

Interfaces: Reprodução humana e Covid-19

Editor:

Lister de Lima Salgueiro

Co-editores:

Hitomi Miura Nakagawa

Maria do Carmo Borges de Souza

Paulo Franco Taitson

SBRRA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Editor: Lister de Lima Salgueiro

Graduação em Medicina pela PUC-SP Campus Sorocaba (1983)
Residência em Ginecologia pelo Hospital Matarazzo SP (1984).
Pós graduação em Andrologia pela OMS(1986) Título de capacitação em Reprodução Humana pela SBRA. Diretor da Clínica Fértilis de Medicina Reprodutiva em Sorocaba SP, Ex membro das diretorias da SBRA e SBRH.

Coeditores:

Hitomi Miura Nakagawa

Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida – Gestão 2016/2021. Membro da Câmara Técnica de GO/Núcleo de Reprodução Assistida do Conselho Federal de Medicina. Diretora científica e responsável técnica da Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana

Maria do Carmo Borges Souza

Presidente da REDE Latino-americana de Reprodução Assistida-REDLARA. Diretora de Fertipraxis – Centro de Reprodução Humana- Rio de Janeiro. RJ. Professora Adjunta da UFRJ. Doutora em Medicina- Ginecologia, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Paulo Franco Taitson

Vice-Presidente da SBRA. Professor da PUC Minas.
Presidente do Conselho Curador da Fundação Hospitalar São Francisco de Assis (MG). Pós-Doutorado em Reprodução Humana (UFRJ). Pós-Doutorado em Bioética/Medicina (UFRGS). Título de Especialista em Reprodução Humana.

Autores Capítulo 1

Carlos Portocarrero Sanchez -Ginecologista e obstetra pela SES-DF. *Fellowship* em Reprodução Assistida pelo IVI-Madrid.Mestre em Ginecologia pela UNESP Botucatu. Diretor da Bonvena Medicina Reprodutiva e Centro de Referência em Endometriose de Brasília.

David Barreira Gomes Sobrinho - Ginecologista e Obstetra com atuação em Reprodução Assistida, FEBRASGO/AMB. Mestre em Ginecologia pela UNESP, Botucatu. Diretor clínico da Bonvena Medicina Reprodutiva, Brasília.

Edilberto Araújo Filho - Ginecologista e obstetra pela UFRJ. *Fellowship* em Reprodução Assistida pela Universidade da Califórnia Irvine. Mestre e doutor em Ginecologia pela UNESP Botucatu. Diretor médico do CRH de SJ Rio Preto. Especialista em Reprodução Assistida pela RedLara, FEBRASGO e SBRA

Lígia Fernanda Previato Araújo - Embriologista Clínica. Diretora do laboratório do CRH Rio Preto. Mestre em Ginecologia pela UNESP, Botucatu. Especialista em Reprodução assistida pela RedLara.

Marta Curado Carvalho Franco Finotti – Prof. Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás
Doutora em Medicina pela Universidade Federal de Goiás na área de Pesquisa Clínica com Fármacos. Vice-presidente da FEBRASGO representando a Região Centro-oeste
Chefe do Setor de Pesquisa e Inovação Tecnológica do HC-UFG/Ebserh. Diretora Associada da Clínica Humana Medicina Reprodutiva. Título de Especialista em Reprodução Assistida pela AMB e FEBRASGO

Mylena Naves de Castro Rocha - Ginecologista e Obstetra HRAN-DF. Especialista em Reprodução Assistida pela FEBRASGO. *Fellow* em Reprodução Humana pela Universidade Paris XI. Professora Assistente da Faculdade de Medicina da PUC-GO
Diretora Técnica da Humana Medicina Reprodutiva. Mestre em Ciências da Saúde – UFG

Patrícia Toniolo Varella Costa - Ginecologista e Obstetra pela USP
Especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto *Sapientiae*
Médica Assistente da Equipe Clínica do Fertility (SP)

Ricardo Leão Parreiras - Ginecologista e Obstetra pela FHEMIG
Especialista em Reprodução Humana pela RedLara. Diretor Geral da Clínica Santa Fértil (BH)

Ricardo Vasconcelos Bruno - Ginecologia pela UFRJ, TEGO 1990.
Mestre e Doutor em Medicina pela UFRJ. Chefe do Serviço de Reprodução Humana, Ginecologia Endócrina do IG-UFRJ. Diretor Técnico da Gestar Rio Medicina Reprodutiva

Taciana Fontes Rolindo - Ginecologista e obstetra pela universidade de Brasília- UNB
Ginecologista e obstetra do Hospital Materno Infantil de Brasília, SES-DF.
Especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Genesis, Brasília-DF. Diretora da Clínica Saúde da Mulher, Brasília, DF, Diretora da Bonvena Medicina Reprodutiva e Centro de Referência em Endometriose de Brasília.

