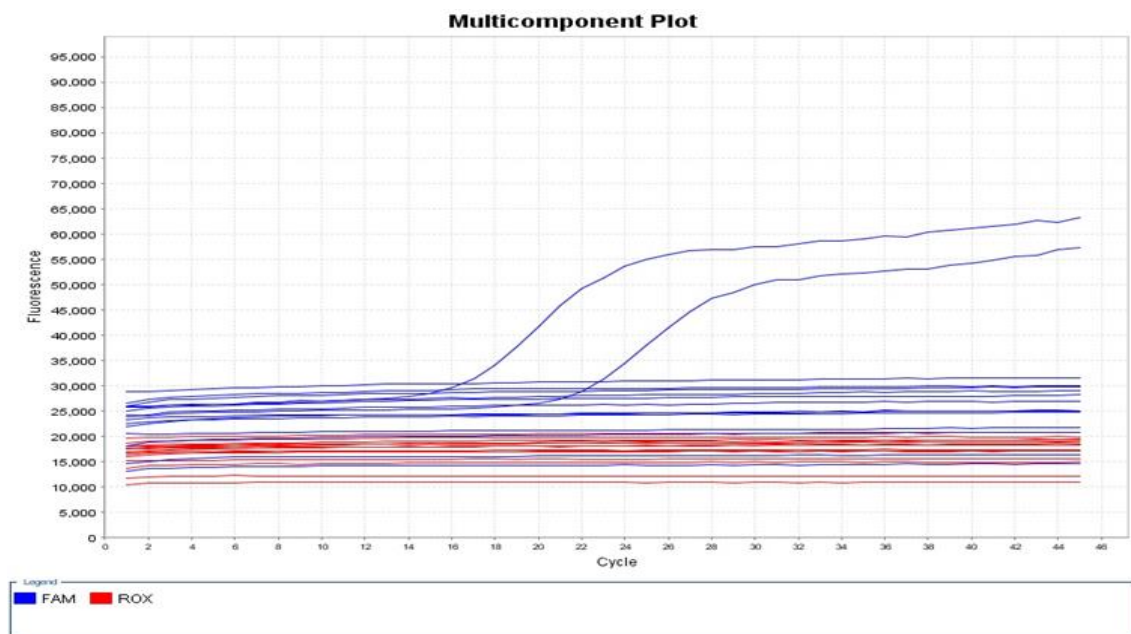
	ZIKV			DENV			CHIKV			YF		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	23	33		23	33		23	33		23	33	1MPV
B	26	34		26	34		26	34		26	34	
C	27	35		27	35		27	35		27	35	
D	28	36		28	36		28	36		28	36	
E	29			29			29			29		1MPV
F	30	CP		30	CP		30	CP		30	CP	
G	31	CP (1:10)		31	CP (1:10)		31	CP (1:10)		31	CP (1:10)	
H	32	CN		32	CN		32	CN		32	CN	CPRSV

OBS.: SEMPRE REALIZAR OS EXAMES COM CONTROLE POSITIVO E NEGATIVO DE CADA ARBOVÍRUS UTILIZADO

**Figura 2** - Análise do resultado do exame de RT-PCR avaliada pelo *amplification plot*.



**Figura 3** - Análise do resultado do exame de RT-PCR avaliada pelo *multicomponent plot*.



A interpretação do resultado do RT-PCR depende do número de ciclos (Quadro 3):

-Positivo - até 37,0 ciclos.

-Inconclusivo - >37,0 até 41,0 ciclos – precisa ser repetido e reconcentrado.

-Negativo > 41,0 ciclos.

**Quadro 3** - Exemplo de resultado *view well table* da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR).

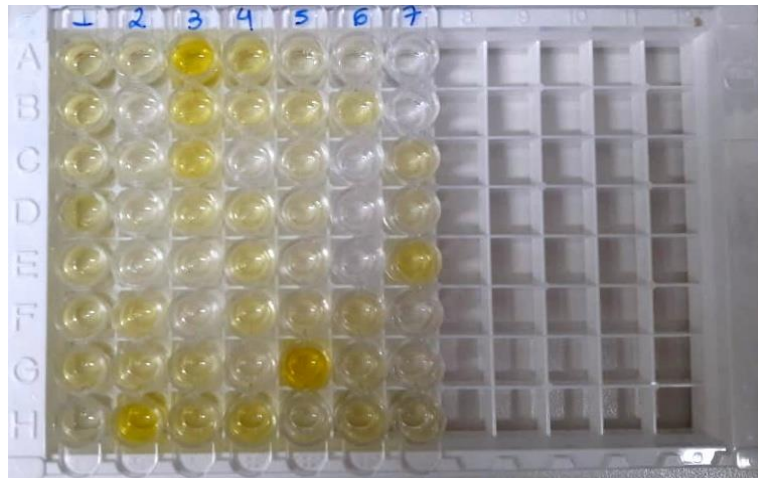
Posição da Placa	Número da amostra	Arbovírus analisado	Limite de detecção (número em ciclos)
A1	23	ZIKV	negativo
B1	26	ZIKV	negativo
E2	CN ZIKV	ZIKV	negativo
G2	CP ZIKV	ZIKV	26
A4	23	DENV	negativo
B4	26	DENV	negativo
E5	CN DENV	DENV	negativo
G5	CP DENV	DENV	24
A7	23	CHIKV	negativo
B7	26	CHIKV	negativo
E8	CN CHIKV	CHIKV	negativo
G8	CP CHIKV	CHIKV	20
A10	23	FAV	negativo
B10	26	FAV	negativo
E11	CN FA	FAV	negativo
G11	CP FA	FAV	18

ZIKV=vírus Zika, DENV=vírus da dengue, CHIKV=vírus Chikungunya, FAV=vírus da febre amarela, CN=controle negativo, CP=controle positivo. As amostras analisadas estão enumeradas de acordo com constituição dos pools de leite.

Para a detecção qualitativa de anticorpos IgG contra o vírus Zika, foram utilizados kit ZVE-096, registrado na ANVISA e comercializados pela empresa AdvaGen Biotech®. A técnica de ELISA (ensaio de imunoenzimático, do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*) é capaz de detectar anticorpos contra o vírus Zika com alta especificidade, sem reação cruzada com microrganismos aparentados, como o vírus da dengue e febre amarela. A descrição da técnica encontra-se descrita na bula do kit Zika-v IgG ELISA, AdvaGen Biotech®.

Esse teste foi desenvolvido por pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) e do Instituto Butantan com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (<http://agencia.fapesp.br/teste-detecta-infeccao-anterior-pelo-virus-zika/27292/>).

**Figura 4** – Fotografia de um ensaio de ELISA, realizado em 11 de dezembro de 2019.



**Amostras testadas deste estudo estão nos poços:** 4G (leite negativo, DO=0,082nm); 5A (leite negativo, DO=0,107nm); 5B (leite negativo, DO=0,175nm), 5C (leite negativo, DO=0,104nm); 5D (leite negativo, DO=0,103nm); 5E (leite negativo, DO=0,086nm); 5F (leite negativo, DO=0,125nm); 5H (leite negativo, DO=0,081nm); 6A (leite negativo, DO=0,066nm); 6B (leite negativo, DO=0,211nm); 6C (leite negativo, DO=0,004nm); 6D (leite negativo, DO=0,005nm); 6E (leite negativo, DO=0,006nm). **Controle positivo 5G, DO=0,309nm.** **Controle negativo 6F, DO=0,144nm;** **Controle negativo 6G, DO=0,106nm;** **Controle negativo 7CG, DO=0,189nm;** **Controle negativo 7D, DO=0,115nm;** **BRANCO 7A, DO=0,007nm;** **BRANCO 7B, DO=0,004nm).**

### 3.2.6 Criação e Manejo do Banco de Dados

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação em planilhas do programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup>, a verificação da consistência dos dados foi realizada utilizando-se o comando “data compare” do programa Epi Info versão 3.5.4 e analisados no pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* v. 22 (SPSS<sup>®</sup>) e *Statistics and Data Sciencee* (STATA<sup>®</sup>) versão 12.0.

### 3.2.7 Análise dos Dados

Para verificar associação das características da população de doadoras de leite humano dos dois BLH foram realizados testes de qui-quadrado com nível de significância de 5%. Foi realizada análise estatística descritiva das variáveis, média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão, distribuição dos resultados em números absolutos (N) e frequência em porcentagem (%). Foi realizado também um teste Z de proporção entre o estado nutricional



pré-gestacional e ao final da gestação das doadoras adolescentes e adultas, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ . Os resultados foram apresentados em tabelas e figuras.

Para a classificação do estado nutricional, IMC, utilizou-se os pontos de corte calculados a partir do peso pré-gestacional referido. Nas doadoras adultas ( $\geq 20$  anos) foram considerados os seguintes pontos de corte ( $\text{kg/m}^2$ ): baixo peso  $< 18,5$ ; peso adequado  $\geq 18,5$  a  $< 25$ ; sobrepeso  $\geq 25$  a  $< 30$  e obesidade  $\geq 30$  (MS, 2012). As gestantes adolescentes (10 a  $< 20$  anos) foram classificadas quanto ao IMC pré-gestacional de acordo com idade, preconizado pelo Ministério da Saúde (2011b). Para a classificação do estado nutricional no final da gestação das doadoras foi considerado o IMC por semana gestacional, conforme orientação do Ministério da Saúde (2012).

Para análise qualitativa das duas questões: “Como conheceu o Banco de Leite Humano?” e “Por que decidiu doar leite materno?” foi utilizado os critérios de BARDIN, (2011), seguindo as três fases: pré-análise, onde o material foi selecionado, organizado e preparado; exploração do material, quando foi realizado a codificação e categorização a partir de seu conteúdo e tratamento dos resultados. Desta forma, as respostas foram transcritas na íntegra a fim de garantir a fidedignidade dos relatos e agrupadas com a letra D (doadora) mais um numeral para preservação do sigilo e não identificação dos sujeitos (D01, D02) e tratamento dos resultados, quando foi realizado a interpretação dos dados.

Para tratamento do material discursivo, utilizou-se a análise temática, a sistematização ocorreu inicialmente através da prevalência dos temas ou menções narradas, ou seja, pelo número de ocorrências (repetições). Em seguida, as menções foram analisadas à luz de fundamentos teóricos das categorias de análise, buscando compreender os motivos e percepções das mulheres que doaram seu leite para o Banco de Leite Humano.

### 3.3 MÉTODO REFERENTE AO OBJETIVO 3

Foi realizado um estudo de corte transversal descritivo de uma série de casos de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV, internadas no Hospital Universitário Júlio Müller e Hospital Geral, no período entre dezembro de 2017 a agosto de 2019.

### 3.3.1 População de Estudo

Foram incluídos casos de gestantes suspeitas de infecção pelo ZIKV que relataram no momento da internação em trabalho de parto, terem apresentado doença exantemática aguda durante algum período da gestação ou referido sinais e sintomas de conjuntivite, febre, prurido (MS, 2015b). Também foram incluídas aquelas gestantes que acreditavam ter tido infecção pelo ZIKV.

### 3.3.2 Fonte de Dados e Coleta de Amostras

Os dados clínicos e antropométricos foram retirados do prontuário dos pacientes e para complementar algumas informações sociodemográficas, da gestação, do parto foi aplicado um questionário estruturado (Anexo 2).

As amostras de colostro foram coletadas pela pesquisadora no quarto onde a mãe e o RN encontravam-se internados até 48h após o parto e imediatamente encaminhados ao Laboratório para armazenamento em freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  até a realização das análises. O volume coletado foi de 4 mL de leite colostro de cada mulher, distribuídas em alíquotas de 1 mL em criotubos estéreis.

As amostras de sangue das mães e dos RN foram coletadas pela equipe do Laboratório do Hospital (rotina já estabelecida pelo serviço) e disponibilizado uma alíquota de cada amostra para pesquisa.

### 3.3.3 Variáveis do Estudo

As variáveis relacionadas às puérperas e recém-nascidos:

– Sociodemográficas:

- Faixa etária (anos): menor que 20, 20 ou mais;
- Raça/cor: branca, não branca;
- Estado civil: com companheiro, sem companheiro;
- Escolaridade: ensino fundamental (completo ou incompleto), ensino médio (completo ou incompleto), ensino superior (completo ou incompleto): sim, não;
- Procedência: Cuiabá, outros municípios;

- Trabalho: remunerado, não remunerado;
- Morador no domicílio: até 4 pessoas, mais de 4 pessoas.
- Pré-natal e parto:
  - Pré-natal: sim, não;
  - Número de consultas de pré-natal: 6 ou mais; menos que 6;
  - Tipo de parto: cesária, vaginal;
  - Paridade: primíparas, múltíparas;
  - Tabagista: sim, não;
  - Etilista: sim, não;
  - Patologias referidas durante a gestação;
  - Período Gestacional – Zika (sintomas referidos).

As variáveis relacionadas aos resultados de exames para Zika vírus foram:

- Reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR):
  - Soro da mãe e do RN: positivo, negativo;
  - Leite da mãe: positivo, negativo.
- IgM - testes imunoenzimático (ELISA):
  - Soro da mãe e do RN: positivo, negativo.
- IgG - testes imunoenzimático (ELISA):
  - Soro da mãe e do RN: positivo, negativo.

### 3.3.4 Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular do Hospital Geral (LIBM/HG).

Para detecção RNA viral do ZIKV foi utilizado a técnica PCR em tempo real, acima descrito (página 41).

Para detecção de anticorpos do tipo IgM ZIKV foi realizada a técnica de ELISA conforme a instrução do fabricante, com kit anti-Zika vírus IgM ELISA ( $\mu$ -capture), ABCAM<sup>®</sup>.

Para detecção de anticorpos IgG ZIKV foi utilizada a técnica de ELISA, descrita acima (página 45), utilizando o kit comercial Zika-v IgG ELISA, AdvaGen Biotech<sup>®</sup>.

### 3.3.5 Criação e Manejo do Banco de Dados

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação em planilhas do programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup>, a verificação da consistência dos dados foi realizada utilizando-se o comando “data compare” do programa Epi Info versão 3.5.4 e analisados no pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* v. 22 (SPSS<sup>®</sup>). Os resultados foram apresentados em tabelas e figuras.

### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS

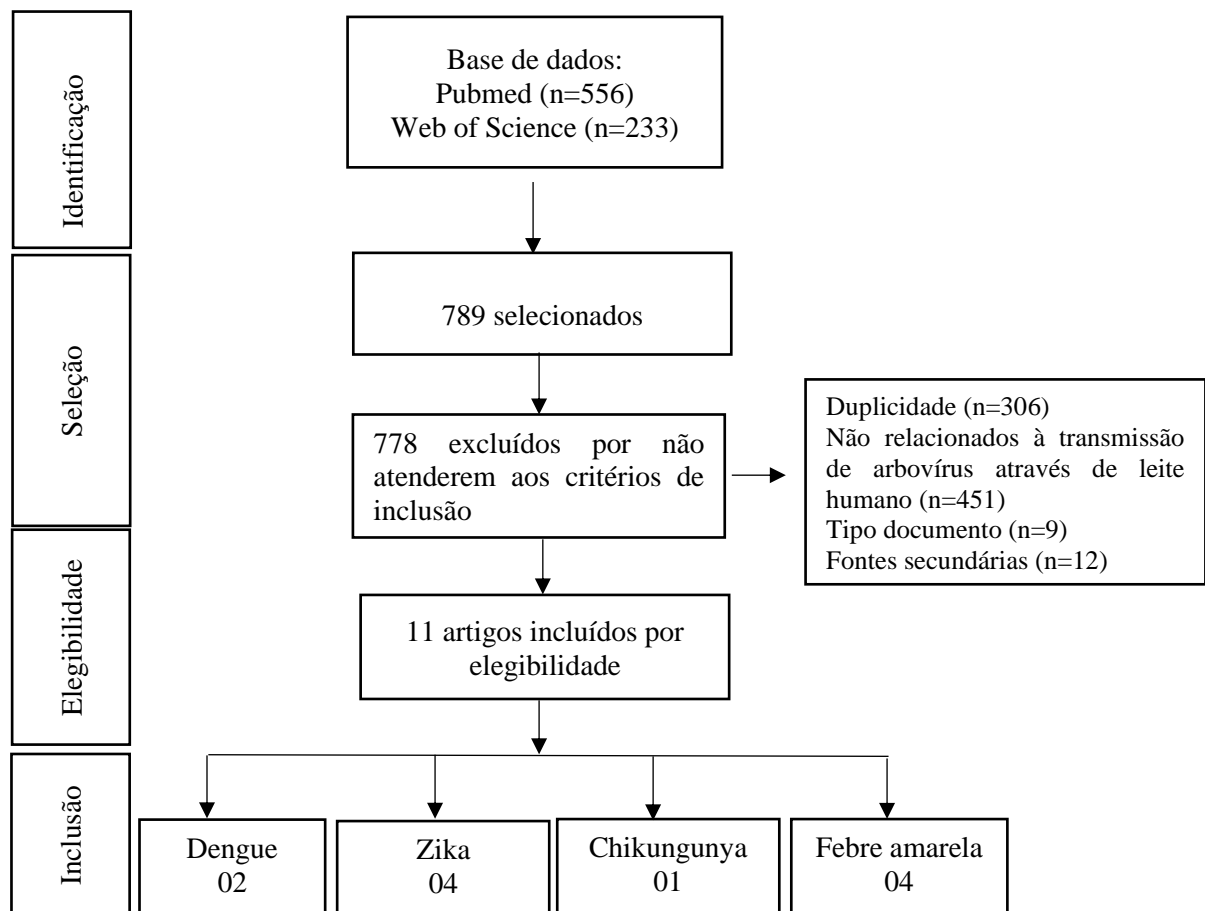
O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM/UFMT, parecer: 3.047.130 de 29/11/2018 (Anexo 3), cumprindo todos os requisitos estabelecidos na Resolução n° 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde/MS. Este trabalho foi realizado com recurso do projeto “Emergência do Zika vírus (ZIKV) em Mato Grosso”, aprovado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (Fapemat) Processo: FAPEMAT.0539845/2016, Edital: Fase II - Edital Induzido *Aedes Aegypti* 007/2016-2. Todas as doadoras de leite humano foram convidadas a participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 4) ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Anexo 5). As gestantes suspeitas de infecção por Zika foram convidadas para a pesquisa, todas aceitaram e assinaram o TCLE (Anexo 6) e ou TALE (Anexo 7).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 1

A busca bibliográfica resultou em 789 artigos que atenderam os critérios de seleção (Figura 5). Após, foram removidos 306 artigos por duplicidade, 451 por não estarem relacionados à transmissão de arbovírus através de leite humano, 9 foram excluídos devido ao tipo de documento (resumos de conferências, documentos de orientação e teses), 12 por serem fontes secundárias citando estudos já incluídos. Um total de 11 publicações foram incluídas nesta revisão, dessas, 8 artigos eram relatos de casos e 3 eram série de casos. Em 6/11 estudos foram observados a interrupção da amamentação (CDC, 2010; KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011; BARTHEL et al. 2013; CAVALCANTI MG et al., 2017; RIBEIRO et al., 2020).

**Figura 5** - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Em relação ao local de ocorrência, foram encontrados 11 estudos em quatro diferentes países. Sete eram provenientes da América do Sul, cinco no Brasil e dois na Venezuela; os quatro restantes ocorreram em duas ilhas, sendo três na Nova Caledônia e um na Polinésia Francesa. Foram descritos um total de 12 casos de arboviroses (Tabela 1). Não foi encontrado nenhum estudo que descrevesse a transmissão através da vacina atenuada de dengue através da amamentação.

Foram encontrados dois artigos para DENV ocorridos na Nova Caledônia (BARTHEL et al. 2013; ARRAGAIN et al. 2017), quatro artigos para ZIKV ocorridos na Polinésia Francesa (BESNARD et al. 2014), Nova Caledônia (DUPONT-ROUZEYROL et al. 2016), Brasil (CAVALCANTI MG et al. 2017) e Venezuela (BLOHM et al. 2018), um artigo para CHIKV ocorrido no Brasil (CAMPOS et al. (2017) e quatro artigos relacionados a febre amarela, sendo três no Brasil (CDC, 2010; TRAIBER et al. 2011; RIBEIRO et al. 2020) e um na Venezuela (KUHN et al., 2011) (Tabela 1). Em 6/11 estudos foi observado a interrupção da amamentação (CDC, 2010; KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011; BARTHEL et al., 2013; CAVALCANTI MG et al., 2017; RIBEIRO et al., 2020).

Na Tabela 1 estão listados os estudos que abordaram a provável transmissão através do leite humano dos vírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela silvestre (BARTHEL et al., 2013; BESNARD et al., 2014; DUPONT-ROUZEYROL et al., 2016; ARRAGAIN et al., 2017; CAVALCANTI MG et al., 2017; BLOHM et al., 2018; CAMPOS et al., 2017; RIBEIRO et al., 2020).

Somente para ZIKV foram encontrados estudos de infectividade positivos em leite materno, isto é, demonstraram efeitos citopáticos (Tabela 1) (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2016; CAVALCANTI MG et al., 2017; BLOHM et al., 2018).

A Tabela 2 mostra três estudos de caso confirmado ou provável de transmissão do vírus da cepa vacinal da febre amarela através do leite materno aos seus filhos (CDC, 2010; KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011). Somente um dos três estudos (CDC, 2010) a transmissão através da amamentação da cepa vacinal 17DD da febre amarela foi confirmada laboratorialmente pelo sequenciamento genético (Tabela 2).

**Tabela 1** - Casos prováveis de transmissão do vírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela silvestre através do leite materno, segundo revisão sistemática.

Autores	Casos (n)	Local de ocorrência	Sintomas materno (dias)	RT-PCR				Teste de infectividade leite materno	Leite Materno (exposição)	Início dos sintomas da criança (dias de vida)	RT-PCR soro criança (dias de vida)
				Soro materno (dias)	Leite materno	Sangue de cordão umbilical	Outros exames maternos				
<b>DENGUE</b>											
BARTHEL et al. <sup>¥</sup> (2013)	Caso único	Nova Caledônia	2 DAP	Positivo (0,1,4 e 6 DDP)	Positivo (4 e 6)	Negativo	-	-	Sim (interrompeu amamentação)	4	Negativo (0 e 2) e Positivo (4 a 13)
ARRAGAIN et al. (2017)	Caso 1/10	Nova Caledônia	2 DDP	Positivo (4 DAP e 1, 4, 6 e 8 DDP)	Positivo (3 DDP)	Negativo	-	Negativo	Sim	7	Positivo (4, 6, 10 e 12)
<b>ZIKA</b>											
BESNARD et al. (2014)	Caso 01 <sup>¥</sup>	Polinésia Francesa	2 DAP	Positivo (2 DDP)	Positivo (3 DDP)	-	Saliva Positivo (DDP 2)	Negativo	Sim	Assintomático	Positivo (3)
	Caso 02 <sup>ß</sup>	Polinésia Francesa	3 DDP	Positivo (1 e 5 DDP)	Positivo (8 DDP)	-	Urina Positivo (DDP 8)	Negativo	Sim	4	Positivo (4 e 7)
DUPONT-ROUZÉYROL et al. (2016)	Caso único	Nova Caledônia	Dia 0 (Dia do parto)	Positivo (3 DDP)	Positivo (4 DDP)	-	-	Positivo	Sim	Assintomático	Duvidoso
CAVALCANTI MG et al. <sup>£</sup> (2017)	Caso 1/4	Brasil	11 meses após parto	Positivo (3 dias após início dos sintomas)	Positivo (4 após início sintoma)	Não se aplica	Urina Positivo	Positivo	Sim (interrompeu amamentação)	Assintomático	Não realizado
BLOHM et al. (2018)	Caso único	Venezuela	5 meses após parto	Negativo	Positivo (5 após início sintoma)	Não se aplica	Urina Positivo 5 dias após início sintomas)	Positivo	Sim	Assintomático	Positivo (5)
<b>CHIKUNGUNYA</b>											
CAMPOS et al. (2017)	Caso único	Brasil	3 meses após o parto	Positivo (3 e 23 dias após o início dos sintomas)	Positivo (3 e 23 dias após o início dos sintomas)	Não se aplica	Urina Positivo (3 e 23 dias após o início dos sintomas)	Não realizado	Sim	Assintomático	Negativo (5 e 15)
<b>VÍRUS FEBRE AMARELA SILVESTRE</b>											
RIBEIRO et al. (2020)	Caso único	Brasil	6 meses após parto	Positivo (4 dias do início dos sintomas)	Positivo 4 após início sintoma)	Não se aplica	-	-	Sim (interrompeu amamentação)	Dia 1 após início sintomas da mãe)	Indetectável

PCR=Reação em cadeia da polimerase em tempo real; DAP= dias antes do parto; DDP= dias depois de parto;

<sup>¥</sup>IgM positivo no soro da criança (25 dias de vida); <sup>£</sup>RT-PCR negativo em amostra de urina da criança com 17 dias de vida;

<sup>ß</sup>RT-PCR positivo em amostra de saliva da criança do caso 01; <sup>ß</sup>RT-PCR positivo em amostra de urina da criança.

**Tabela 2** - Caso confirmado ou provável de transmissão do vírus vacinal da febre amarela através do leite materno, segundo revisão sistemática.

<b>Autores</b>	<b>Casos (n)</b>	<b>Local de ocorrência</b>	<b>Vacina FA materna (dias após o parto)</b>	<b>Amamentação (exposição em dias após vacina de FA materna)</b>	<b>Início dos sintomas da criança (dias de vida)</b>	<b>Sintomas na criança</b>	<b>RT-PCR no liquor da criança (dias após o início da doença)</b>	<b>Sorologia para FA no soro e liquor da criança</b>
CDC, 2010	Caso único	Brasil	15	8	23	Febre, irritabilidade, recusa para mamar, náuseas, convulsão, meningoencefalite	Positivo para vírus vacinal da FA, cepa 17DD	IgM positivo no soro e no liquor
TRAIBER et al. (2011)	Caso único	Brasil	13	25	38	Febre, prostração, convulsão, meningoencefalite	Não realizado	IgM positivo no soro e no liquor
KUHN et al. (2011)	Caso único	Canadá	10	30	40	Internou com ↑FR, ↑FC, ↓Saturação O <sub>2</sub> , febre, irritabilidade, diminuição do apetite, vômito, convulsão, meningoencefalite	Negativo	IgM positivo no soro e no liquor

FA=febre amarela; FR=frequência respiratória; FC=frequência cardíaca.

RT-PCR=Reação em cadeia da polimerase em tempo real; IgM=imunoglobulina M.



## 4.2 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 2

A amostra final foi constituída de 324 doadoras e 324 amostras de leite humano, sendo 263 (81,2%) do BLH do Hospital Universitário Júlio Müller e 61 (18,8%) do BLH do Hospital Geral. Foram excluídas duas doadoras procedentes de outros estados (Goiás e Rondônia).

Observou-se uma associação significativa entre a variável trabalho remunerado e os BLH ( $p < 0,001$ ), onde se determinou um percentual de 39,3% das doadoras do BLH do HG tinham trabalho remunerado, enquanto o percentual do BLH do HUJM foi de 65,0% (Tabela 3). Da categoria sem trabalho remunerado, 11,1% eram estudantes e 28,7% eram do lar.

Prevaleceram como principais características socioeconômicas das doadoras dos BLH: idade 20 anos ou mais (86,7%), raça/cor não branca (76,2%), com companheiro (74,4%), ensino superior completo e incompleto (52,8%) e número de morador no domicílio até 4 pessoas (68,5%) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características sociodemográficas das doadoras de leite humano (N=324) segundo local de doação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

	Total		HG		HUJM		P*
	N=324	%	N= 61	%	N= 263	%	
<b>Idade (anos)</b>							
Menor que 20	43	13,3	11	18,0	32	12,2	0,224
20 ou mais	281	86,7	50	82,0	231	87,8	
<b>Raça/cor</b>							
Branca	77	23,8	11	18,0	66	25,1	0,243
Não Branca	247	76,2	50	82,0	197	74,9	
<b>Estado Civil</b>							
Com companheiro	241	74,4	49	80,3	192	73,0	0,238
Sem companheiro	83	25,6	12	19,7	71	27,0	
<b>Ensino superior completo e incompleto</b>							
Sim	171	52,8	28	45,9	143	54,4	0,232
Não	153	47,2	33	54,1	120	45,6	
<b>Trabalho</b>							
Remunerado	195	60,2	24	39,3	171	65,0	<0,001
Não remunerado	129	39,8	37	60,7	92	35,0	
<b>Morador no domicílio</b>							
Até 4 pessoas	222	68,5	41	67,2	181	68,8	0,807
Mais de 4 pessoas	102	31,5	20	32,8	82	31,2	

HG= Hospital Geral; HUJM=Hospital Universitário Júlio Müller

\*teste de qui-quadrado

Pode-se observar uma associação significativa entre a variável “local do pré-natal” ( $p<0,001$ ), “idade gestacional” ( $p=0,003$ ) e “problemas de saúde” ( $p=0,009$ ) e os BLH (Tabela 4).

Os problemas de saúde referidos na gestação ( $n=58$ ) foram: hipertensão induzida pela gravidez (32,8%), infecção do trato urinário (32,8%), diabetes gestacional (20,7%), anemia (13,7%).

Nas demais características das doadoras em relação ao pré-natal e parto prevaleceram: “número de consultas 6 ou mais” (88,0%), “tipo de parto cesariana” (54,6%), “paridade múltipara” (51,2%) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano ( $N=324$ ), segundo local de doação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

	Total		HG		HUJM		p*
	N = 324	%	N = 61	%	N = 263	%	
<b>Local do pré-natal</b>							
Particular/convênio	133	41,1	12	19,7	121	46,0	<b>&lt;0,001</b>
Público	191	58,9	49	80,3	142	54,0	
<b>Número de consultas</b>							
6 ou mais	285	88,0	53	87,0	232	88,2	0,774
Menos de 6	39	12,0	8	13,0	31	11,8	
<b>Idade gestacional<sup>¥</sup></b>							
Pré-termo	84	26,0	25	41,0	59	23,0	<b>0,003</b>
Termo	237	74,0	36	59,0	201	77,0	
<b>Tipo de parto</b>							
Cesária	177	54,6	32	52,5	145	55,1	0,705
Normal	147	45,4	29	47,5	118	44,9	
<b>Paridade</b>							
Primíparas	158	48,8	27	44,3	131	50,0	0,435
Múltiparas	166	51,2	34	55,7	132	50,0	
<b>Problemas de saúde</b>							
Sim	58	17,9	18	29,5	40	15,2	<b>0,009</b>
Não	266	82,1	43	70,5	223	84,8	

\*teste de qui-quadrado; <sup>¥</sup>3 casos no HUJM eram RN pós-termo  
HG= Hospital Geral; HUJM=Hospital Universitário Júlio Müller

A associação entre a variável raça/cor e o local do pré-natal foi significativa ( $p<0,001$ ), sendo que o local do pré-natal das doadoras brancas prevaleceu no serviço particular/convênio (Tabela 5).

**Tabela 5** - Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano (N=324), segundo raça/cor, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

	Raça/cor <sup>ε</sup>						p*
	Branca		Parda		Preta		
	N = 77	%	N = 206	%	N = 39	%	
<b>Local do pré-natal</b>							
Particular/convênio	57	74,1	66	32,0	9	23,1	<0,001
Público	20	25,9	140	68,0	30	76,9	
<b>Número de consultas</b>							
6 ou mais	73	94,8	177	85,9	33	84,6	0,100
Menos de 6	4	5,2	29	14,1	6	15,4	
<b>Idade gestacional<sup>¥</sup></b>							
Pré-termo	15	19,5	64	31,0	8	20,5	0,136
Termo	62	80,5	142	69,0	31	79,5	
<b>Tipo de parto</b>							
Cesária	43	55,8	110	53,4	23	58,0	0,791
Normal	34	44,2	96	46,6	16	41,0	
<b>Paridade</b>							
Primíparas	34	44,2	110	53,4	22	56,4	0,311
Múltiparas	43	55,8	96	46,6	17	43,6	
<b>Problemas de saúde</b>							
Sim	12	15,6	35	16,0	11	28,2	0,202
Não	65	84,4	171	83,0	28	71,8	

\*teste de qui-quadrado; <sup>¥</sup>3 casos no HUJM de pós-termo; <sup>ε</sup>raça/cor amarela não foi incluída por ter apenas 2 casos.

Pode-se verificar na Tabela 6 que todas as características sociodemográficas das doadoras apresentaram associação significativa com o fato delas estarem cursando ou terem completado o ensino superior ( $p < 0,05$ ).

Entre as doadoras com ensino superior completo e incompleto predominaram doadoras com 20 anos de idade ou mais (95,3%), com companheiro (81,3%), com trabalho remunerado (78,4%) e com até 4 moradores no domicílio (77,2%) (Tabela 6).

**Tabela 6** - Características sociodemográficas das doadoras de leite humano (N=324), segundo ensino superior completo e incompleto, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

	Ensino superior completo e incompleto				p*
	Sim		Não		
	N = 171	%	N = 153	%	
<b>Idade (anos)</b>					
Menor que 20	8	4,7	35	22,9	<b>&lt;0,001</b>
20 ou mais	163	95,3	118	77,1	
<b>Estado Civil</b>					
Com companheiro	139	81,3	102	66,7	<b>0,003</b>
Sem companheiro	32	18,7	51	33,3	
<b>Trabalho</b>					
Remunerado	134	78,4	61	39,9	<b>&lt;0,001</b>
Não remunerado	37	21,6	92	60,1	
<b>Morador no domicílio</b>					
Até 4 pessoas	132	77,2	90	58,8	<b>&lt;0,001</b>
Mais de 4 pessoas	39	22,8	63	41,2	

\*teste de qui-quadrado

Na Tabela 7, observou-se que entre as doadoras com ensino superior completo e incompleto, 64,3% realizaram o pré-natal no serviço particular/convênio ( $p < 0,001$ ) e 80,0% apresentaram idade gestacional de termo ( $\geq 37$  semanas).

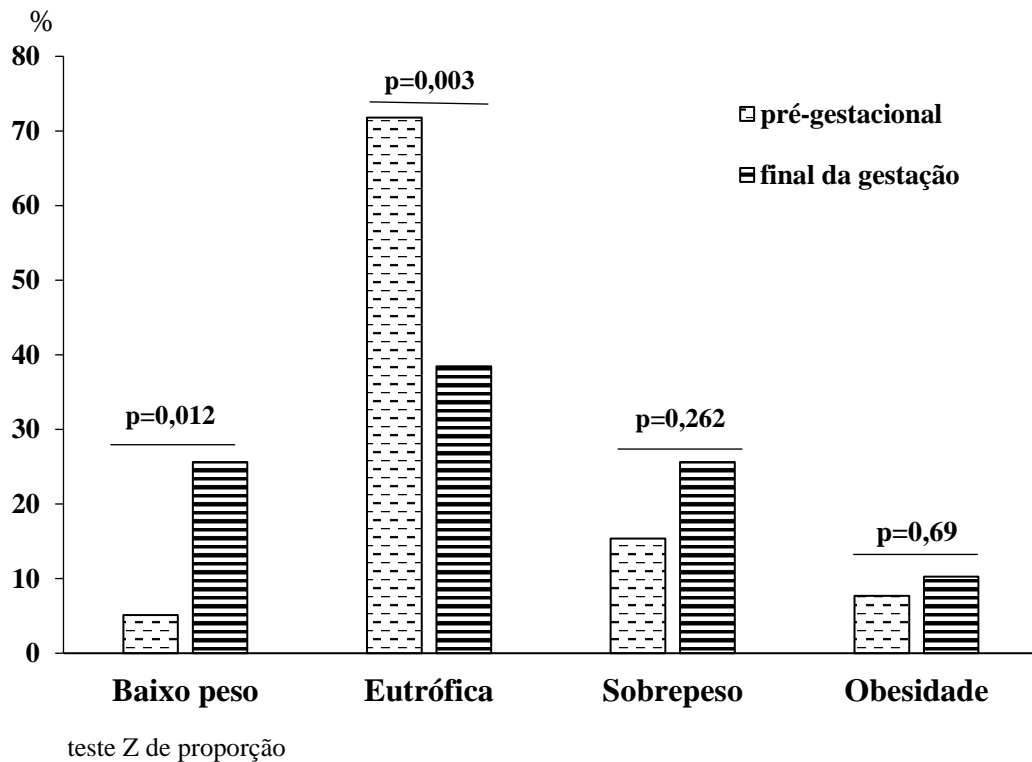
**Tabela 7** - Características do pré-natal e parto das doadoras de leite humano (N=324), segundo ensino superior completo e incompleto, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

	Ensino superior completo e incompleto				p*
	Sim		Não		
	N = 171	%	N = 153	%	
<b>Local do pré-natal</b>					
Particular/convênio	110	64,3	23	15,0	<b>&lt;0,001</b>
Público	61	35,7	130	85,0	
<b>Número de consultas</b>					
6 ou mais	153	89,5	132	86,3	0,377
Menos de 6	18	10,5	21	13,7	
<b>Idade gestacional<sup>§</sup></b>					
Pré-termo	34	20,0	50	32,7	<b>0,008</b>
Termo	136	80,0	101	66,0	
<b>Tipo de parto</b>					
Cesária	96	56,1	81	52,9	0,564
Normal	75	43,9	72	47,1	
<b>Paridade</b>					
Primíparas	90	52,6	68	44,4	0,141
Múltiparas	81	47,4	85	55,6	
<b>Problemas de saúde</b>					
Sim	27	15,8	31	20,3	0,295
Não	144	84,2	122	79,7	

\*teste de qui-quadrado; <sup>§</sup>3 casos no HUJM de pós-termo

Em relação ao estado nutricional das doadoras adolescentes ( $n=39/316$ ), segundo IMC, no período pré-gestacional, observou-se que 72,0% se encontravam eutróficas e ao final da gestação houve um aumento significativo de doadoras com baixo peso e redução significativa de doadoras eutróficas (Figura 6).