Autores Capítulo 2

Adriana de Góes Soligo—Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade de Campinas - UNICAMP, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – TEGO – FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRH FEBRASGO, Membro da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva – ASRM, Membro da Sociedade Europeia de Reprodução Humana – ESHRE

Amanda Oliveira Cútaló Prates—Médica: Ginecologia e Obstetrícia – Reprodução Humana, Membro do Corpo Clínico da Clínica Cenafert, Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela SES- RJ, Título de Especialista em GO - TEGO FEBRASGO, Pós graduação em Reprodução Humana e infertilidade conjugal pelo Hospital Pérola Byington - SP

Ana Claudia Moura Trigo—Médica, Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo IAMSPE, Especialista em Reprodução Humana pelo Hospital Pérola Byington, Título de especialista em GO TEGO FEBRASGO, Título de especialista em Sexologia pela FEBRASGO, Mestranda em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Bárbara Souza Melo—Médica formada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Residência de Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Santo Antônio – Obras Sociais Irmã Dulce, Especialização em Reprodução Humana pelo Hospital Pérola Byington, Curso Master em Infertilidade e Reprodução Assistida pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – TEGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRH – FEBRASGO.

Eduardo Veloso Leahy—Médico, Prestador Médico Em Reprodução Assistida - Clínica Cenafert - Salvador - BA, Graduado na Escola de Ciências Médicas de Alagoas, Titulado Febrasgo - Especialista Em Tocoginecologia, Pós Graduado em Reprodução Humana pela Unip - Gera em São Paulo

Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues—Diretor Clínico Clínica Medicina Reprodutiva - CE, Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, Mestre em Tocoginecologia pela Universidade Federal do Ceará- UFC, Fellow em Reprodução Assistida com Dr. Cesare Aragona-Italia, TÍTULO EM Reprodução Assistida SBRH Febrasgo, Membro da ASRM e ESRHE.

Fábio Firmbach Pasqualotto—Professor titular de Anatomia da Unidade de Ensino Médico Morfologia é titular de Urologia da Unidade de Ensino Médico Uro-nefrologia da Universidade de Caxias do Sul. Diretor Conception, Centro de Reprodução Humana, Caxias do Sul, RS e Chapecó, SC. Mestre e Doutor em Urologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especialista em Andrologia e Infertilidade masculina pela Glickman Urological Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EUA.

Felipe Lazar Junior—Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade de Campinas - UNICAMP, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – TEGO – FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRH FEBRASGO, Título de Especialista em Ultra-sonografia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia – CBR, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia – CBR,

George Hamilton Caldas Silveira—Diretor Presidente – CEMISE, Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela UPE, Especialista em Reprodução Assistida pela Universidade de Paris V, Presidente da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia do Estado de Sergipe

Ionara Diniz E. S. Barcelos—Médica ginecologista especialista em Reprodução Assistida pela FMRP-USP Docente Adjunto da Universidade Estadual Oeste Paraná, Mestrado e Doutorado pela FMRP-USP, Diretora Clínica - Da Vinci Reprodução Humana, Título de especialista em GO - TEGO, Título de especialista em US em Ginecologia e Obstetrícia pelo CBR, Título de especialista em Reprodução Assistida pela SBRA, Membro das sociedades: SBRA, ASRM e ESHRE

Ivan Andrade de Araujo Penna—Professor Associado de Ginecologia da Universidade Federal Fluminense. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia. Título de Especialista em GO TEGO, Mestrado em tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Doutorado em tocoginecologia pela Faculdade de Medicina Ribeirão Preto/ USP. Doutorado sanduíche pela Yale University. Coordenador do Serviço de Reprodução Humana do Hospital Universitário Antonio Pedro/UFF

Janaina J. Mendes Maciel—Biomédica, Graduada em Biomedicina na Universidade de Santo Amaro UNISA- SP, Embriologista Chefe do Laboratório de FIV da Clínica de Reprodução Assistida Cenafert; Certificada pela Rede LatinoAmericana de Reprodução Assistida em Genetista Reprodutivo, Laboratório de Andrologia Clínica e Embrióloga Clínica. Graduanda em medicina na UniFTC- Salvador.