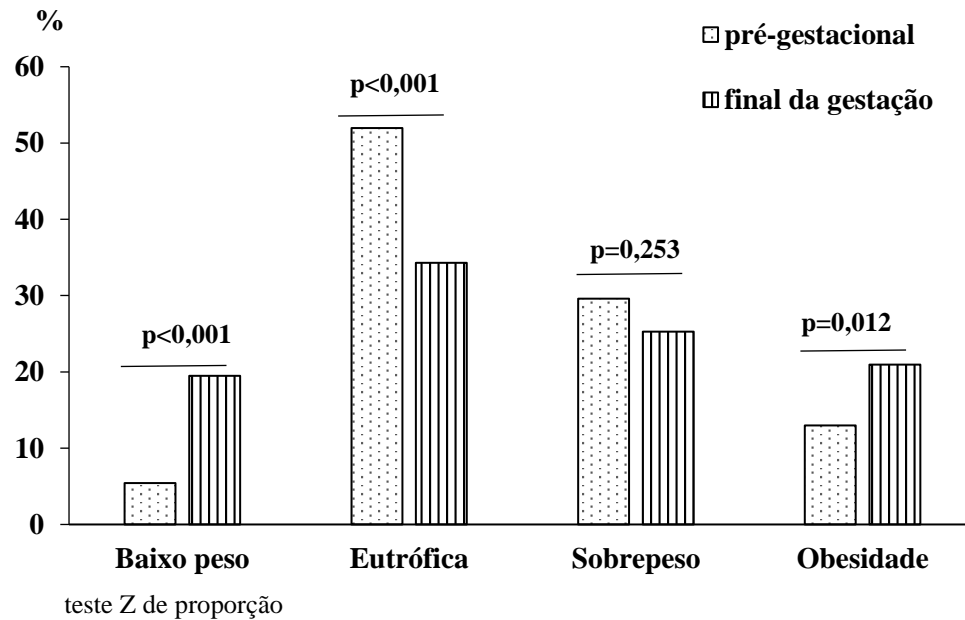
**Figura 6** - Distribuição das adolescentes doadoras de leite humano ( $N=39/316$ ) quanto ao estado nutricional pré-gestacional e ao final da gestação, segundo Índice de Massa Corporal, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.



Dentre as doadoras adultas, 52,0% ( $n=277/316$ ) estavam eutróficas, segundo IMC no período pré-gestacional. No final da gestação verificou-se uma diminuição significativa do estado nutricional eutrófico, aumento significativo de doadoras com baixo peso e obesidade (Figura 7).

A média da estatura ( $n=316$ ) foi de 162,3 cm, mediana=162,0 cm, DP=6,5, variando de 145 cm a 182 cm. Em relação as medidas antropométricas (estatura e peso), oito fichas de cadastro das doadoras não apresentavam estes dados.

**Figura 7** - Distribuição das adultas doadoras de leite humano (N=277/316) quanto ao estado nutricional pré-gestacional e ao final da gestação segundo Índice de Massa Corporal, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.



Entre as doadoras, 62,75% referiram não fazerem uso de nenhum tipo de medicação na lactação e 96,30% afirmaram não serem tabagista (Tabela 8).

**Tabela 8** – Distribuição das doadoras de leite humano (N=324) segundo uso de medicação e ser tabagista na lactação, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

Variável	N	%
<b>Uso de medicação</b>		
Sim	103	37,3
Não	221	62,7
<b>Tabagismo</b>		
Sim (<10 cigarros por dia)	12	3,7
Não	312	96,3

Dentre as amostras analisadas de leite, 53,4% foram de leite maduro (Tabela 6). O intervalo em dias do início da doação em relação à data do parto, foi em média=60,9, mediana=19,0, DP=96,3. Em relação a acidez °D das amostras, 89,2% apresentaram acidez inferior a 4°D (Tabela 9); média=3,4°D, mediana=3,0°D, DP=1,0°D, variando de 2°D a 7°D.

**Tabela 9** – Distribuição das amostras de leite humano (N=324) segundo a classificação e acidez °Dornic das amostras de leite humano, Cuiabá-MT, outubro de 2018 a agosto de 2019.

Leite	N	%
<b>Tipo de leite</b>		
Colostro	104	32,1
Transição	47	14,5
Maduro	173	53,4
<b>Acidez Dornic</b>		
Até 4°D	289	89,2
4 a ≤8°D	35	10,8

Em relação a informação “Como conheceu o Banco de Leite Humano” 95 doadoras responderam à questão: 42 conheceram através dos meios de comunicação: internet, TV, rádio, Instagram, WhatsApp; 19 por indicação da família, amigos/conhecidos; 15 por indicação de profissionais de saúde; 11 através das Instituições de Saúde; 5 foram doadoras anteriormente; 3 por trabalharem na área da saúde.

Quanto a questão “Porque decidi doar leite materno”, 53 doadoras encaminharam a resposta. A maioria foi motivada por questões altruístas, “ajudar àqueles que precisam”. Termos assim, permearam na fala de 22 mulheres, sendo este o motivo mais relatado:

*“(...) decidi ser doadora para ajudar outras crianças já que tenho leite para isso”. (D30)*

Em consonância, algumas disseram “ter o desejo” ou “vontade” de doar para ajudar a outros, estando presente na fala 6 mulheres:

*“Eu sempre tive essa vontade de poder ajudar outros bebês que precisam. E agora que estou amamentando posso ajudar até quando tiver leite”. (D01)*

Assim, “doar” apresentou-se como sinônimo de “ajudar” e percebido por elas como um “hábito” ou “estilo de vida”. Neste sentido, 04 disseram ser doadoras de sangue ou que já exerciam atividades voluntárias, referindo-se à doação como um ato nobre e ligado a caridade:

*“(...) quanto ao que me fez ser doadora. Eu sempre busco doar o que posso, sou doadora de sangue. Agora que tenho o leite, porque não doar”. (D38)*

Não obstante, menções relativas à “espiritualidade” como fé, gratidão a Deus, amor ao próximo, foram também inspiração para doação. Estes termos, também se configuraram como altruísta e foram mencionados por 12 mulheres:

*“Por amor ao próximo: “Ajudar aqueles que precisam. Sou muito grata a Deus pelo privilégio de poder amamentar e ter filhos saudáveis (...)”. (D03)*

Observou-se ainda, motivações de natureza prática como a grande produção de leite. Este foi o segundo motivo mais relatado, sendo destacado por 19 mulheres:

*“Por que estava com muito leite e estava vazando, achei a necessidade de doar”. (D16)*

Por se tratar de questões subjetivas, é importante dizer, que algumas mulheres que referiram ter doado pelo excesso de leite, apresentaram outras motivações associadas. No âmbito prático, 7 disseram “não querer jogar fora” e “não desperdiçar”. No âmbito altruísta, 7 referiram a hiper lactação como uma oportunidade para ajudar aqueles que precisam:

*“Eu tinha muito leite e jogava fora para não empedrar. Achei uma pena desperdiçar”. (D21)*

Outro motivo de relevância, embora com menor menção, foi a experiência de ter recebido doação de leite, que gerou empatia com o trabalho dos BLH. Neste sentido, menções como “eu também precisei”, “meu filho precisou” foi relato de 04 mulheres:

*“(…) O que me motivou a ser doadora foi o meu filho, pois ele recebeu leite quando estávamos no hospital, e a partir daí fiquei sensibilizada com as dificuldades que algumas mães tem para amamentar e pensei nos prematuros que necessitam do leite humano. Penso que a partir da doação estou fazendo a mesma coisa que aquela mãe que dou o leite para o meu filho. Um ato de amor”! (D44)*

Em outra proporção: 03 mulheres relataram que foram sensibilizadas ao conhecer o objetivo do BLH e outras 03 porque precisaram de Assistência no local, devido mastite, RN na UTI:

*“(…) O que me levou a ser uma doadora foi ver a seriedade com que é realizado este trabalho, também quis retribuir através da minha doação todo amor, carinho e atenção que recebi de todos os funcionários que me atenderam aí no hospital. Parabéns pelo trabalho lindo que vocês fazem”. (D49)*

*“Minha filha estava na UTI neonatal e eu não queria deixar de produzir leite. Por isso quis ser doadora”. (D53)*

O último motivo relatado, mas não menos importante, 02 doadoras disseram ter doado por entender que é o “melhor alimento” para um bebê, demonstrando compreender a importância do leite materno:

*“O que me fez ser doadora foi querer dividir o melhor leite que tem no mundo com outros. Bebês, também para que eles possam se desenvolver forte e saudável”. (D51)*

Assim, observou-se seis temas que mais motivaram as mulheres a doarem seu leite aos BLH, são eles: mulher relatou que foi por solidariedade para ajudar, por excesso de leite, por ter recebido doação de leite materno, por estar sensibilizada pelo trabalho dos BLH, ter sido assistida pelo BLH e por compreender a importância do leite materno para os RN.

Em relação as análises laboratoriais, para otimizar os recursos e reagentes, foram realizadas 32 análises de RT-PCR em “pool” de 10 amostras de leite materno e mais um “pool”



contendo 4 amostras restantes de leite materno, para cada arbovírus testado: dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela.

No total foram realizadas 132 análises de RT-PCR. Como todas as análises deram resultado negativos, não houve necessidade de realizar o exame individual de cada amostra de leite materno.

Também foram realizadas análises de sorologia IgG somente para ZIKV nas 324 amostras de leite humano, todos resultado foram negativos.

#### 4.3 RESULTADOS REFERENTE AO OBJETIVO 3

A amostra final do estudo de série casos foi de 16 gestantes, sendo que duas estavam internadas no HUIJM e 14 no HG. Foi excluído uma participante do estudo por problemas técnicos de conservação de temperatura com perda das amostras (sangue e leite). A média da idade das participantes do estudo foi de 23,6 anos, mediana=21,5 anos, DP=6,2, variando entre 17 a 35 anos. Dentre as gestantes, 62,5% eram adultas, 69,0% não brancas, 56,2% tinham companheiro, 50,0% referiram ensino médio completo, exerceram atividade remunerada e residirem na capital de Mato Grosso, Cuiabá (Tabela 10). As gestantes que não eram de Cuiabá foram de Várzea Grande, Guarantã, Sorriso, Sinop, Carmem, Querência e Poconé.

**Tabela 10** - Características sociodemográficas das gestantes (N=16) com suspeitas de infecção pelo vírus Zika, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.

<b>Características das gestantes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>Faixa etária (anos)</b>			
Menor que 20	6	37,5	
20 ou mais	10	62,5	
<b>Raça/cor</b>			
Branca	3	19,0	
Não brancas	13	81,0	
<b>Estado civil</b>			
Com companheiro	9	56,2	
Sem companheiro	7	43,8	
<b>Escolaridade</b>			
Ensino Fundamental	completo	2	12,5
Ensino Médio	completo	8	50,0
	incompleto	2	12,5
Ensino Superior	completo	2	12,5
	incompleto	2	12,5
<b>Trabalho</b>			
Remunerado	8	50,0	
Não remunerado	8	50,0	
<b>Procedência</b>			
Cuiabá	8	50,0	
Outros municípios	8	50,0	

Em relação à gestação, verificou-se que a 87,5% das gestantes realizaram o pré-natal com seis ou mais consultas. A média de consultas de pré-natal foi de 6,7, mediana=6,5, DP=1,5, variando de 4 a 10. Não houve diferença entre o tipo de parto e 68,8% eram multíparas. As gestantes (87,5%) informaram não serem tabagistas ou etilistas (93,8%). Todas as gestantes referiram infecção por Zika na gravidez (100,0%), prevalecendo no segundo trimestre (43,8%), e nenhuma das 7/16 que relatou coleta de exames para investigação de infecção por vírus Zika, tinha recebido resultado desses exames. Durante a mesma gestação, não simultâneo, 6,2% relataram ter tido infecção pela Chikungunya e 12,5% por dengue (Tabela 11).

**Tabela 11** – Distribuição das gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika (N=16) segundo informações do pré-natal e parto, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.

<b>Pré-natal e parto</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Número de consultas</b>		
6 ou mais	14	87,5
menos de 6	2	12,5
<b>Tipo de parto</b>		
Cesariana	8	50,0
Vaginal	8	50,0
<b>Paridade</b>		
Primíparas	5	31,2
Múltiparas	11	68,8
<b>Tabagista</b>		
Sim	2	12,5
Não	14	87,5
<b>Etilista</b>		
Sim	1	6,2
Não	15	93,8
<b>Patologias referidas durante a gestação<sup>¥</sup></b>		
Somente Zika	13	81,3
Zika + Chikungunya	1	6,2
Zika + dengue	2	12,5
<b>Período Gestacional – Zika (sintomas referidos)</b>		
Primeiro trimestre	5	31,2
Segundo trimestre	7	43,8
Terceiro trimestre	4	25,0

<sup>¥</sup>7/16 gestantes relataram coleta de exames para investigação para Zika nas unidades de saúde e encaminhados para LACEN mas não tinham recebido resultado dos exames.

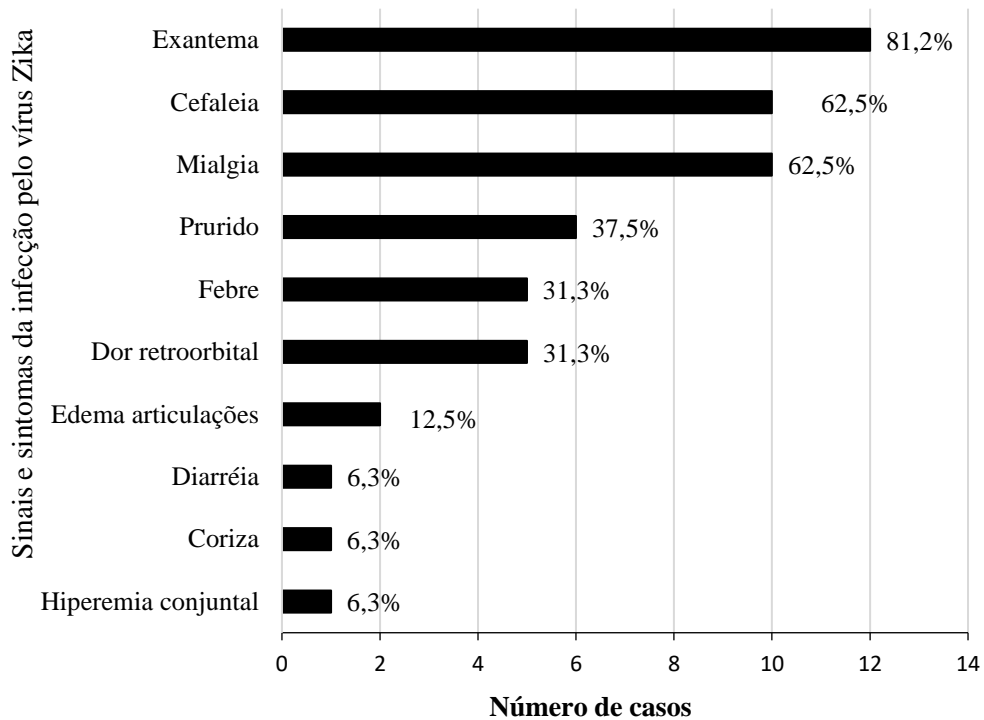
Quanto aos recém-nascidos, observou-se que 62,5% eram do sexo masculino, 37,5% do sexo feminino, 87,5% nasceram de termo, com peso acima de 2.500g e sem microcefalia. Os dois prematuros eram do sexo masculino e sem microcefalia, um com idade gestacional de 35 semanas, PC=32,2 cm (acima do valor de referência para idade gestacional >2DP=29,39 cm) e outro com 36 semanas, PC=33,1 cm (acima do valor de referência para idade gestacional >2DP=29,99 cm) (MS, 2016) (Tabela 12).

**Tabela 12** – Características dos recém-nascidos, filhos de mães com suspeita de infecção pelo vírus Zika na gestação (N=16), segundo sexo, tempo de gestação, peso ao nascer e perímetro cefálico, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.

<b>Recém-Nascido</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	10	62,5
Feminino	6	37,5
<b>Tempo de gestação</b>		
Termo	14	87,5
Pré-termo	2	12,5
Pós-termo	-	-
<b>Peso ao nascer (gramas)</b>		
≤2.500	-	-
>2.500	16	100,0
<b>Perímetro cefálico</b>		
• Idade gestacional ≥37 semanas		
>31,9 cm (sexo masculino)	8	50,0
>31,5 cm (sexo feminino)	6	37,5
• Idade gestacional <37 semanas para sexo masculino		
>29,39 cm - idade gestacional de 35 semanas	1	6,2
>29,99 cm - idade gestacional de 36 semanas	1	6,2

Em relação aos sinais e sintomas clínicos da infecção pelo ZIKV na gestação, as pacientes relataram exantema (81,2%), cefaleia (62,5%), mialgia (62,5%), prurido (37,5%), febre (31,3%), dor retro-orbital (31,3%), edema nas articulações (12,5%), diarreia (6,3%), coriza (6,3%) e hiperemia conjuntival (6,3%) (Figura 8).

**Figura 8** – Distribuição dos sinais e sintomas clínicos relatados pelas gestantes (N=16) suspeitas de infecção pelo vírus Zika, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.



Os resultados das análises realizadas neste estudo de ZIKV IgM (ELISA), do soro da mãe (n=16) e de seus respectivos RN (n=16) foram negativos (Tabela 13).

As amostras de soro das mães e dos RN testadas para ZIKV IgG (ELISA), n=3/16 foram positivas para a mãe e n=2/16 para o RN. Em n=1/16 amostra foi positiva apenas para o soro da mãe (Tabela 13).

Em relação ao RT-PCR todas as amostras de soro materno (n=16) e do soro dos RN (n=16), bem como do leite materno (n=16) das respectivas mães foram negativas para ZIKV (Tabela 13).

Em relação aos RN (n=2) com resultados de ZIKV IgG positivo, observou-se que as crianças nasceram de termo, ambos eram do sexo masculino, um com peso de 3.450g, comprimento= 49 cm e PC=35 cm (Caso 6), o outro com 3.840g, comprimento=50 cm, e PC=35 cm (Caso 07). As duas gestantes referiram Zika no segundo trimestre gestacional (Tabela 14).



**Tabela 14** - Características dos recém-nascidos (N=2) com resultados imunoenzimático IgG para vírus Zika positivo, segundo idade gestacional, sexo, peso ao nascer, comprimento e perímetro cefálico, Cuiabá-MT, dezembro de 2017 a agosto de 2019.

<b>N</b>	<b>Idade Gestacional (semanas)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Peso ao Nascer (g)</b>	<b>Comprimento (cm)</b>	<b>Perímetro Cefálico (cm)</b>
<b>Caso 06</b>	40	Masculino	3.450	49	35
<b>Caso 07</b>	39	Masculino	3.840	50	35

## 5 DISCUSSÃO

Os principais achados da revisão sistemática em busca de evidências de transmissão dos arbovírus dengue, Zika Chikungunya e forma silvestre da febre amarela através da exposição da criança à amamentação, cuja mãe apresentava infecção e exame positivo ao RT-PCR no soro e em seu leite indicam que há necessidade de novos estudos que permitam concluir se há risco de transmissão por essa via, com exceção para a cepa vacinal da febre amarela.

Foram encontradas poucas publicações nesta revisão sistemática, somente 11 artigos que abordaram a presença de arbovírus em amostras de leite materno e que abordaram a possibilidade da transmissão dos arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela (silvestre ou cepa vacinal) através da amamentação.

Embora a OMS (2019) não recomende, em 54,5%, n=6/12 casos, a amamentação foi interrompida temporariamente, prevalecendo pelo arbovírus febre amarela, sendo uma doença silvestre e três após vacinação de febre amarela nas nutrizes.

Chamou a atenção que as crianças acometidas pelo arbovírus febre amarela, seja decorrente da cepa silvestre ou da cepa vacinal atenuada, apresentaram necessidade de internação, o que pela condição clínica já contraindica a amamentação. As nutrizes dos três recém-nascidos que receberam a vacina febre amarela não necessitaram de internação, somente a nutriz que desenvolveu a forma silvestre da febre amarela e que não tinha vacinação prévia para essa doença.