Karina Adami—Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela USP - Ribeirão Preto, Especialista em Reprodução Humana pela USP – Ribeirão Preto, Título de Especialista em Reprodução Assistida REDLARA, Mestre em Medicina e Saúde Humana pela Escola de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Doutoranda do Instituto de Saúde Coletiva (UFBA), Médica e Diretora Clínica do Centro de Reprodução Humana – INSEMINA – Salvador Bahia, Médica do Centro de Reprodução Humana, Endoscopia e Medicina Fetal da Bahia – CENAFERT – Salvador Bahia

Marcelo Giacobbe—Diretor Médico da Clínica ART Medicina Reprodução Humana, Mestre e Doutor pela Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Título de Especialista em Reprodução Assistida pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida - SBRA, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – TEGO – FEBRASGO, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia com Título de Especialista em Ultrassonografia

Marcelo Gomes Cequinel—Diretor Clínico do Embryo Centro de Reprodução Humana em Curitiba, Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Título de Especialista em GO TEGO FEBRASGO, Título de especialista em Laparoscopia pela FEGOBRAS, Pós Graduação em Reprodução Humana no Ospedale Civile de Brescia, Itália, Fellow na McGill Reproductive Center, Montreal, Canadá, Membro da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva – ASRM

Maria Madalena Pessoa Caldas Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, Título de Especialista em GO TEGO FEBRASGO, Título de Especialista em Laparoscopia e Histeroscopia FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRA, Título de Diretor Médico em Reprodução Assistida REDLARA Pós graduação em infertilidade Conjugal, Endoscopia Ginecológica, Ginecologia Endócrino - Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Coordenadora do Serviço de Reprodução Humana IMIP PE

Mariana Kefalás Oliveira Gomes—Residência em Ginecologia e Obstetrícia - FMRP - USP, Especialização em Reprodução Humana e Video- cirurgia em GO - FMRP - USP, Mestrado e Doutorado em Tocoginecologia - FMRP - USP, Prof Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM , Médica responsável pela clínica La Vie Reprodução Humana em Uberaba – MG.

Matheus Roque—Fellowship Reprodução Humana - UNIFESP, Mestre em Reprodução Humana - Universidade Autônoma de Barcelona - Espanha, Doutor em Saúde da Mulher - UFMG, Título de Especialista Urologia

Paulina Alejandra Santander—Graduação pela UFPR, Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela UFPR, Pós graduação em reprodução humana assistida pela clínica las condes - Santiago Chile , filiada a REDLARA e pelo Instituto Dexeus de Barcelona, Título de Especialista em GO TEGO FEBRASGO, Título de especialista em ultrassonografia TEUS FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida AMB, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRA, Mestranda pela UFPR, Médica assistente da Felicità Instituto de fertilidade - Curitiba Paraná.

Paulo Franco Taitson— Vice-Presidente da SBRA. Professor da PUC Minas. Presidente do Conselho Curador da Fundação Hospitalar São Francisco de Assis (MG). Pós-Doutorado em Reprodução Humana (UFRJ). Pós-Doutorado em Bioética/Medicina (UFRGS). Título de Especialista em Reprodução Humana.

Pedro Augusto Araujo Monteleone—Residência Médica – GO pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP Médico Assistente da Divisão de Ginecologia do HC FMUSP, Coordenador do Centro de Reprodução Humana Mário Covas da divisão de Ginecologia do HC FMUSP, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – TEGO – FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Humana pela FEBRASGO

Renato Fraietta -Coordenador do Setor Integrado de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP e Clínica Paulista de Medicina Reprodutiva, Residência médica em Cirurgia Geral e Urologia , Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Livre Docente na Área de Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Título de Especialista em Cirurgia Geral, Título de Especialista em Urologia, Presidente do Comitê Multidisciplinar de Reprodução Humana da Associação Paulista de Medicina APM,.

Sofia Andrade de Oliveira—Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Médica especialista em Reprodução Humana nas Clínicas CENAFERT / INSEMINA, Bahia, Professora Auxiliar de Ginecologia e Reprodução Humana da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Residência em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Mestrado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Especialização em Reprodução Humana pela Universidad Rey Juan Carlos (URJC), Espanha

Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – TEGO – FEBRASGO, Título de Especialista em Reprodução Assistida SBRH FEBRASGO, Título de Especialista em Ultra-sonografia pela FEBRASGO e Colégio Brasileiro de Radiologia, Membro da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva – ASRM

Tulius Freitas—Diretor da Clínica Bios de Fortaleza, Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Ceará - UFC, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO, Título de Especialista em Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO

Autores Capítulo 3

Adriana Cristine Arent—Ginecologista, Título especialista Reprodução Assistida pela FEBRASGO Mestre e doutora em Patologia, Médica do Fertilitat – Centro de Medicina Reprodutiva Membro do serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas PUC-RS, Preceptora da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Lucas PUC-RS

Amanda Barreto Volpato Alvarez—Médica formada pela Universidade Federal de Santa Catarina. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Fellowship em Técnicas de Reprodução Assistida e Andrologia pela Cleveland Clinic – Cleveland/Ohio; Certificado de Atuação em Reprodução Assistida, concedido pela FEBRASGO. Diretora Clínica na Clínica Hope, São Paulo - SP.

Ana Luiza Berwanger—Especialista em Reprodução Humana pela Universidade Paris V, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, França. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Título de especialista em Reprodução Assistida, concedido pela FEBRASGO. Médica ginecologista na clínica Fertilitat - Centro de Medicina Reprodutiva, Porto Alegre - RS .Consultor Médico em Ginecologia e Biologia Molecular do Laboratório Fleury (SP). Diretor Científico da Clínica Originare Medicina Reprodutiva.

Frederico José da Silva Corrêa – Médico Graduado pela UFMG. Residência em Ginecologia e Obstetrícia (HRAN) e em Reprodução Humana (HMIB). Mestrado em Ciências Genômicas pela UCB. Doutorado em Ciências da Saúde pela USP. Professor de Ginecologia na Faculdade de Medicina da UnB. Diretor Ferticare Medicina Reprodutiva de Brasília-DF

Gustavo Arantes Rosa Maciel - Professor Livre Docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestrado e Doutorado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Pós-Doutorado em Biologia Molecular no Salk Institute, La Jolla, EUA. Professor Visitante do Departamento de Medicina Reprodutiva da Universidade da Califórnia (UCSD), San Diego, EUA. Coordenador do Setor de Ginecologia Endócrina e Reprodutiva do Hospital das Clínicas da FMUSP. Consultor Médico em Ginecologia e Biologia Molecular do Laboratório Fleury (SP). Diretor Científico da Clínica Originare Medicina Reprodutiva.

Jean Pierre Barguil Brasileiro—Diretor Clínico do Instituto VERHUM - Vídeo Endoscopia e Reprodução Humana. Supervisor da Residência Médica R4 em Endoscopia Ginecológica do HMIB DF. Membro Comissão Nacional de Endoscopia Ginecológica da FEBRASGO. Título de especialista em Reprodução Assistida pela FEBRASGO, Ex-Presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB) – biênio 2016-2017

Larissa Maciel Ribeiro—Mestre pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências para a Saúde, da Escola Superior de Ciências da Saúde (FEPECS), da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Supervisora do Programa de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB). Fellow em Reprodução Assistida pela Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília-DF. Capacitação em Reprodução Assistida pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida- SBRA. Médica da Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Assistida – Brasília – DF

Leilane Gabriele Noletto Lima—Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Reprodução Humana e Endoscopia Ginecológica pelo Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Reprodução Assistida e Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO, Médica do serviço de Reprodução Humana do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB, Médica do Instituto VERHUM – Brasília – DF

Lizandra Moura Paravidine Sasaki—Mestre pela Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Diretora Científica da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília, Chefe da Unidade Materno-Infantil do Hospital Universitário de Brasília, Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO, Fellow em Reprodução Assistida pela Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília-DF, Médica da Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Assistida – Brasília – DF

Luiz Guilherme Louzada Maldonado—Médico graduado pela Universidade de Santo Amaro (UNISA); Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO; Especialista em Reprodução Humana pelo Instituto Sapientiae, Fellowship em Reprodução Humana no IVI Sevilha, Mestre pela UNIFESP, Doutor pela UNESP Botucatu e médico associado a clínica Fertility São Paulo.