RIBEIRO et al. (2020) descreveram o caso da forma silvestre da febre amarela ocorrido em uma área rural no município de São Paulo-SP. A nutriz estava sintomática há três dias quando foi internada na UTI, e o seu filho de seis meses de idade estava sintomático há um dia quando foi internado na enfermaria. O sangue e o leite materno foram coletados no 4º dia do início dos sintomas, o RT-PCR foi positivo para o vírus da febre amarela no soro e no leite materno. O exame de sangue da criança por RT-PCR foi coletado no primeiro dia dos sintomas e o resultado foi indetectável. A nutriz apresentava febre alta, vômitos, cefaleia, prostração, leucopenia, plaquetopenia, aspartato aminotransferase 3.108 U/L e alanina aminotransferase 2.189 U/L. A criança apresentava febre alta, vômito e prostração, com leucócitos 10.500/mm<sup>3</sup>, plaquetas 599.000/mm<sup>3</sup>, INR 1,22, ureia 28mg/dL, bilirrubina total 0,86 mg/dL e urinálise com leucocitúria (104 mil/mL). Segundo os autores, este é o primeiro caso de detecção do vírus da



febre amarela silvestre no leite materno com potencial risco de transmissão. Os estudos do genoma viral descartaram a possibilidade da cepa vacinal da febre amarela.

Apesar do vírus não ter sido detectado em amostra de soro da criança, os sintomas apresentados pela criança foram provavelmente pela baixa carga viral recebida através da amamentação e com pouca repercussão clínica, evoluindo para alta após sete dias de internação. Do nosso ponto de vista, como a amamentação foi interrompida na internação, conseqüentemente a criança pode ter recebido uma baixa carga viral e não ter sido possível a detecção do vírus pelo RT-PCR.

Os casos dos RN, cujas mães receberam a vacina febre amarela no período neonatal e estavam em aleitamento materno exclusivo, desenvolveram quadro grave de encefalite. O primeiro caso relatado ocorreu em 2009 na cidade de Cachoeirinha no Rio Grande do Sul, Brasil, e os exames foram confirmados com dosagem de anticorpos IgM positivo no liquor e soro, e sequenciamento genômico do vírus da cepa vacinal 17DD em amostra de liquor. Neste caso a mãe foi vacinada quando o bebê tinha 15 dias de vida e os sintomas da doença começaram com 23 dias de vida (CDC, 2010).

Nessa época não havia recomendação de interrupção da amamentação de nutriz vacinada para febre amarela, e este caso demandou uma recomendação de suspensão temporária do aleitamento por 30 dias na impossibilidade de adiar a vacinação (MS, 2010). Em 2017, o período de suspensão temporária da amamentação de 30 dias foi alterado para 10 dias (MS, 2017a).

Nos outros dois casos, os anticorpos IgM para a febre amarela foram detectados em amostras de soro e liquor das crianças (KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011). Em um dos casos (TRAIBER et al., 2010) foi realizado RT-PCR com resultado negativo. Como as nutrizes haviam recebido a vacina para febre amarela após o parto e as crianças estavam em aleitamento materno exclusivo, foi considerada a provável via de transmissão. Em um dos casos a mãe foi vacinada quando o bebê tinha 10 dias de vida e o outro com 13 dias, os sintomas da doença começaram com 40 e 38 dias de vida, respectivamente (CDC, 2010; KUHN et al., 2011; TRAIBER et al., 2011).

BARTHEL et al. (2013) relataram a suspensão da amamentação no quarto dia de vida, por sete dias, devido a detecção do DENV no leite materno e o recém-nascido apresentou sintomas da infecção da dengue com exame RT-PCR positivo. Os autores afirmaram que o leite materno foi a provável via de transmissão porque o DENV não foi detectado no sangue do cordão umbilical e que a transmissão através do vetor era impossível, pois a criança se

encontrava internada na UTIN em incubadora. Os autores não informaram na publicação a realização de teste de infectividade com o leite materno.

CAVALCANTI MG et al. (2017) relataram a suspensão do aleitamento materno no quarto dia após início dos sintomas de exantema maculopapular materno. A criança tinha 11 meses de idade e permaneceu assintomática com RT-PCR negativo para ZIKV em amostra de urina. Os exames confirmaram infecção pelo ZIKV através de RT-PCR em amostras de sangue, urina e leite materno. Os autores realizaram teste de infectividade com o leite materno que demonstrou efeito citopático. Embora a exposição à amamentação tenha sido interrompida temporariamente por sete dias, os autores discutem que apesar de ter sido encontrado partículas virais viáveis no leite materno, comprovado pelo teste de infectividade, pode não ter sido efetiva a transmissão por essa via. Os autores também discutem que a carga viral materna encontrada era baixa e talvez insuficiente para transmitir a doença.

Do nosso ponto de vista, a viremia na criança poderia ter ocorrido se não tivesse sido suspensa a amamentação, pois o teste de infectividade positivo aponta o potencial de invasão celular com efeito citopático. Esse resultado indica a necessidade de mais estudos de infectividade em leite humano infectado por arbovírus.

O estudo de SOTELO et al. (2017) não foi elegível para esta revisão sistemática por não atender os critérios de inclusão, ou seja, não houve exposição da criança ao leite materno. Entretanto, cabe apontar que a decisão da mãe e da equipe médica de não amamentar foi porque os testes de infectividade para ZIKV com colostro, coletado 9 dias antes do parto, e com leite materno coletado 9 dias após o parto foram positivos, isto é, foram observados efeito citopáticos, indicando viabilidade e infectividade do vírus. O diagnóstico dessa gestante de Manaus-AM foi feito 22 dias antes do parto através de RT-PCR positivo para ZIKV no soro. Os exames de RT-PCR para ZIKV foram negativos em amostras da placenta, sangue do cordão umbilical e urina do bebê que permaneceu assintomático, mostrando que não houve infecção intrauterina.

Independentemente dos resultados dos testes de infectividade com o leite materno, não foram relatados a interrupção temporária da amamentação nos casos relatados por ARRAGAIN et al. (2017), BESNARD et al. (2014), DUPONT-ROUZEYROL et al. (2016), CAMPOS et al. 2017; BLOHM et al. (2018).

ARRAGAIN et al. (2017) descreveram a transmissão vertical do vírus da dengue em uma série de dez casos, e apenas em um dos casos a amamentação foi considerada a via provável de transmissão do DENV ao RN porque o RT-PCR do sangue de cordão umbilical foi negativo. O RT-PCR para DENV foi positivo no soro e no leite materno. A criança ficou sintomática no

sétimo dia de vida e o seu RT-PCR foi positivo no soro para o DENV. Segundo os autores, a via provável de transmissão do DENV foi amamentação, mas não excluíram totalmente a possibilidade da transmissão pelo vetor, porque a região de residência era considerada endêmica e o teste de infectividade com leite materno foi negativo. Os outros casos dessa publicação não foram incluídos nesta revisão sistemática (n=9/10) porque não estavam relacionados à transmissão do DENV pelo leite materno, e nesses casos o DENV foi detectado em amostras de placenta, cordão umbilical e no suco gástrico do RN, indicando que a provável via de transmissão foi a intrauterina.

BESNARD et al. (2014) relataram dois casos relacionados com possível transmissão do ZIKV através da amamentação. Uma das mães, caso 1, apresentou exantema dois dias antes do parto e seu RT-PCR positivo para o ZIKV em amostras de soro e saliva dois dias após o parto e no leite materno no terceiro dia. O RN foi amamentado imediatamente após o nascimento e apresentou RT-PCR positivo para ZIKV em amostras de soro e saliva no terceiro dia após nascimento, mas permaneceu assintomático.

A outra mãe, caso 2, ficou sintomática três dias após o parto, mas apresentou exames RT-PCR positivo para ZIKV em amostras de soro no primeiro e no quinto dia após o parto e na urina e no leite materno no oitavo dia. O seu RN apresentou exame de RT-PCR para ZIKV negativo em amostras de soro no dia do nascimento e no terceiro dia. Devido problemas gestacionais materno, a amamentação só foi iniciada no terceiro dia de vida e no dia seguinte o RN apresentou exantema maculopapular e plaquetopenia. O ZIKV foi detectado nesse RN por RT-PCR em amostras de soro no quarto e no sétimo dia de vida e na urina no oitavo dia (BESNARD et al., 2014).

Como os testes de infectividade no leite materno foram negativos em ambos os casos, segundo os autores, a transmissão por esta via foi considerada improvável. BESNARD et al. (2014) também discutiram que devido às altas cargas virais encontradas, essa via também deve ser considerada. Além disso, no caso 1, como havia RT-PCR positivo para ZIKV na saliva da mãe e do RN, a via de exposição por contato íntimo poderia estar envolvida. Segundo os autores, como ambos os casos estavam em ambiente hospitalar com ar condicionado, a possibilidade da contaminação aos RN ter sido decorrente de picada por um mosquito infectado seria improvável.

Embora tenha ocorrido exposição perinatal dos RN por outras vias, o artigo de BESNARD et al. (2014) foi incluído neste estudo porque houve exposição ao aleitamento materno infectado, mas essa via não foi totalmente descartada conforme descrito na conclusão pelos autores.

DUPONT-ROUZEYROL et al. (2016) comunicaram um caso de uma gestante da Nova Caledônia que internou com quadro febril e deu à luz a um RN saudável. Devido ao quadro febril com evolução para exantema maculopapular foram realizados RT-PCR para os arbovírus DENV, ZIKV e CHIKV, sendo somente positivo para o ZIKV em amostras de soro e leite materno, no terceiro e quarto dia, respectivamente. Embora o teste de infectividade tenha sido positivo em amostras de leite materno, a criança foi amamentada e permaneceu assintomática. A única amostra de soro coletado da criança teve resultado duvidoso para o ZIKV. Os autores chamaram a atenção para a alta carga viral encontrada no leite materno, 850.000 cópias de RNA/mL com teste de infectividade positivo.

BLOHM et al. (2018) descreveram uma provável transmissão vertical do ZIKV através do leite materno. A mãe amamentava exclusivamente seu filho de cinco meses de idade quando apresentou os sintomas da infecção. Os exames foram coletados na mãe e no RN cinco dias após o início dos primeiros sintomas maternos, mas o RN permaneceu assintomático. Na mãe, o RT-PCR para o ZIKV foi positivo no leite materno e urina, na criança o RT-PCR foi positivo no plasma e na urina.

Os testes de infectividade realizados com as amostras da mãe (urina e leite) e da criança (plasma e urina) demonstraram efeitos citopáticos em todos os testes (BLOHM et al., 2018). Segundo esses autores, a mãe e a criança não tinham histórico de viagens e viviam em uma casa com ar condicionado protegida por telas e a criança passava a maior parte do tempo dentro de casa, onde o risco de transmissão pelo mosquito era minimizado. A análise do sequenciamento completo do genoma de ZIKV isolados do leite materno e da urina da criança, revelou uma identidade de 99%, sugerindo fortemente a ocorrência de transmissão pós-natal de mãe para filho através da amamentação.

CAMPOS et al. (2017) relataram um caso de uma mulher que foi testada positiva por RT-PCR para CHIKV em amostras de soro, urina e leite materno em três pontos temporais: terceiro, 23° e 27° dias após o início dos sintomas. No terceiro dia todas as amostras foram positivas, no 23° apenas o leite materno foi positivo e ficou negativo no 27°. Observou-se que o leite materno permaneceu positivo por um período prolongado de mais de três semanas após o início dos sintomas. A mãe optou por não interromper a amamentação de seu filho de três meses de idade que não apresentou sintomas durante todo o período de infecção materna. O RT-PCR para CHIKV na criança foi negativo em amostras de urina, soro e saliva no quinto e 15° dia após o início dos sintomas materno. Os autores informaram que o isolamento do CHIKV em células Vero foi realizado duas vezes, mas provavelmente devido à dificuldade de remover o excesso de gordura do leite, deve ter ocorrido lise celular. CAMPOS et al. (2017) relataram

que a ausência de estudo citopático em células Vero foi uma limitação, pois poderiam avaliar se as cepas de CHIKV detectadas no leite materno tinham capacidade replicativa. Mas a persistência do CHIKV por um longo período no leite materno levantou a possibilidade do leite materno ser uma via de transmissão e há necessidade de mais investigações para avaliar seu potencial de infectividade.

Em relação ao local de ocorrência, cinco estudos ocorreram no Brasil, três na Nova Caledônia, um na Polinésia Francesa e dois na Venezuela.

Dos cinco estudos no Brasil, um relato era de ZIKV, ocorrido no Rio de Janeiro-RJ (CAVALCANTI MG et al. 2017); um de Chikungunya, ocorrido em Salvador-BA e três casos eram de febre amarela, sendo um silvestre, ocorrido em São Paulo-SP (RIBEIRO et al. 2020) e dois por cepas vacinais, ocorridos em Cachoeirinha-RS (CDC, 2010; TRAIBER et al. 2011). Chama a atenção que no período da epidemia de ZIKV e com muitos casos de microcefalia no Brasil, foi encontrado somente uma publicação relacionada à transmissão pelo aleitamento materno.

Destaca-se que dentre os quatro arbovírus estudados, não foi encontrado no Brasil nenhum artigo relacionado a possível transmissão do DENV através da amamentação. As duas únicas publicações encontradas nesta revisão sistemática eram casos da Nova Caledônia, ilha localizada no Oceano Pacífico ligada a República Francesa, embora as epidemias do DENV venham ocorrendo em praticamente todas as regiões do mundo (DO NASCIMENTO et al., 2017).

Será que realmente isso reflete a realidade ou devido a epidemia nessas regiões, a via de transmissão pelo leite materno teria pouca relevância e pouco estudada em relação à importância epidemiológica da transmissão pelo vetor?

Nesta revisão sistemática não foi realizada análise a qualidade dos 11 artigos, porque não foi encontrado um instrumento de avaliação que contemple publicações contendo um ou dois relatos de casos. De modo geral, publicações de relato de caso são consideradas de baixa evidência, entretanto não menos importante quando os achados descritos não podem ser realizados com métodos duplo-cego placebo randomizado, que seria a exposição de RN ou crianças aos arbovírus através do leite materno infectado durante a amamentação. Há necessidade de um número maior de publicações para evidenciar se existe risco de transmissão por essa via. Também é difícil controlar o ambiente para minimizar os riscos de contaminação das nutrizes por algum arbovírus pelo vetor ou submetê-las a vacina de vírus vivos atenuados para observar se ocorre transmissão através da amamentação.

Entre os artigos encontrados para esta revisão sistemática, observou-se que não existe um consenso na decisão em relação à manutenção ou interrupção temporária da amamentação. Algumas publicações relataram interrupção temporária, outras não, e algumas crianças apresentaram sintomas, outras permaneceram assintomáticas mesmo com detecção de algum dos arbovírus estudados no leite materno da mãe.

Como foram publicações de relatos de caso, não houve um rigor metodológico de dados clínicos e laboratoriais para extração e comparação dos dados clínicos e laboratoriais descritos.

Com exceção dos três casos de nutrízes que receberam vacina febre amarela, todas as amostras de leite materno apresentaram RT-PCR positivo para um dos arbovírus estudados, inclusive o caso da nutríz que apresentou forma silvestre da febre amarela.

Para as três crianças relacionadas às nutrízes vacinadas para febre amarela, o RT-PCR no leite materno não foi realizado e a transmissão foi confirmada por exames positivos nas crianças através de IgM no soro e no liquor. Somente no primeiro caso publicado foi obtido RT-PCR positivo para febre amarela e estudos genômicos confirmaram que era cepa vacinal da febre amarela.

Nos 9/12 casos com leite materno RT-PCR positivo para um dos arbovírus estudados, nem todos realizaram o teste de infectividade que comprovaria a viabilidade viral, entretanto uma das crianças com exames positivos, permaneceu assintomática mesmo sem interromper a amamentação com leite materno com teste de infectividade positivo. Também a descrição da carga viral e do tempo de exposição não estava presente em todos os artigos e há necessidade de esclarecimentos do papel desses fatores na transmissão pelo leite materno.

O estudo mais robusto e que evidenciou a transmissão foi o de BLOHM et al. (2018), a criança de cinco meses de idade permaneceu assintomática mesmo mantendo amamentação com leite materno ZIKV positivo e o estudo de sequenciamento genômico completo do ZIKV isolado no leite materno e na urina da criança revelou identidade de 99%.

Há necessidade de mais estudos para esclarecer o risco de transmissão para a criança que amamenta de leite materno de mães com infecção aguda por arbovírus, entretanto estudos tipo duplo-cego, placebo randomizados, do ponto de vista ético não é possível realizar. Assim, talvez novos estudos com modelos experimentais possam ajudar a esclarecer essa lacuna. Recentemente, HUBERT et al. (2020) descreveram um estudo experimental com modelo animal de camundongos demonstrando infecção através da amamentação e demonstraram pela primeira vez que o ZIKV foi capaz de infectar e cruzar um modelo *in vitro* de epitélio intestinal humano sem alterar sua integridade de barreira, permitindo considerar o intestino como um local de entrada para o ZIKV após a exposição oral.

São necessários também novos estudos para compreensão do momento da transmissão da infecção para o binômio mãe/filho, carga viral com leite materno infectado por arbovírus e duração da exposição para verificar a capacidade de transmissão vertical por essa via e pesquisas para subsidiar mudanças na recomendação de manutenção da amamentação ou interrupção temporária durante a infecção aguda.

A condição clínica da gravidade em crianças de nutrizes que receberam a vacina febre amarela, e a confirmação de transmissão da cepa vacinal pelo leite materno reforça a recomendação do Ministério da Saúde (2017a), de interrupção temporária da amamentação por 10 dias após a aplicação dessa vacina. Recentemente, foi publicado no CDC Yellow Book 2020 a recomendação de interrupção temporária da amamentação por duas semanas (CDC, 2020).

Em relação ao ZIKV, a OMS afirmou que os benefícios da amamentação para o bebê e a mãe superam qualquer risco potencial de transmissão do vírus através do leite materno (OMS, 2019).

Limitações podem ser apontadas nesta revisão sistemática. Os estudos incluídos foram limitados a relatos de casos individuais e pequena série de casos, o que limitou a determinação do risco real de transmissão dos arbovírus através do leite materno. O pequeno número de estudos publicados que atenderam aos critérios de elegibilidade, limitaram a generalização e as conclusões do estudo. A determinação da rota específica de transmissibilidade das infecções arbovirais em áreas endêmica ou epidêmica pode dificultar a determinação de outras vias de transmissão.

Além disso, esta revisão incluiu apenas artigos publicados em inglês, espanhol ou português e excluiu resumos de conferências, isto pode ter contribuído para a perda de alguns estudos. Como em qualquer revisão sistemática, o viés de publicação também é possível, especialmente se os estudos não forem publicados devido a resultados negativos.

Após a realização da revisão sistemática, considerando-se a pouca literatura encontrada, esta pesquisadora que é responsável técnica do BLH do HUIJ/UFMT, realizou um estudo de prevalência de arbovírus no leite humano *in natura* doados, antes da pasteurização.

Sabe-se que boa parte das pessoas podem ter quadro assintomático pelos arbovírus estudados, mas neste estudo, nenhum dos arbovírus analisados por RT-PCR (dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela) foi detectado nas 324 amostras de leite humano *in natura* doado aos BLH de Cuiabá-MT, assim não foi possível realizar teste de infectividade.

Outro motivo é que eram doadoras saudáveis e no período estudado houve diminuição da incidência de dengue, Zika e Chikungunya e as doadoras, normalmente contatam o BLH em

caso de sintomas de alguma doença e perguntam se podem ordenhar, dependendo do caso, é orientada a interromper a coleta.

No período do estudo, segundo dados do Informe Epidemiológico da SES/MT, até a SE 52/2019, Cuiabá apresentou uma redução de 66,8% de casos de dengue quando comparado ao mesmo período do ano anterior (N=1.283 casos em 2018 para 456 casos em 2019). Os casos notificados de Zika também reduziram em 84,7% no ano de 2019 em relação a 2018 (N=216 em 2018 para 13 casos em 2019). Para casos registrados de Chikungunya a redução foi de 92,4% (1.880 casos em 2018 para 143 casos em 2019) (SES-MT, 2020).

Em relação à febre amarela, no período do estudo somente foram confirmados dois casos de epizootia em Cuiabá e nenhum caso de febre amarela em humanos foi notificado no estado de Mato Grosso (MS, 2019c).

Para detecção de infecções prévias para o vírus Zika, foi realizada detecção de anticorpos IgG para ZIKV em 324 amostras de leite *in natura* e todos resultados também negativos.

Na literatura não foram encontradas referências publicadas de presença de arbovírus em amostras de leite doadas aos Bancos de Leite Humano para comparação.

Nenhum estudo sorológico IgG anti-ZIKV em amostras de leite materno foi encontrado na literatura. Até o momento, este é o primeiro estudo sorológico de detecção de anticorpos IgG para ZIKV em amostras de leite *in natura* de BLH e todos os resultados foram negativos.

O estado de Mato Grosso possui somente três BLH, dois na capital Cuiabá e um no município de Rondonópolis. Somente participaram os dois BLH com sede na capital e 81,2% das doadoras participantes do estudo foram do BLH do HJUM.

As características socioeconômicas da população de doadoras dos dois BLH foram similares quanto a distribuição da faixa etária, raça/cor, estado civil, escolaridade e número de moradores no domicílio, observou-se uma associação significativa entre a variável trabalho remunerado que prevaleceu nas doadoras do BLH/HJUM ( $p=0,001$ ).

Neste estudo, 86,7% das mulheres doadoras eram adultas, mas chamou a atenção que 13,3% das doadoras eram adolescentes, inferior ao encontrado por ABREU et al. (2017) 26,0% em um BLH do Amazonas e superior ao relatado por MACHADO et al. (2017) em um BLH do Maranhão, 2,9%.

Neste estudo, prevaleceu a raça/cor não branca (76,2%), e esse achado pode ser explicado por Cuiabá apresentar uma população de 75,2% autodeclarada não branca (IBGE, 2020b). Similar aos achados por ALVES et al. (2018) em um estudo realizado no Rio de Janeiro, onde 76,5% das doadoras autodeclararam não brancas. Achados diferentes foram



citados por SANTOS et al. (2017), 40,6% referiram ser brancas onde 59,4% auto referiram não brancas.

Em relação ao estado civil, 74,4% das doadoras conviviam com o companheiro. Resultados semelhantes foram encontrados por MACHADO et al. (2017) 70,60% e MIRANDA et al. (2017) 92,9%. A doadora conviver com companheiro pode proporcionar maior apoio emocional, econômico e social, o que contribui para a prática do aleitamento e da doação de leite.

Em relação a escolaridade, 52,8% possuíam nível superior completo ou incompleto, similar aos resultados descritos por SANTOS et al. (2018) e MULLER et al. (2019), e diferente do encontrado por ISER et al. (2020), onde apenas 36,3% tinham superior ou estavam cursando. O nível de escolaridade pode influenciar positivamente na decisão e na adesão à prática de doação de leite, pois quanto maior o nível educacional melhor será o entendimento sobre esta prática. Bem como os cuidados com a saúde no período de gestação devido maior acesso a informações.

A análise das características das doadoras deste estudo, segundo a escolaridade mais elevada, ou seja, nível superior completo ou incompleto mostraram associação significativa para as variáveis: ter 20 anos de idade ou mais ( $p < 0,001$ ), ter companheiro ( $p = 0,003$ ), ter trabalho remunerado ( $p < 0,001$ ), morar em domicílio com até 4 pessoas ( $p < 0,001$ ). Essas características apontaram condições favoráveis para a doação de leite materno.

MENEZES et al. (2017) em estudo realizado no Rio de Janeiro encontraram resultados semelhantes em relação a idade acima de 20 anos (77,3%), com companheiro (78,7%), trabalho remunerado (36,7%) e residir com até quatro pessoas no domicílio.

Resultados semelhantes foram descritos por MIRANDA et al. (2017), onde 89,3% tinham uma ocupação remunerada e por ALVES et al. (2018), 71,8% das doadoras tinham renda. Isto pode ser explicado, pelo crescimento da participação da mulher no mercado de trabalho e pelo aumento do grau de instrução. Mulheres com essas características optam por gravidez na fase adulta, com estabilidade profissional, melhores condições financeiras e com o apoio da sua rede social, justificando talvez os percentuais de manutenção de aleitamento materno exclusivo e doação (SANTOS et al., 2018).

Em relação ao domicílio, 68,5% das doadoras residiam em casa com até quatro pessoas, achados similares foram citados por ALVES et al. (2018). Indiretamente, o número de pessoas, ou seja, de filhos, pode influenciar para prática de amamentação, devido a maior disponibilidade de tempo para os cuidados do bebê.

Neste estudo, o pré-natal foi realizado por 58,9% das doadoras na rede pública de saúde e observou-se uma associação significativa entre a variável “local do pré-natal” ( $p<0,001$ ), “idade gestacional” ( $p=0,003$ ) e “problemas de saúde” ( $p=0,009$ ) e os BLH.

Em relação ao BLH/HUJM, as doadoras do BLH/HG fizeram o pré-natal principalmente no serviço público (80,3%), tiveram mais parto prematuro (41,0%) e tinham mais problema de saúde (29,5%).

A análise das características das doadoras segundo a raça/cor, mostraram que as nutrízes brancas realizaram o pré-natal principalmente no serviço particular/convênio ( $p<0,001$ ) e as pardas e pretas prevaleceram no serviço público.

Neste estudo, as doadoras de escolaridade mais elevada realizaram pré-natal na rede particular/convênio em 64,3% ( $p<0,001$ ) e 80,0% tinham idade gestacional de termo ( $p=0,008$ ).

O HUJM atende 100% SUS, mas os achados refletem a estratégia de busca e coleta em doadoras procedentes fora do sistema público, isto é, a coleta externa diária, no domicílio com veículo próprio do HUJM. O BLH/HG não realiza coleta no domicílio diariamente pois dependem da disponibilidade e apoio de veículos do Corpo de Bombeiros/MT. Algumas doadoras relataram preferir doar para o BLH/HUJM devido essa coleta diária. Assim as características socioeconômicas das doadoras do BLH/HUJM não correspondem à população atendida no HUJM, mas refletem mais a estratégia de coleta, não só no município de Cuiabá, como no município de Várzea Grande, além disso, algumas doadoras são encaminhadas pelo serviço privado para o BLH/HUJM para coleta de seus filhos internados ou não.

Resultados diferentes foram encontrados por MIRANDA et al. (2017) e MACHADO et al. (2017) onde a maioria das doadoras utilizou o serviço privado para o pré-natal.

Quanto ao número de consultas de pré-natal, 88,0% realizaram 6 ou mais consultas, o que é preconizado pelo MS, resultado que corrobora a outros estudos realizados por ABREU et al. (2017) e ALVES et al. (2018). O acompanhamento da gestante durante o pré-natal tem papel fundamental na prevenção e detecção precoce de patologias maternas e fetais, contribuindo na redução de riscos à gestante e favorecendo o desenvolvimento saudável do feto (MS, 2012). As consultas de pré-natal também são importantes, pois, nesse momento, irão receber informações sobre aleitamento materno e realização de sorologias, seus resultados serão úteis para o preenchimento dos pré-requisitos para a doação de leite humano (SANTOS et al., 2018).

Neste estudo, segundo a idade gestacional, 73,1% das participantes tiveram gestação de termo, foi descrito por MACHADO et al. (2017), que 91,2% das doadoras tiveram gestações de termo. Os valores encontrados neste estudo podem ser justificados devido os dois BLH estarem vinculados a hospitais maternidade referência para partos de alto risco do estado.

Neste estudo, a distribuição quanto ao tipo de parto, 54,6% tiveram parto cesariana e 45,4% vaginal não foram significantes as diferenças entre os dois BLH, com pequeno predomínio de partos cesarianos, que pode ser decorrente da política nacional de aumento de partos vaginais. Divergentes aos resultados descritos por MIRANDA et al. (2017) cesariana=71,4% e vaginal=28,6% e MACHADO et al. (2017) cesariana=76,5% e vaginal=23,5%.

Em relação a paridade, observou-se distribuição similares de doadoras primíparas (48,8%) e múltíparas (51,2%). Achados similares foram encontrados por ABREU et al. (2017), primíparas=54,0% e múltíparas=46,0%. Achados diferentes foram relatados por MACHADO et al. (2017) primíparas=76,5% e múltíparas=23,5% e MIRANDA et al. (2017) primíparas=64,3% e múltíparas=35,7%.

Este estudo evidenciou que 82,1% das doadoras de leite não tiveram nenhuma intercorrência de saúde durante a gestação. Diferente aos achados citados por VARELA et al. (2017) onde 87,8% referiram algum problema de saúde na gestação. Dentre as que tiveram, as patologias relatadas foram: hipertensão induzida pela gravidez, infecção do trato urinário, diabete gestacional e anemia.

Não foi encontrado nenhum estudo na literatura que discutisse a prevalência das patologias na gestação de doadoras de leite humano, no entanto quando comparado as patologias observadas neste estudo com outros trabalhos sobre prevalência de intercorrências na gravidez os achados foram semelhantes, prevaleceram as infecções do trato urinário, doenças hipertensivas específicas da gestação, anemia e diabete gestacional respectivamente (VARELA et al., 2017; SAMPAIO et al., 2018).

Em relação ao estado nutricional das doadoras adolescentes, 72,0% encontravam-se eutrófica no período pré-gestacional, ao final da gravidez observou-se um aumento significativo de doadoras com baixo peso ( $p=0,012$ ) e diminuição significativa do estado nutricional eutrófico ( $p=0,003$ ).

Entre as doadoras adultas, 52,0% apresentaram estado nutricional eutrófico, no período pré-gestacional e no final da gestação observou-se uma diminuição significativa de doadoras eutróficas ( $p=0,000$ ) e aumento significativo de doadoras com baixo peso ( $p=0,000$ ) e com obesidade ( $p=0,012$ ).

O encontro de um percentual de doadoras adolescentes e adultas com baixo peso no final da gestação, poderia ter sido corrigido durante o pré-natal. O baixo peso materno na gestação tem sido associado a maiores taxas de morbimortalidade neonatal, de nascimento de

RN pequenos para idade gestacional, com infecção neonatal, com prematuridade e maiores taxas de partos cesarianos (OLIVEIRA et al., 2018).

Além disso, neste estudo também foi observado um pequeno porcentual de doadoras com sobrepeso/obesidade, no final da gravidez, o que pode indicar morbidades gestacionais como hipertensão, diabetes gestacional e poderiam ser controladas durante o pré-natal. Estas morbidades maternas podem influenciar na morbidade neonatal, aumento das taxas de admissões em UTIN, maior incidência de sobrepeso, obesidade e distúrbios metabólicos na infância e adolescência. SAMPAIO et al. (2018) descreveram que 48,2% das gestantes adolescentes e adultas, encontravam-se obesas no final da gestação.

O intervalo em dias do início da doação em relação à data do parto, foi em média 60,9 dias. O leite maduro doado pelas doadoras representou 53,4% e 32,1% eram colostro. Achados similares foram descritos por SILVA et al. (2015) maduro=55,0% e colostro=34,0%. O colostro, é o leite ideal para RN prematuros, apresenta composição nutricional adequada principalmente em relação a anticorpos (IgA, IgG, IgM) importantes para o sistema imunológico (MS, 2014).

Quanto ao uso de medicação 62,7% das doadoras informaram não fazerem uso de nenhum tipo de medicação. Superior aos resultados apontados por SANTOS et al. (2017) onde 54,8% das doadoras de um BLH do Recife referiram não utilizarem medicação no período de doação. Para a doação de leite materno, é orientado que sejam utilizadas somente medicações permitidas de acordo com o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde (MS, 2014).

Em relação ao tabaco, 96,3% das doadoras relataram não uso durante a lactação. SANTOS et al. (2018) descreveram que 100% das doadoras de um BLH na Bahia não utilizavam tabaco na lactação. Os resultados encontrados neste estudo podem estar relacionados ao grau de escolaridade, onde a maioria tinha alto grau de instrução. Não fazer uso de tabaco na lactação contribui para saúde dos lactantes e dos receptores de leite dos bancos, pois o processo de pasteurização não elimina a nicotina e demais substâncias contidas. O tabaco também pode diminuir a produção e a qualidade nutricional do leite (MS, 2014).

Em relação a acidez Dornic, 89,2% das amostras apresentaram acidez inferior a 4°D. VIEIRA et al. (2018) relataram em um estudo realizado em um BLH no BLH Acre que 44,9% das amostras de leite apresentaram acidez até 4°D.

A acidez igual ou superior a 8°D desqualifica o leite para consumo. A baixa acidez do leite está diretamente relacionada a biodisponibilidade dos nutrientes como cálcio e fósforo, imprescindíveis na mineralização óssea dos recém-nascidos prematuros de baixo peso (VIEIRA et al., 2018).

As respostas das doadoras à pergunta “Como conheceu o Banco de Leite Humano?” evidenciaram a importância da mídia (44,2%) e das campanhas nacionais de divulgação da amamentação pela rede nacional dos BLH através da imprensa e panfletos de forma regular realizados nos meses de maio e agosto. Além disso, dependendo das baixas de estoque, os BLH locais pedem apoio da mídia local para divulgação de campanhas para doação de leite materno.

A mídia gera influência no modo de vida da população, no comportamento e nos valores sociais. Desta forma, são considerados como ferramentas de promoção da saúde. No estudo de OLIVEIRA e SILVA (2020) a indicação por um familiar foi a principal ferramenta de divulgação do BLH.

A resposta para a questão “Porque decidiu doar leite materno”, ou seja, a motivação para a doação foi de natureza altruísta “ajudar àqueles que precisam” “ser solidário” (41,5%), seguido de “a grande produção ou excesso de leite” (35,8%). Outros motivos, não menos importantes foram: empatia, recebimento de assistência e orientação no BLH e ter conhecimento da importância nutricional do leite materno.

SANTOS et al. (2017) encontraram resultados diferentes, excesso de leite/evitar desperdício e retorno ao trabalho foram os principais motivos para a doação, seguidos por solidariedade e altruísmo. OLIVEIRA e SILVA (2020) relataram que as mulheres apontaram que doar leite simbolizava “compartilhar o que tem e ajudar a quem precisa”. Acredita-se que esta prática pode ser motivada pelas experiências vividas no contexto familiar, material e social. A maneira como cada mulher enxerga e reage ao ato de doar, é reflexo da sua visão de mundo, suas crenças e estilo de vida, pois suas representações sociais são determinantes na maneira como recebem as orientações e como lidarão com esta decisão (SANTOS et al., 2018).

Uma das limitações do estudo com as doadoras dos BLH foi a utilização de dados secundários de ficha de cadastro e em relação às questões qualitativas foi viés de não-respondentes, 70,7% das doadoras não responderam à questão enviada pelo aplicativo telefônico.

A seguir, serão discutidos uma série de casos suspeitos de infecção por Zika vírus encontrados no período deste estudo, 2017-19.

Foi encontrado somente uma pequena série de 16 casos de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV. O motivo provável foi a rápida diminuição da epidemia no Brasil e em Cuiabá a partir de 2017.

Neste estudo, a maioria, das gestantes (87,5%) internou no Hospital Geral, provavelmente por esta instituição possuir maior número de leitos para gestantes em relação ao HJUM.

A comparação dos dados deste estudo com a literatura não foi possível devido o pequeno número de casos. Não foi detectado nenhum caso com ZIKV IgM positivo ou RT-PCR positivo que indicasse infecção recente durante a gestação, além disso foi encontrado baixa positividade sorológica ZIKV IgG, apenas 18,7%.

Assim serão apontados paralelamente resultados encontrados na literatura referentes a gestantes com ZIKV, sem comparação, com os achados deste estudo.

Neste estudo, 62,5% das gestantes eram adultas e 37,5% eram adolescentes, com idade variando entre 17 a 35 anos, não brancas (81,2%), possuíam companheiro (56,2%) e ensino médio completo ou mais (75,0%), 50,0% exerciam atividade remunerada e eram procedentes da capital. Quanto à procedência, o resultado pode ter sido influenciado devido as duas Instituições participantes do estudo serem referências no estado para partos de alto risco e o estudo ter sido realizado na capital.

De acordo com IBGE, em 2019 as mulheres pardas de Cuiabá representavam 57,3% da população feminina (IBGE, 2020b) e 57,1% dos brasileiros dizem manter alguma união conjugal, seja, casado oficialmente ou apenas morar junto (2020b). A escolaridade das gestantes deste estudo pode ter contribuído no entendimento sobre a transmissão do ZIKV e cuidado preventivos, como na erradicação do vetor transmissor, uso de repelentes e cuidados em locais endêmicos.

Neste estudo, em relação à gestação, verificou-se que 87,5% das participantes realizaram o pré-natal completo preconizado pelo MS com seis ou mais consultas, a distribuição das gestantes quanto ao tipo de parto foi igual, 50,0% cesariana e 50,0% vaginal, sendo 68,8% das gestantes múltipara, 87,5% não tabagista e 93,80% não ingeriram bebidas alcoólicas.

SOUSA et al. (2018), descreveram 10 gestantes com ZIKV, em Cáceres-MT, com faixa etária de 18 a 36 anos de idade, 80,0% eram múltiparas, a maioria casadas, do lar, pardas, com ensino médio completo. Nenhum recém-nascido apresentou microcefalia.

NOGUEIRA et al. (2018), descreveram em São José do Rio Preto-SP, 54 gestantes que tiveram infecção pelo ZIKV na gravidez, a maioria era adulta com idade entre 23 e 34 anos, 69,0% autodeclararam brancas, 59,0% tinham ensino médio completo, 83,0% das gestantes realizaram parto cesariana, metade era múltipara, não tabagista (86,0%) e não etilista (95,0%).

DE OLIVEIRA et al. (2020) em estudo realizado em Manaus-AM, com 10 gestantes, sendo três com suspeita e sete com diagnóstico confirmado de infecção pelo ZIKV, a idade variou de 22 a 32 anos, 60,0% eram casadas, 66,0% tinham ensino médio completo e 33,3% desempenhavam alguma atividade remunerada. No Brasil a mulher ainda tem dificuldade em se estabelecer no mercado de trabalho principalmente quando grávida, mesmo com a existência

de legislações que protegem a mulher gestante.

CAMPOS et al. (2018) em um estudo realizado em Fortaleza-CE, observaram que 58,30% das gestantes realizaram entre seis e quinze consultas. A realização do pré-natal representa papel fundamental em termos de prevenção e/ou detecção precoce de patologias que podem trazer prejuízos tanto maternas como fetais.

Segundo DATASUS, em 2018 56,0% dos partos realizados no Brasil foram através de cesariana. Em Mato Grosso o índice ficou ainda maior, 62,0% dos partos ocorrem por via cirúrgica (MS, 2019e).

A recomendação da OMS é de que as taxas de cesárea fiquem entre 10% e 15% (OMS, 2015). Quando comparado os índices de cesariana do Brasil com outros países, principalmente da Europa, como Alemanha, onde há uma taxa de 30,5% de partos cirúrgicos, Reino Unido, com 27,8%, França, 19,6%, Noruega, 16,1%, Suécia, 17,4% e Dinamarca, com 19,5% de cesariana, observa-se que o Brasil ainda precisa investir nas políticas de parto natural e humanizado (OMS, 2019).

O tabagismo durante a gestação é o principal fator de risco prevenível para vários desfechos desfavoráveis, tanto para o feto quanto para a gestante. O tabagismo é responsável por 5% a 8% dos partos prematuros, 13% a 19% dos nascimentos com baixo peso e 5% a 7% da síndrome da morte súbita do lactente, podendo também causar importantes alterações no desenvolvimento do sistema nervoso fetal (DIAS-DAMÉ et al., 2019).

O consumo de álcool no período gestacional representa um grave risco à mulher, como também para a saúde do feto. As principais complicações são as anomalias faciais, restrição de crescimento, alterações de desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), alterações comportamentais e defeitos congênitos. Não existe quantidade segura para o consumo na gravidez; o feto é extremamente vulnerável, visto que o álcool atravessa livremente a barreira placentária (BAPTISTA et al., 2017).

Neste estudo, todas as gestantes referiram infecção por Zika em algum momento da gestação, 70,0% referiram no segundo e terceiro trimestre. Somente 18,7% das gestantes confirmaram através da sorologia ZIKV IgG positiva, destas, duas referiram infecção no segundo trimestre e uma no terceiro trimestre. Os principais sinais e sintomas clínicos relatados pelas gestantes foram: exantema, cefaleia, mialgia, prurido, febre, dor retro orbital. Somente em dois RN (12,5%), a sorologia ZIKV IgG foi positiva, como suas mães apresentavam ZIKV IgG positivo, possivelmente houve passagem de anticorpos maternos. Em todas as 16 gestantes, a sorologia IgM ZIKV e o RT-PCR foram negativos, indicando que não havia viremia recente, e provavelmente por isso não houve nenhum caso de microcefalia. Prevaleceram nascimentos

do sexo masculino (62,5%), 87,5% de termo, todos com peso acima de 2.500g.

BRASIL et al. (2016) realizaram um estudo de coorte com 345 gestantes, no Rio de Janeiro-RJ, divididas em dois grupos, com e sem infecção com ZIKV. No grupo com infecção por ZIKV, ocorreram 4 casos de microcefalia em 134 gestantes. A microcefalia foi observada em bebês cujas mães foram infectadas nas semanas 8, 12, 30 e 38, o que, segundo os autores ressalta o tropismo viral no SNC, pela ocorrência de microcefalia em infecção no terceiro trimestre da gestação. Os principais sintomas observados foram erupção cutânea, prurido, artralgia, conjuntivite, fadiga e mialgia.

NOGUEIRA et al. (2018) relataram 54 gestantes com exames positivos (RT-PCR ou ZIKV IgM) para ZIKV, sendo 7,0% no primeiro trimestre, 48,0% no segundo trimestre e 44,0% no terceiro trimestre gestacional. Chama a atenção o fato de não ter ocorrido nenhum caso de microcefalia, 56,0% eram do sexo masculino, 70,3% nasceram de termo, todos nasceram com peso superior a 2.500g e 66,0% apresentaram PC entre 34-36cm.

MARTINS et al. (2019) descreveram 808 gestantes do estado de São Paulo, com diagnóstico confirmado de ZIKV (RT-PCR e critério clínico-epidemiológico), 17,7% ocorreu no primeiro trimestre, 38,2% no segundo trimestre e 42,4% no terceiro trimestre gestacional. Segundo esses autores, em 15/18 casos de RN com microcefalia estavam relacionados com ZIKV e apresentaram exames positivos. Em 9/15 (60,0%) crianças que apresentaram microcefalia, as mães tiveram infecção no primeiro trimestre da gestação, 5/15 crianças (33,3%) no segundo trimestre e 1/15 crianças (6,6%) no terceiro trimestre.

Os resultados das análises realizadas neste estudo de ZIKV IgM (ELISA), do soro das mães (n=16) e de seus respectivos RN (n=16) foram todos negativos, demonstraram que as mães e os RN não estavam com a infecção pelo ZIKV no período perinatal. Chamou atenção duas puérperas e seus RN (caso 6 e 7) que ambos apresentaram sorologia IgG positivo para ZIKV, confirmando que as mães tiveram infecção pelo vírus Zika na gestação e transmitiram anticorpos para seus RN. Posteriormente, quando as crianças tinham 18 meses foi entrado em contato via telefone com as mães do caso 06 e 07 para buscar informações quanto a saúde das crianças, foi relatado pelas genitoras que seus filhos se encontravam com peso, comprimento e PC adequados para idade e não demonstravam atraso no crescimento e desenvolvimento. Apesar da infecção não ter sido recente e as crianças não terem nascidas com microcefalia, estas crianças foram encaminhadas para acompanhamento nos serviços da rede responsáveis por estes seguimentos.

Uma limitação apontada para este estudo foi que este era o objetivo inicial deste estudo, mas devido a redução dos casos de infecção pelo ZIKV, não foi possível a captação de novos



casos, sendo possível somente apresentar um estudo de série de casos. Foi acrescentado análise de estudo da presença de quatro arbovírus por RT-PCR (dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela) em amostras de leite humano doado aos BLH de Cuiabá-MT.

Outra limitação, foi o atraso no repasse dos recursos financeiros para aquisição dos insumos e material permanente, com isto perdeu-se o período de epidemia de Zika e principalmente de crianças expostas ao vírus Zika durante a gestação e sua repercussão após o nascimento. Além disso, houve necessidade da implantação em Cuiabá dos testes de RT-PCR, treinamento da equipe e padronização dos testes sorológicos para ZIKV (IgG e IgM), além de aquisição de um ultra freezer  $-80^{\circ}\text{C}$  para armazenamento e conservação das amostras até a realização dos testes.

Embora as limitações apresentadas, o ponto forte foi que este é o primeiro estudo de arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela realizado com leite humano doado aos Bancos de Leite Humano.

Outro ponto forte foi o treinamento de recursos humanos com a implantação de novas técnicas de RT-PCR para arboviroses e sorologia IgM e IgG para Zika para diagnóstico rápido na capital, sem necessidade de encaminhar amostras para outros serviços de referência e fortaleceu vínculo com laboratórios de pesquisas avançadas no campo da virologia da USP. Com a implantação do RT-PCR, a equipe treinada desde o começo da atual pandemia está realizando exames diagnóstico para COVID-19.

## 6 CONCLUSÕES

Em relação à revisão sistemática, pode-se concluir:

- Os achados da revisão sistemática sobre arbovírus em leite materno não foram suficientes para confirmar a transmissão dos arbovírus dengue, Zika e Chikungunya para justificar interrupção temporária da amamentação.
- Para o arbovírus febre amarela na forma silvestre ou vacinal, as poucas publicações evidenciaram risco de transmissão e que há necessidade de interrupção temporária da amamentação.
- Como não foi encontrado nenhuma publicação de exposição da criança ao leite materno infectado com o arbovírus vacinal atenuado da dengue, não foi possível verificar se há risco de transmissão relacionada a cepa vacinal da dengue.

Em relação às doadoras dos Bancos de Leite Humano, conclui-se que:

- Prevaleram como principais características das doadoras (N=324): adultas (86,7%), raça/cor não branca (76,2%), com companheiro (74,4%), com nível superior completo e incompleto (52,8%), com trabalho remunerado (60,2%), moravam em domicílio com até quatro pessoas (68,5%), realizaram pré-natal no serviço público (58,9%), realizaram pré-natal completo (88,0%), gestação a termo (73,1%), parto cesária (54,6%), múltiparas (51,2%) e sem problemas de saúde (82,1%).
- As características das 324 doadoras que apresentaram associação com o fato delas estarem cursando ou terem completado o ensino superior indicaram condições favoráveis à doação do leite materno: 20 ou mais anos de idade, com companheiro, com trabalho remunerado, residir com até quatro pessoas no domicílio, local de pré-natal particular/convênio e gestação a termo.
- A avaliação nutricional das doadoras indica necessidade de políticas públicas para melhorar a assistência nutricional durante o pré-natal. As doadoras adolescentes (N=39/316) e adultas (277/316) apresentaram aumento significativo de baixo peso, diminuição significativa de eutróficas. Nas adultas, houve também aumento significativo de obesidade.
- A resposta das doadoras (N=95/324) apontando a mídia como o principal meio que conheceram o Banco de Leite Humano evidenciou a importância dos meios de comunicação das campanhas realizadas nacional e localmente para a doação de leite humano.

- As motivações para o ato de doar leite humano (N=53/324) foram: natureza altruísta ou solidária, excesso de produção, empatia, recebimento de assistência e orientação no Banco de Leite Humano e ter conhecimento da importância nutricional do leite materno.
- Não se observou circulação de nenhum dos arbovírus estudados em 324 amostras de leite humano *in natura* doado aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT, através de RT-PCR para arbovírus dengue, Zika, Chikungunya e febre amarela.
- Todos os exames sorológicos de IgG para vírus Zika nas 324 amostras de leite humano *in natura* doado aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT foram negativos.

Em relação aos casos de gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika, conclui-se que:

- Os resultados dos exames de RT-PCR negativos e ZIKV IgM negativos indicaram que não havia nenhum caso de viremia recente entre os 16 casos de gestantes suspeitas de infecção pelo vírus Zika, assim como em seus respectivos recém-nascidos (N=16).
- A frequência de sorologia materna positiva para ZIKV IgG foi baixa, 18,7% e a sorologia positiva nos recém-nascidos para ZIKV IgG também foi baixa, 12,5%.
- Os dados clínicos de dois RN com ZIKV IgG positivo não mostraram nenhuma alteração no crescimento e desenvolvimento ou malformação neurológica, provavelmente esses anticorpos refletem passagem transplacentária de anticorpos maternos de infecção ocorrida antes da gestação de suas mães por ZIKV.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves JS, Oliveira MIC, Rito RVVF. Orientações sobre amamentação na atenção básica de saúde e associação com o aleitamento materno exclusivo. *Ciênc Saúde Colet*. 2018;23(4):1077-88. doi. 10.1590/1413-81232018234.10752016.

Abreu JN, Pereira YJAS, Lobato JSM, Fontoura IG, Neto MS, Santos FS. Breast milk donation: factors that contribute to this practice. *Arq Ciênc Saúde*. 2017;24(2):14-8.

Araujo LM, Ferreira ML, Nascimento OJ. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2016;74(3):253-5.

Araújo VEM, Bezerra JMT, Amâncio FF, Passos VM de A, Carneiro M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do global burden of disease study 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Supl 1):205-16. doi: 10.1590/1980-5497201700050017.

Arragain L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon JP, Huguon E, et al. Vertical transmission of dengue virus in the peripartum period and viral kinetics in newborns and breast milk: new data. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:324-31.

Baptista FH, Rocha KBB, Martinelli JL, Avó LRS, Ferreira RA, Germano CMR, et al. Prevalência e fatores associados ao consumo de álcool durante a gravidez. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. Recife. 2017;17(2):281-89. Doi:10.1590/1806-93042017000200004.

Bardin, L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70, 2011, 229 p.

Barthel A, Gourinat A-C, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):415-7. doi: 10.1093/cid/cit227.

Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13):pii=20751.

Böhm AW, Costa CS, Neves RG, Flores TR, Nunes BP. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. *Epidemiol Serv Saúde*. Brasília. 2016;25(4):725-733. doi: 10.5123/S1679-49742016000400006.

Blohm GM, Lednicky JA, Márquez M, White SK, Loeb JC, Pacheco CA, et al. Evidence for mother-to-child transmission of Zika virus through breast milk. *Clin Infect Dis*. 2018;55:1120-1. doi.org/10.1093/cid/cix968External.

Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Infecção pelo vírus Zika em gestantes no Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2321-34. doi: 10.1056/NEJMoal602412.

Calvet GA, Kara EO, Giozza SP, Bôtto-Menezes CHA, Gaillard P, Franca RFO, et al. Study on the persistence of Zika virus (ZIKV) in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2018;18:49. doi: 10.1186/s12879-018-2965-4.

Campos GS, Bandeira ACA, Rocha VFD, Dias JP, Carvalho RH, Sardi SI. First detection of Chikungunya virus in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(10):1015-17. doi: 10.1097/INF.0000000000001658.

Campos MMMS, Sousa TC, Teixeira GP, Chaves KYS, Araújo MVUM, Sousa MR. Desafios e perspectivas de mães de crianças com microcefalia pelo vírus Zika. *Rev Rene*. 2018;19:e32839. doi: 10.15253/2175-6783.20181932839.

Carvalho FR, Medeiros T, Vianna RAO, Douglass-Jaimesb G, Nunes PCG, Quintans MDS, et al. Simultaneous circulation of arboviruses and other congenital infections in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Trop*. 2019;192:49-54.

Cavalcante KRLJ, Tauil PL. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(3):617-20. doi: 10.5123/S167949742017000300018.

Cavalcanti LPG, Freitas ARR, Brasil P, Cunha RV. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to Chikungunya. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017; 112(8):583-5. doi: 10.1590/0074-02760160537.

Cavalcanti MG, Cabral-Castro MJ, Gonçalves JLS, Santana LS, Pimenta ES, Peralta JM. Zika virus shedding in human milk during lactation: an unlikely source of infection? *Int J Infect Dis*. 2017;57:70-2. doi: 10.1016/j.ijid.2017.01.042.

CDC - Centers for Disease C, Prevention. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59(5):130–32. [PubMed: 20150888].

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus. Symptoms, diagnosis and treatment. Last updated: 2017. CDC USA Website [acesso em 08 maio 2019]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/symptoms/index.html>.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. 2018. DENV replication. [acesso em 10 jul 2019]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/DENV%20Replication\\_F.pdf](https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/DENV%20Replication_F.pdf).

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press; 2019.

Chaiphongpachara T, Juijayan N, Chansukh KK. Wing geometry analysis of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae), a dengue virus vector, from multiple geographical locations of Samut Songkhram, Thailand. *J Arthropod Borne Dis*. 2018;12(4):351-60.

Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise Prinzo ZC, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: a systematic review. *PLOS Negl Trop Dis*. 2017;11(4):1-14.e0005528. doi: 10.1371/journal.pntd.0005528.

Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, LaBeau AD. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006510. doi: 10.1371/journal.pntd.0006510.

De Oliveira CS, Matos HJ, Ramos FLP, Pinto AYN, Socorro Almeida MPS, Guimarães VPR. Monitoring of pregnant women with laboratory confirmed Zika virus infection in the metropolitan region of Belém, Pará state, Brazil: preliminary data. *Rev Pan-Amaz Saúde*. 2016; 7 núm esp:209-11. doi: 10.5123/S2176-62232016000500023.

De Oliveira MMB, Silva IA. Representações sociais de doadoras sobre a doação de leite humano em um hospital universitário. *Cienc Cuid Saúde*. 2020;19:e47104. doi: 10.4025/ciencucuidsaude.v19i0.47104.

De Oliveira TG, Martins EL, Ferreira AA, Redivo EF, Da SilvaTF. Zika Vírus: conhecimentos, sentimentos e rede de apoio social de gestantes. *REUFMS*. 2020(10)1-19. doi: 10.5902/2179769239258.

Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Hanley KA, Buenemann M, et al. Patterns of a sylvatic yellow fever virus amplification in southeastern Senegal, 2010. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(6):1003–13. doi: 10.4269/ajtmh.13-0404.

Dias-Damé JL, Lindsay AC, Cesar JA. Cessação do tabagismo na gestação: estudo de base populacional. *Rev Saúde Pública*. 2019;53:3. doi:10.11606/S1518-8787.2019053000619.

Diniz LMO, Romanelli RMC, Carvalho AL, Teixeira DC, Carvalho LFA, Cury VF et al. Perinatal yellow fever: a case report. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:300-1. doi:10.1097/inf.0000000000002051.

Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:30. doi:10.1590/S1518-8787.2017051006889.

Do Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, João Bosco Siqueira JJB. Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. *Epidemiol Serv Saúde*, 2017;26(3):433-42. doi:10.5123/S1679-49742017000300002.

Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet*. 2016;387:1051. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00624-3.

Ebi KL, Neelson J. Dengue in a changing climate. *Environ Res*. 2016;151:115-23. doi:10.1016/j.envres.2016.07.026.

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Factsheet about dengue fever. [acesso em 25 maio 2019]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts/factsheet>.

El Samra GH. Climate change and human infectious diseases (Review). *Egyptian J Occup Med*. 2019;43(1):33-56. doi: 10.21608/EJOM.2019.25106.

Evans-Gilbert T. Vertically transmitted chikungunya, Zika and dengue virus infections: The pathogenesis from mother to fetus and the implications of co-infections and vaccine development. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019. in press. doi:10.1016/j.ijpam.2019.05.004.

França GV, Pedi VD, Garcia MHO, do Carmo GMI, Leal MB, Garcia LP. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018;27(2):1-12. doi:10.5123/S1679-49742018000200014.

Galán-Huerta KA, Martínez-Landeros E, Delgado-Gallegos JL, Caballero-Sosa S, Malo-García IR, Fernández-Salas I, et al. Molecular and clinical characterization of Chikungunya virus infections in Southeast Mexico. *Viruses*. 2018;10(5):248. doi: 10.3390/v10050248.

Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Evolução neurocognitiva de crianças expostas à infecção perinatal pelo vírus Chikungunya de mãe para filho: o estudo de coorte CHIMERE na Ilha da Reunião. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2996.

Goldani LZ. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(2):123-4. doi: 10.1016/j.bjid.2017.02.004.

Gossner CM, Haussig JM, Lary CBS, Aaslav KK, Schlegelhauf P, Sudre B. Increased risk of yellow fever infections among unvaccinated European travellers due to ongoing outbreak in Brazil, July 2017 to March 2018. *Euro Surveill*. 2018;23(11):18-00106. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.11.18-00106.

Hubert M, Jeannin P, Burlaud-Gaillard J, Roingard F, Gessain A, Ceccaldi P et al. Evidência de que o vírus Zika é transmitido pela amamentação para camundongos recém-nascidos A129 (Ifnar1 Knock-Out) e é capaz de infectar e atravessar uma monocamada apertada de células epiteliais intestinais humanas. *Microbiol Frontal*. 2020;11. Doi.org/10.3389/fmicb.2020.524678.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. Cidades. [acesso em 11 jul 2020a]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/cuiaba/panorama>.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. População residente. [acesso em 11 nov 2020b]. Disponível: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6408#resultado>

Iser BPM, Fernandes TM, Schuelter PO, Marin DFA. Contributing and limiting factors for human milk donation. *J Health Sci*. 2020;22(2):177-82. doi: 10.17921/2447-8938.2020v22n2p177-182.

Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(8):482-7. doi: 10.1093/trstmh/tru092.

Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* 2011;183(4):243-5. doi: 10.1503/cmaj.100619.

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1232-9.



Lima-Camara TN. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:36. doi:10.1590/S1518-8787.2016050006791.

Lopes TRR, Paiva MHS, Farias PCS, Silva Júnior JVJ. Arbovirus control: what is the (real) stone in the way? *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2019;61:e15. doi: 10.1590/s1678-9946201961015.

Machado ACL, Santos JDA, Trigueiros PQS. Perfil das doadoras de leite materno do banco de leite humano de uma maternidade federal da cidade de Salvador, Bahia. *Rev Ped SOPERJ*. 2017;2(17):18-24.

Marinho PS, Cunha AJ, Amim JJ, Prata-Barbosa A. Review of selected arboviruses during pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017;3:17:1-9. doi: 10.1186/s40748-017-0054-0.

Martins RS, Fróes MH, Saad LDC, Ignácio SM, Prado WDA, Figueiredo EM, et al. The role of pregnant women with rash in the Zika virus sentinel surveillance. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;(52):e-20180351. doi: 10.1590/0037-8682-0351-2018.

Meneses JDA, Ishigami AC, de Mello LM, de Albuquerque LL, de Brito CAA, Cordeiro MT, et al. Lessons learned at the epicenter of Brazil's congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1302-8. doi: 10.1093/cid/cix166.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Vacinação: recomendações da vacinação contra febre amarela, após a declaração da Organização Mundial da Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. [acesso em 03 nov 2020]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/leiamaisoministerio/427secretariasvs/vigilanciadeaaz/febreamarela/11febreamarela/10771vacinacaofebreamarel>.

Ministério da Saúde (BR). Recomendação da Vacina Febre Amarela VFA (atenuada) em mulheres que estão amamentando. Nota Técnica N°05/2010/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde: relatório de situação de Mato Grosso/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 5. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011a.

Ministério da Saúde (BR). Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Brasília: Ministério da Saúde; 2011b. Série G. Estatística e Informação em Saúde. [acesso em 25 set 2020]. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_coleta\\_analise\\_dados\\_antropometricos.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf)>.

Ministério da Saúde (BR). Atenção ao pré-natal de baixo risco. Série A. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Básica, nº 32. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. [acesso em 10 set 2020]. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_prenatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf)>.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância epidemiológica da febre amarela e a importância do monitoramento no período sazonal, Brasil, 2014-2015. Boletim Epidemiológico. 2015b;46(23):1-8.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

Ministério da Saúde (BR). Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Nota Informativa no. 94 de 2017/CGPNI/ DEVIT/ SVS/ MST. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017a.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. v. 2. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017b.

Ministério da Saúde (BR). Superintendência de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika. Boletim Epidemiológico. 2017c;29(48):1-13.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Chikungunya: manejo clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2017d.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Boletim Epidemiológico. 2018a;2(49):1-14.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2018b.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 52 de 2017. Boletim Epidemiológico. 2018c;6(49):1-8.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doação de leite: o que é, aleitamento materno, importância, como doar. 2019a. [acesso em 10 jun 2020]. <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-leite-2019>.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika. Brasil. Boletim Epidemiológico. 2019b;50(4):1-18.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, Chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA). Brasil. Boletim Epidemiológico. 2019c;13(50):1-19.

Ministério da Saúde (BR). Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela. Brasil-2018/2019. Brasil. Informe no. 03;2018/2019d:1-8. [acesso em 28 set 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/informe-FA-n.3-21jan19.pdf>.

Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Informações de Nascidos Vivos do Brasil: banco de dados [Internet]. 2019e [acesso em 12 nov 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Leite materno: índices de amamentação crescem no Brasil. 2020a. [acesso em 10 jan 2021]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-leite-2019>.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, Chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52. Boletim Epidemiológico. 2020b;51(2):1-16.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, Chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 32. Boletim Epidemiológico. 2020c;34(51):10-38.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, Chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 19. Boletim Epidemiológico. 2020d;20(51):12-18.

Miranda JOA, Serafim TC, Araújo RMA, Fonseca RMS, Pereira PF. Doação de leite humano: investigação de fatores sociodemográficos e comportamentais de mulheres doadoras. R Assoc Bras Nutr [internet]. 30° de julho de 2017 [citado 28° de outubro de 2020];8(1):10-17. Disponível em: <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/riew/475>.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. J Clin Virol. 2015;64:160-73. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.030.

Muller KTC, Souza JMF, Cardoso JMF, Palhares DB. Conhecimento e adesão à doação de leite humano de parturientes de um hospital público. Interações (Campo Grande). 2019;20(1):315-26. doi: 10.20435/inter.v0i0.1588.

Nogueira ML, Nery Júnior NRR, Estofolete CF, Bernardes TCF, Guimaraes GF, Zini N, et al. Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in São José do Rio Preto, Brazil. Clin Microbiol Infect. 2018;24(6):646-52. Doi:10.1016/j.cmi.2017.11.004.

Núñez RM, Zapata JA, García-Perdomo HA, Gomez DA, Velasco MAS. Perinatal Dengue: Dengue perinatal: Reporte de caso. Rev Chil Pediatr. 2017;88(6):765-770. doi:10.4067/S0370-41062017000600765.

Oliveira ACM, Pereira LA, Ferreira RC, Clement APG. Estado nutricional materno e sua associação com o peso ao nascer em gestações de alto risco. Cienc Saúde Coletiva. 2018; 23(7):2373-82. doi: 10.1590/1413-81232018237.12042016.

Oliveira FVB, Veras LBS, Lima MA. Zika virus: characteristic of the disease and diagnostic methods. FACEMA. 2017;3(4):754-9.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Declaração da OMS sobre taxas de cesáreas [documento na Internet]. Genebra: OMS; 2015 [acessado 2020 nov 12]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO\\_RHR\\_15.02\\_por.pdf?sequence=3](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_por.pdf?sequence=3).

Organização Mundial da Saúde (OMS). 2019. Recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience. [acesso em 31 jul 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/intrapartum-care-guidelines/en/>.

Paiva CF. A infeção pelo vírus dengue em Portugal e no mundo [tese]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2018.

Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, Chikungunya and dengue: the causes and threats of new and reemerging arboviral diseases. *BMJ Glob Health*. 2017;3:e000530. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000530.

Passi D, Sharma S, Dutta SR, Ahmed M. Zika virus diseases - The new face of an ancient enemy as global public health emergency (2016): brief review and recent updates. *Int J Prev Med*. 2017;8:6.

Patel P, Abd El Wahed A, Faye O, Prüger P, Kaiser M, Thaloengsok S, et al. A field deployable reverse transcription recombinase polymerase amplification assay for rapid detection of the Chikungunya virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004953.

Plourde AR, Bloch EM. A literature review of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1185-92. doi: 10.3201/eid2207.151990.

Quitadamo PA, Palumbo G, Cianti L, Napolitano ML, Coviello C, Lurdo P, et al. Might the mothers of premature babies feed Them and devote some milk to the milk bank? *Int J Pediatr*. 2018;3628952. doi:10.1155/2018/3628952.

Regla-Nava JA, Viramontes KM, Vozdolska T, Huynh A-T, Villani T, Gardner G, et al. Detection of Zika virus in mouse mammary gland and breast milk. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(2):e0007080. Doi: 10.1371/journal.pntd.0007080.

Ribeiro AF, Brasil LMCR, Prada RM, Nogueira JS, Maeda AY, Sztajnbok J. Detection of wild-type yellow fever virus in breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(1):68-9. doi:10.1097/INF.0000000000002496.

Rigour V, Lopera I, Cata F, Benoit G, Jacquemet B, Lapillonne A. Role of daily milk volume and period of lactation in nutrient content of human milk: Results from a prospective study. *Nutrients*. 2020;12(2):421. doi:10.3390/nu12020421.

Salvador FS, Fujita DM. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: new possibilities. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14(1):49-51. doi: 10.1016/j.tmaid.2015.10.004.

Sampaio AFS, Rocha MJF, Leal EAS. High-risk pregnancy: clinical-epidemiological profile of pregnant women attended at the prenatal service of the public maternity hospital of Rio Branco, Acre. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2018;18(3):559-66. doi: 10.1590/1806-93042018000300007.

Santos JAB, Serva VMSBD, Caminha MFC. Motivos de doação de leite humano de acordo com diferentes rendimentos per capita. *Rev Bras Saúde Mater Infant* [online]. 2017;17(2):307-15. doi: 10.1590/1806-93042017000200006.

Santos YC, Gaspar JD, Duarte GB, Miranda FP. Caracterização do perfil de doadoras do Banco de Leite Humano da maternidade escola de Salvador/BA. *Enfermagem Brasil*. 2018;17(6):576-84. doi: 10.33233/eb.v17i6.1250.

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Boletim Epidemiológico da Dengue, Chikungunya e Zika no estado de Mato Grosso. Nº 44 - S.E 52/2015 [acesso em 23 jul de 2019]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/suvsa/arquivos/526/boletins-epidemiologicos>.

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Boletim Epidemiológico. Dengue, febre Chikungunya e febre pelo vírus Zika. Nº 01 - S.E. 02/2016 [acesso em 23 jul de 2019]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/suvsa/arquivos/526/boletins-epidemiologicos>.

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Dengue, febre Chikungunya e febre pelo vírus Zika. Boletim Epidemiológico do Estado de Mato Grosso. Nº 45 – S.E. 52/2017a [acesso em 23 maio 2019]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/suvsa/arquivos/526/boletins-epidemiologicos>.

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Monitoramento dos casos com alterações relacionadas ao Zika vírus e outras etiologias infecciosas em Mato Grosso. Boletim Epidemiológico do Estado de Mato Grosso. Nº 09 – S.E. 39/2017b [acesso em 23 jul 2019]. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/suvsa/arquivos/526/boletins-epidemiologicos>.

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Informe Epidemiológico da Dengue, Chikungunya e Zika no Estado de Mato Grosso. Nº 23 - S.E. 29/2019. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/suvsa/arquivos/526/boletins-epidemiologicos>. [acesso em 9 out 2019].

Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT). Secretaria Adjunta de Atenção e Vigilância em Saúde Superintendência de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico N° 27 SE 42 e 43/2020.

Silva ES, Jesus LE, Santos EB, Castro NA, Fonseca LB. Doação de leite materno ao banco de leite humano: conhecendo a doadora. *Demetra*. 2015;10(4):879-89. doi: 10.12957/demetra.2015.16464.

Silva NM, Teixeira RAG, Cardoso CG, Siqueira JB, Coelho GE, Oliveira ESF. Chikungunya surveillance in Brazil: challenges in the context of public health. *Epidemiol Serv Saude*. 2018;27(3):e2017127. doi: 10.5123/S1679-49742018000300003.

Silva DIS, Barbosa ALO, Santana AL, Santos RVC, Souza VCG, Farias JVC, et al. The importance of breastfeeding in the immunity of the newborn. *RSD [Internet]*. 2020;9(7):e664974629. doi: 10.33448/rsd-v9i7.4629.

Sotelo JR, Sotelo AB, Sotelo FJB, Doi AM, Pinho JRR, Oliveira RC, et al. Persistence of Zika virus in breast milk after infection in late stage of pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):854-6. doi: 10.3201/eid2305.161538.

Sousa CA, Mendes DCO, Mufato LF, Queirós OS. Zika vírus: conhecimentos, percepções, e práticas de cuidados de gestantes infectadas. *Rev Gaúcha Enferm*. 2018;39:e20180025. doi: 10.1590/1983-1447.2018.20180025.

Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, Ling Moi M, Ikeda M, Kotaki A, et al. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urine. *J Travel Med*. 2016;23(1):tav011. doi: 10.1093/jtm/tav011.

Torres JR, Falleiros-Arlant LH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Castillo JB. Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis*. 2016;51:85-8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.09.009.

Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VRF, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr*. 2011;87(3):269-72.

Van Der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, et al. Description of 13 infants born during october 2015–january 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1343-48. doi: 10.15585/mmwr.mm6547e2external icon.

Varela PLR, Oliveira RR, Melo EC, Mathias TAF. Pregnancy complications in Brazilian puerperal women treated in the public and private health systems. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2017;25:e2949. doi: 10.1590/1518-8345.2156.2949.

Vega FLR, Bezerra JMT, Said RFC, Gama Neto AN, Cotrim EC, Mendez D. Emergence of Chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;52:1-9. doi: 10.1590/0037-8682-0347-2018.

Vieira DO, Ritter CG, Imada KS, Martins FA. Perfil calórico e higienicossanitário do leite pasteurizado pelo Banco de Leite Humano do estado do Acre. *Hig Aliment*. 2018;20(32):278-9.

Wagner D, With K, Huzly D, Hufert F, Weidmann M, Breisinger S, et al. Nosocomial acquisition of dengue. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(10):1872-3. doi: 10.3201/eid1010.031037.

Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis*. 2017;58:69-76. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.006.

Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:e101-06. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30518-7.

World Health Organization - WHO. (2017). Dengue and severe dengue. [acesso em 23 set 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>.

World Health Organization – WHO. (2019). Infant feeding in areas of Zika virus transmission. Geneva: WHO. [acesso em 17 jul 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/elena/titles/zika\\_breastfeeding/en/](https://www.who.int/elena/titles/zika_breastfeeding/en/).

Xavier DR, Magalhães MAFM, Gracie R, Reis IC, Matos VP, Barcellos C. Difusão espaço-tempo do dengue no Município do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2000-2013. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2):9-13. doi: 10.1590/0102-311X00186615.



## ANEXOS

### Anexo 1 – Informações dos cadastros das doadoras dos Bancos de Leite Humano.

1.Registro Número: _____
2.Local coleta: ( ) HUIJM ( ) HG
3.Data de Nascimento Mãe: ____/____/____
4.Raça/Cor referida: branca ( ) preta ( ) parda ( ) amarela ( ) indígena ( )
5.Escolaridade: ( ) fundamental incompleto ( ) fundamental incompleto ( ) ensino médio completo ( ) ensino médio ( ) superior completo ( ) superior incompleto
6.Estado civil: ( ) solteiro ( ) casada ( ) viúva ( ) separada/divorciada ( ) união estável ( ) ignorado
7. Nº pessoas no domicílio da doadora: _____
8.Bairro: _____ 9.Cidade: _____ 10.Estado: _____
11.Ocupação: _____
12.Pré-natal: ( ) sim ( ) não
13.Local pré-natal: ( ) na rede pública ( ) convênio ( ) particular ( ) não realizado
14.Número de consultas de pré-natal: <6 e ≥6;
15.Idade Gestacional do parto (semanas): pré-termo <37, termo 37-<42 e pós-termo ≥42;
16.Número de gestação: _____
17.Número de paridades _____
18.Tipo de parto: ( ) vaginal ( ) cesárea
19.Data do parto: ____/____/____
20.Peso pré-gestacional: _____ kg
21.Peso final da gestação: _____ kg
22.Estatura: ____, __ cm
23.Intercorrência na gestação: ( ) sim ( ) não
24.Qual intercorrência: _____
25.Tabagismo: ( ) sim ( ) não
26.Uso de medicação: ( ) sim ( ) não
27.Tipo de leite doado: ( ) colostro ( ) transição ( ) maduro
28.Data da ordenha: ____/____/____
29.Acidez graus Dornic _____
30.Como conheceu o Banco de Leite Humano;
31.Porque decidiu doar leite materno;

**Anexo 2 – Protocolo de investigação de casos suspeitos de infecção pelo vírus Zika.**

1 Identificação do Serviço de Saúde: \_\_\_\_\_ 2 Prontuário: \_\_\_\_\_

3 Nome da Participante: \_\_\_\_\_

**DADOS MATERNO**

4 Qual é seu estado civil hoje? <sup>1</sup>[ ] Solteira <sup>2</sup>[ ] Casada <sup>3</sup>[ ] Viúva <sup>4</sup>[ ] Separada/Divorcia  
<sup>5</sup>[ ] União estável <sup>6</sup>[ ] Ignorado

5 Quantas pessoas moram na sua casa: \_\_\_\_\_

6 Somando a renda de todas as pessoas que moram e trabalham na sua casa, qual é o valor mensal? \_\_\_\_\_ reais.

7 A senhora morou em outro endereço a não ser o atual durante a gestação? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

8.1 Se sim: Qual Município: \_\_\_\_\_ 8.2 Estado: \_\_\_\_\_

9 Viajou durante a gestação? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

9.1 Se sim: Data da Ida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 9.2 Data da Volta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

9.3 Município: \_\_\_\_\_ 9.4 Estado: \_\_\_\_\_ 9.5 País: \_\_\_\_\_

**HISTÓRICO OBSTÉTRICO**

10 Você teve manchas vermelhas no corpo durante a gestação? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

10.1 Se sim, foi: <sup>1</sup>[ ] no 1º Trimestre da gestação <sup>2</sup>[ ] no 2º Trimestre <sup>3</sup>[ ] no 3º Trimestre

10.2 Durou por quantos dias? \_\_\_\_\_

10.3 Iniciou aonde? <sup>1</sup>[ ] Cabeça/pescoço <sup>2</sup>[ ] Tronco <sup>3</sup>[ ] Braços <sup>4</sup>[ ] Pernas <sup>5</sup>[ ] todo corpo

11 Teve algum dos seguintes sinais e sintomas na gestação?

11.1 [ ] Febre - se sim, qual temperatura? \_\_\_\_\_

11.2 [ ] Prurido (coceira) 11.8 [ ] Tosse

11.3 [ ] Coriza (secreção nasal) 11.9 [ ] Cefaleia (Dor cabeça)

11.4 [ ] Mialgia (dor nos músculos) 11.10 [ ] Edema nas articulações (inchaço)

11.5 [ ] Hiperemia conjuntival 11.11 [ ] Vômitos

11.6 [ ] Dor retroorbital (olhos) 11.12 [ ] Diarreia

11.7 [ ] Artralgia (dor nas Juntas)

12 [ ] Teve outros sintomas? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

12.1 Se sim qual (ais)? \_\_\_\_\_

12.2 Teve atendimento médico? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

12.3 Se sim, qual hipótese diagnóstica? \_\_\_\_\_

12.4 Tomou remédio? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não

12.5 Se sim, qual (is)? \_\_\_\_\_

13 A senhora teve alguma das doenças abaixo durante a gestação?

1[ ] Dengue	[ ] 1º trimestre	[ ] 2º trimestre	[ ] 3º trimestre
2[ ] Chikungunya	[ ] 1º trimestre	[ ] 2º trimestre	[ ] 3º trimestre
3[ ] Zika vírus	[ ] 1º trimestre	[ ] 2º trimestre	[ ] 3º trimestre

14 Você realizou exames específicos para Zika, Dengue, Chikungunya e F Amarela durante a gestação? <sup>1</sup>[ ] Sim <sup>2</sup>[ ] Não <sup>99</sup>[ ] Ignorado

14.1 Se sim, qual?

Exames/ Vírus	Realizado	Data	Resultados
1.1 Zika	<sup>1</sup> ( ) Sim <sup>2</sup> ( ) Não	___/___/___	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente

## Anexo 3 – Aprovação do CEP HUJM.



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Emergência de Zika vírus (ZIKV) em Mato Grosso

**Pesquisador:** OLGA AKIKO TAKANO

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 57285116.2.0000.5541

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Júlio Muller-MT

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio  
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso - FAPEMAT

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.047.130

**Apresentação do Projeto:**

A emenda propõe as seguintes alterações no projeto:

2) Investigar a presença do vírus Zika em um grupo de 100 parturientes de Cuiabá-MT, em amostras de sangue da mãe-filho e em amostras de colostro materno e seus efeitos (aspectos clínicos) nesses recém-nascidos;

acrescentado

2) Investigar a presença do vírus Zika em um grupo de 100 parturientes de Cuiabá-MT, em amostras de sangue da mãe-filho e em amostras de colostro materno e seus efeitos (aspectos clínicos) nesses recém-nascidos; e, estudar a presença de arbovírus (dengue, Zika, Chikungunya e Febre amarela) os leites doados aos Bancos de Leite Humano do HUJM e Hospital Geral;

3) Solicitar a inclusão de três novos membros na equipe: Izabel Nazira Nadaf, Cleiton Ribeiro Lélis e Débora da Cunha Ormond Rosa;

4) Solicitar a prorrogação de dois anos para realização da pesquisa (até 2020). A proposta inicialmente era de 2016 a 2018. Devido atraso de recebimento de verba da primeira parcela e ainda não recebemos até a presente data, a segunda parcela de R\$ 100.000.00. Informa que o prazo da pesquisa foi prorrogado extra ofício pela Fapemat até 01/07/2019.

**Objetivo da Pesquisa:**

No objetivo geral, item 2, foi acrescido estudo de arbovírus em leites de Banco de Leite Humano

**Endereço:** Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

**Bairro:** Alvorada

**UF:** MT

**Telefone:** (65)3815-7254

**Município:** CUIABA

**CEP:** 78.048-902

**E-mail:** cephujm@cpd.ufmt.br

## Anexo 3 – Aprovação do CEP HUJM.

continuação



Continuação do Parecer: 3.047.130

3) Analisar a repercussão no crescimento e desenvolvimento no primeiro ano de vida, de crianças nascidas em gestantes com diagnóstico confirmado de Zika vírus durante o pré-natal.

Para:

2) Investigar a presença do vírus Zika em um grupo de 100 parturientes de Cuiabá-MT, em amostras de sangue da mãe-filho e em amostras de colostro materno e seus efeitos (aspectos clínicos) nesses recém-nascidos; e, estudar a presença de arbovírus (dengue, Zika, Chikungunya e Febre amarela) nos leites doados aos Bancos de Leite Humano do HUJM e Hospital Geral.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Sem alterações.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O método será o mesmo de PCR em tempo real, com recursos Fapemat do projeto aprovado e que foi prorrogado extra ofício devido atraso de pagamento de segunda parcela (vide termo aditivo assinado, apensado na Plataforma Brasil).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentou:

- Carta ao CEP comunicando as alterações de que trata a emenda;
- Primeiro Termo Aditivo ao Termo de Concessão e Aceitação de Auxílio à Projeto de Pesquisa - Edital Induzido Nº 007/2016/FAPEMAT - AEDES AEGYPTI, Processo Nº 539845/2016;
- Autorização dos Serviços de Banco de Leite Materno do Hospital Geral e HUJM para realizar exames de PCR tempo real em 200 alíquotas de leite materno doado e previamente coletadas para realizar RT-PCR para arbovírus (Zika, Dengue, Chikungunya e febre amarela)

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Ciente da Emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda de pesquisa na forma proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_124585	21/11/2018		Aceito

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

Bairro: Alvorada

CEP: 78.048-902

UF: MT

Município: CUIABA

Telefone: (65)3615-7254

E-mail: cephujm@cpd.ufmt.br

continua

## Anexo 3 - Aprovação do CEP HUJM.

continuação



Continuação do Parecer: 3.047.130

Básicas do Projeto	_E2.pdf	00:37:07		Aceito
Outros	carta_emenda2_Zika.pdf	21/11/2018 00:36:22	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Outros	Aditivo_Zika_12set18_01julho19.pdf	21/11/2018 00:20:52	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Outros	autorizacao_BLH_Hosp_Geral.pdf	21/11/2018 00:18:19	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Outros	autorizacao_BLH_HUJM.pdf	21/11/2018 00:17:43	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CD.pdf	01/03/2018 17:07:03	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjZIKAdetalhadoCEP01mar18.docx	01/03/2018 17:06:50	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_parturientes_RN_corrigido.docx	21/12/2016 01:04:04	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso_controle_corrigido.docx	21/12/2016 01:03:55	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração do Patrocinador	Fapemat_comunicacao_CD.pdf	25/10/2016 02:02:56	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_Lab_Investigacao_Medicina_USP.pdf	25/10/2016 02:00:15	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_Lab_Biol_Molecular_HGU.pdf	25/10/2016 02:00:01	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_autorizacao_ICB_USP.pdf	25/10/2016 01:59:49	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicaoExecutoraASSINA DO.pdf	24/06/2016 01:42:32	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_Proj_Zika.pdf	24/06/2016 01:35:19	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/06/2016 02:53:23	OLGA AKIKO TAKANO	Aceito

## Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
 Bairro: Alvorada CEP: 78.048-902  
 UF: MT Município: CUIABA  
 Telefone: (65)3815-7254 E-mail: cepujm@cpd.ufmt.br

*continua***Anexo 3 - Aprovação do CEP HUJM.***continuação*

Continuação do Parecer: 3.047.130

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CUIABA, 29 de Novembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**MARCO ANDREY PEPATO**  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
Bairro: Alvorada CEP: 78.048-902  
UF: MT Município: CUIABA  
Telefone: (65)3615-7254 E-mail: cephujm@cpd.ufmt.br

#### Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as Doadoras.

##### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: EMERGÊNCIA DE ZIKA VÍRUS (ZIKV) EM MATO GROSSO (para autorização das doadoras de leite humano aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT)

Coordenadora da Pesquisa: Dra. Olga Akiko Takano – UFMT

Equipe: Marli Eliane Uecker, Flávia A. Ramos, Maria Isabel V Nadaf, Inês Stranieri, Natasha Kilsy Rocha Belem, Danielle Bruna Leal de Oliveira Durigon, Patricia Palmeira.

Prezada Senhora, estamos convidando-a para participar de uma pesquisa que vai estudar o vírus Zika em Mato Grosso. As pesquisas indicam que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez pode ser responsável pela causa da microcefalia. A microcefalia é um problema de saúde em que a cabeça da criança é menor do que a de outras da mesma idade e sexo. Quando o tamanho da cabeça do seu bebê é menor do que esperado isso indica que o cérebro dele não cresceu o suficiente durante a gravidez.

**OBJETIVO:** Este estudo pretende realizar exames para verificar a presença do vírus Zika, em amostras de leite humano aos Bancos de leite de Cuiabá-MT.

Serão utilizados 04 ml do seu leite doado ao banco de Leite no momento da pasteurização. A senhora também vai precisar responder um questionário com perguntas sobre essa gravidez, parto e lactação. Será enviado também uma pergunta pelo WhatsApp, por onde a senhora também irá encaminhar a resposta. A participação nesta pesquisa será de forma voluntária. Ao participar da pesquisa, a senhora estará ajudando a esclarecer a possível circulação do vírus Zika no leite materno que pode causar microcefalia e tem garantido os seguintes direitos:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento;
3. Da segurança que a senhora não será identificada de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
5. De saber os resultados dos exames realizados com as amostras de leite.

Solicitamos autorização para a utilização das informações dessa pesquisa em publicações científicas sem que seu nome apareça. Se a senhora concordar em participar desse estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_

RG \_\_\_\_\_, residente à Rua \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_,

tendo recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

Assinatura do participante \_\_\_\_\_

Autorização do responsável por menores de 18 anos:

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável \_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistador: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida ou de maior esclarecimento sobre a pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller, localizado na Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n. Bairro: Alvorada. CEP: 78.048-902. Telefone: 65-3615-7254. Cuiabá, MT.

## Anexo 5 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para as Doadoras.

### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: EMERGÊNCIA DE ZIKA VÍRUS (ZIKV) EM MATO GROSSO (para autorização das doadoras de leite humano aos Bancos de Leite Humano de Cuiabá-MT)

Coordenadora da Pesquisa: Dra. Olga Akiko Takano – UFMT

Equipe: Marli Eliane Uecker, Flávia A. Ramos, Maria Isabel V Nadaf, Inês Stranieri, Natasha Kilsy Rocha Belem, Danielle Bruna Leal de Oliveira Durigon, Patricia Palmeira.

Prezada Senhora, estamos convidando-a para participar de uma pesquisa que vai estudar o vírus Zika em Mato Grosso. As pesquisas indicam que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez pode ser responsável pela causa da microcefalia. A microcefalia é um problema de saúde em que a cabeça da criança é menor do que a de outras da mesma idade e sexo. Quando o tamanho da cabeça do seu bebê é menor do que esperado isso indica que o cérebro dele não cresceu o suficiente durante a gravidez.

**OBJETIVO:** Este estudo pretende realizar exames para verificar a presença do vírus Zika, em amostras de leite humano aos Bancos de leite de Cuiabá-MT.

Serão utilizados 04 ml do seu leite doado ao banco de Leite no momento da pasteurização. A senhora também vai precisar responder um questionário com perguntas sobre essa gravidez, parto e lactação. Será enviado também uma pergunta pelo WhatsApp, por onde a senhora também irá encaminhar a resposta. A participação nesta pesquisa será de forma voluntária. Ao participar da pesquisa, a senhora estará ajudando a esclarecer a possível circulação do vírus Zika no leite materno que pode causar microcefalia e tem garantido os seguintes direitos:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento;
3. Da segurança que a senhora não será identificada de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
5. De saber os resultados dos exames realizados com as amostras de leite.

Solicitamos autorização para a utilização das informações dessa pesquisa em publicações científicas sem que seu nome apareça.

O seu responsável autorizou a sua participação e se você também concordar, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, e outro do pesquisador responsável.

Você poderá sair do estudo quando quiser, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa poderá contatar a pesquisadora Flávia no telefone (65) 99248-1580.

Você não terá nenhuma despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Cuiabá, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2018

Eu, \_\_\_\_\_ (participante),  
RG \_\_\_\_\_, tendo recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

Eu, \_\_\_\_\_  
(responsável do participante), RG \_\_\_\_\_, tendo recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

*continua*



*continuação***Anexo 5** – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para as Doadoras.**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Assinatura do pesquisador\_\_\_\_\_

Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller, localizado na Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n. Bairro: Alvorada. CEP: 78.048-902. Telefone: 65-3615-7254. Município: Cuiabá, MT. O horário de funcionamento é das 8-12h e das 13-17h. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

**Anexo 6** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as Gestantes.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Nome da Pesquisa: EMERGÊNCIA DE ZIKA VÍRUS (ZIKV) EM MATO GROSSO (para autorização das parturientes/recém-nascido)**

Coordenadora da Pesquisa: Dra. Olga Akiko Takano – UFMT

Equipe: Marli Eliane Uecker, Flávia A. Ramos, Maria Isabel V Nadaf, Inês Stranieri, Natasha Kilsy Rocha Belem, Danielle Bruna Leal de Oliveira Durigon, Patricia Palmeira.

Prezada Senhora, estamos convidando-a para participar de uma pesquisa que vai estudar o vírus Zika em Mato Grosso. As pesquisas indicam que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez pode ser responsável pela causa da microcefalia. A microcefalia é um problema de saúde em que a cabeça da criança é menor do que a de outras da mesma idade e sexo. Quando o tamanho da cabeça do seu bebê é menor do que esperado isso indica que o cérebro dele não cresceu o suficiente durante a gravidez.

**OBJETIVO:** Este estudo pretende realizar exames para diagnóstico de Zika na senhora (sangue, saliva, urina e leite do peito) e no seu bebê (sangue, urina e saliva). Líquor caso tenha sido coletado também será utilizado para exames.

Vai ser necessário coletar o sangue de sua veia para fazer o exame do vírus Zika e outros vírus transmitidos pelo mosquito. Esses exames serão feitos usando agulha e tubo de coleta descartáveis. Serão coletados 05 ml (que corresponde a uma colher de sobremesa) de sangue. Esse procedimento pode causar um leve desconforto, como dor no local da punção, e, raramente, pode levar ao aparecimento de uma mancha roxa ao redor da picada (hematoma). Será coletado também 03ml de sangue do seu bebê. Além disso, se a senhora permitir, coletaremos aproximadamente 04 ml de leite do peito para realizar esses mesmos exames para saber se o vírus Zika está presente no leite materno.

A senhora também vai precisar responder um questionário com perguntas sobre essa gravidez, medicamentos que usou durante esse período, as condições em que a senhora vive, e se teve exantema (manchas vermelhas) no corpo, ou outros problemas de saúde. A participação nesta pesquisa será de forma voluntária.

Salientamos que todos os exames que serão realizados na senhora e em seu bebê fazem parte da rotina de atenção a crianças com suspeita de infecção pelo vírus Zika ou que apresentaram microcefalia do Ministério da Saúde.

Ao participar da pesquisa, a senhora estará ajudando a esclarecer a causa da infecção pelo vírus Zika que pode causar microcefalia e tem garantido os seguintes direitos:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, e isso não vai implicar em prejuízo de qualquer natureza para sua pessoa ou para o bebê.
3. Da segurança que a senhora e seu bebê não serão identificados de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
5. De saber os resultados dos exames feitos nas amostras da senhora, e nas do seu bebê. Os resultados desses exames serão entregues pessoalmente e não serão passados para outras pessoas. Caso o exame indique que a senhora já teve Zika ou outra infecção viral, um dos

*continua*

*continuação***Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as Gestantes****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

membros da equipe de pesquisadores fornecerá orientações sobre os resultados dos exames e as formas de prevenir uma nova infecção.

6. De ter garantido que caso a senhora ou o seu bebê seja (sejam) diagnosticada (os) com outras doenças ou agravos no momento da pesquisa, a senhora e seu bebê será (ão) encaminhada (os) para os serviços especializados.

**Os benefícios** serão diretos para o seu bebê caso for confirmado a infecção pelo vírus Zika que será acompanhado no ambulatório, terá seu crescimento e desenvolvimento avaliado por um médico pediatra da equipe que orientará a conduta e tratamento necessário. E se houver a necessidade de especialistas será encaminhado.

Solicitamos autorização para a utilização das informações dessas pesquisas em publicações científicas sem que seu nome apareça.

Se a senhora concordar em participar desse estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Eu, \_\_\_\_\_

RG \_\_\_\_\_, residente à Rua \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_ tem

do recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

**Assinatura do participante** \_\_\_\_\_

**Autorização do responsável por menores de 18 anos:**

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável \_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistador: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida ou de maior esclarecimento sobre a pesquisa, entrar em contato com a coordenadora da pesquisa (65) 99997-8628, Dra. Olga Akiko Takano. Ou também em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller, localizado na Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n. Bairro: Alvorada. CEP: 78.048-902. Telefone: 65-3615-7254. Cuiabá, MT. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos (cephujm@cpd.ufmt.br).

Anexo 7 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para as Gestantes.

### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Nome da Pesquisa: EMERGÊNCIA DE ZIKA VÍRUS (ZIKV) EM MATO GROSSO (para autorização das parturientes/recém-nascido)**

Coordenadora da Pesquisa: Dra. Olga Akiko Takano – UFMT

Equipe: Marli Eliane Uecker, Flávia A. Ramos, Maria Isabel V Nadaf, Inês Stranieri, Natasha Kilsy Rocha Belem, Danielle Bruna Leal de Oliveira Durigon, Patricia Palmeira.

Prezada Senhora, estamos convidando-a para participar de uma pesquisa que vai estudar o vírus Zika em Mato Grosso. As pesquisas indicam que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez pode ser responsável pela causa da microcefalia. A microcefalia é um problema de saúde em que a cabeça da criança é menor do que a de outras da mesma idade e sexo. Quando o tamanho da cabeça do seu bebê é menor do que esperado isso indica que o cérebro dele não cresceu o suficiente durante a gravidez.

**OBJETIVO:** Este estudo pretende realizar exames para diagnóstico de Zika na senhora (sangue, saliva, urina e leite do peito) e no seu bebê (sangue, urina e saliva). Líquor caso tenha sido coletado também será utilizado para exames.

Vai ser necessário coletar o sangue de sua veia para fazer o exame do vírus Zika e outros vírus transmitidos pelo mosquito. Esses exames serão feitos usando agulha e tubo de coleta descartáveis. Serão coletados 05 ml (que corresponde a uma colher de sobremesa) de sangue. Esse procedimento pode causar um leve desconforto, como dor no local da punção, e, raramente, pode levar ao aparecimento de uma mancha roxa ao redor da picada (hematoma). Será coletado também 03ml de sangue do seu bebê. Além disso, se a senhora permitir, coletaremos aproximadamente 04 ml de leite do peito para realizar esses mesmos exames para saber se o vírus Zika está presente no leite materno.

A senhora também vai precisar responder um questionário com perguntas sobre essa gravidez, medicamentos que usou durante esse período, as condições em que a senhora vive, e se teve exantema (manchas vermelhas) no corpo, ou outros problemas de saúde. A participação nesta pesquisa será de forma voluntária.

Salientamos que todos os exames que serão realizados na senhora e em seu bebê fazem parte da rotina de atenção a crianças com suspeita de infecção pelo vírus Zika ou que apresentaram microcefalia do Ministério da Saúde.

Ao participar da pesquisa, a senhora estará ajudando a esclarecer a causa da infecção pelo vírus Zika que pode causar microcefalia e tem garantido os seguintes direitos:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, e isso não vai implicar em prejuízo de qualquer natureza para sua pessoa ou para o bebê.
3. Da segurança que a senhora e seu bebê não serão identificados de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
5. De saber os resultados dos exames feitos nas amostras da senhora, e nas do seu bebê. Os resultados desses exames serão entregues pessoalmente e não serão passados para outras pessoas. Caso o exame indique que a senhora já teve Zika ou outra infecção viral, um dos

*continua*

*continuação***Anexo 7 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para as Gestantes****TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

membros da equipe de pesquisadores fornecerá orientações sobre os resultados dos exames e as formas de prevenir uma nova infecção.

6. De ter garantido que caso a senhora ou o seu bebê seja (sejam) diagnosticada (os) com outras doenças ou agravos no momento da pesquisa, a senhora e seu bebê será (ão) encaminhada (os) para os serviços especializados.

**Os benefícios** serão diretos para o seu bebê caso for confirmado a infecção pelo vírus Zika que será acompanhado no ambulatório, terá seu crescimento e desenvolvimento avaliado por um médico pediatra da equipe que orientará a conduta e tratamento necessário. E se houver a necessidade de especialistas será encaminhado.

Solicitamos autorização para a utilização das informações dessas pesquisas em publicações científicas sem que seu nome apareça.

Se a senhora concordar em participar desse estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Eu, \_\_\_\_\_

RG \_\_\_\_\_, residente à Rua \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_,

tendo recebido as informações e esclarecimentos necessários, ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar do estudo.

**Assinatura do participante** \_\_\_\_\_

**Autorização do responsável por menores de 18 anos:**

Nome: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável \_\_\_\_\_

Assinatura do entrevistador: \_\_\_\_\_

Em caso de dúvida ou de maior esclarecimento sobre a pesquisa, entrar em contato com a coordenadora da pesquisa (65) 99997-8628, Dra. Olga Akiko Takano. Ou também em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Hospital Universitário Júlio Müller, localizado na Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n. Bairro: Alvorada. CEP: 78.048-902. Telefone: 65-3615-7254. Cuiabá, MT. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos (cephujm@cpd.ufmt.br).