Marta Ribeiro Hentschke—Médica graduada pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO; Doutora em medicina pela PUCRS/King’s College London; Pós-doutora em Medicina Reprodutiva pela PUCRS/Fertilitat - Centro de Medicina Reprodutiva, Porto Alegre - RS .

Natalia Ivet Zavattiero Tierno—Residência médica em Reprodução Humana no Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB - DF. Título de especialista em Reprodução Assistida pela FEBRASGO, Capacitação em Reprodução Assistida pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida - SBRA, Preceptora do programa de Residência Médica em Reprodução Assistida do –HMIB - DF, Tesoureira da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB).Médica do Instituto VERHUM - Vídeo endoscopia e reprodução humana.

Paula Gabriela Marin Figueira Petersen - Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) de 2002 a 2007. - Residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da USP de 2008 a 2010. - Research Fellowship na área de Infertilidade na Yale University, USA, de fev/11 a fev/12, Estágio de Reprodução Humana no Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) de jan a abr/12. - Médica Colaboradora do Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - 2013 - 2014 e 2019-atual - Médica e sócia proprietária da Clínica Viventre Reprodução Humana, em São Paulo.

Paula Vieira Nunes Brito - Graduada em Medicina pela Universidade de Brasília em 2012. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB em 2016. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Residência médica (ano opcional em Reprodução Humana) no Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB em 2017. Médica do corpo clínico da Fertilicare – Centro de Reprodução Humana, Brasília – DF.

Valéria Leal Mathias—Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia, no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB).Residência médica em Reprodução Humana e Vídeo-Endoscopia Ginecológica no HMIB.Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Vídeo-Endoscopia Ginecológica, conferidos pela FEBRASGO. Médica do Instituto Verhum - Brasília. Preceptora do programa residência médica- R4 em Endoscopia Ginecológica do Hospital Materno Infantil de Brasília.

Vinicius Medina Lopes—Título de especialista em ginecologia e obstetrícia (TEGO) Nº 0647/200 (FEBRASGO), Título de especialista em Vídeo-Histeroscopia Nº 0070/2003 (FEBRASGO), Título de especialista em Vídeo-Laparoscopia Nº0085/2003, (FEBRASGO), Título de especialista em Reprodução Assistida (FEBRASGO), Médico e Diretor do instituto VERHUM - Vídeo endoscopia e reprodução humana, Presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB).Diretor científico da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (biênio 2019-2020), Mestre pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UNB

Autores Capítulo 4

André Luiz Eigenheer da Costa – Formado pela Universidade São Francisco SP, Ginecologia e Obstetrícia pela Maternidade de Campinas, Ginecologia Endócrina pelo Hospital Pérola Byington SP e Valladolid (Espanha), TEGO e Reprodução Assistida pela Febrasgo, Diretor do Grupo Fertvida, Presidente Funsapre Teresina.

Altina Castelo Branco – Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (1999), Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo 2002, Especialista em Histeroscopia e Reprodução Humana pela “Université Paris Sud11, Orsay França, 2002/2003 e 2003/2004, Mestrado em Tocoginecologia pela Universidade de Pernambuco (2009), Doutorado em Saúde Materno Infantil, pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (2019), Diretora médica da ART Fértil em Recife.

Artur Dzik— Mestre e Doutor em Ginecologia pela FMUSP, Diretor do Serviço de Esterilidade Conjugal do Hospital Perola Byington

Carlos Link – Diretor clínico da Clínica ProSer, Pós graduação em Reprodução Humana na UFRGS, Residência Médica na Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre, Formado em Medicina pela UFSM, Membro da SBRA.

Cibel Valverde-Graduada em Medicina (FESO/UNIRIO RJ – 1989).Especialização em Ginecologia (PG,Santa Casa de Misericórdia-RJ 2001).Reprodução Assistida (PG,UGF-Rio RJ/2011).Aperfeiçoamento /Estágio em RA Hospital Pérola Byington SP/2002.ANDROFERT-Campinas SP 2002/2003.Membro

Genevieve Coelho— Ginecologista formada pela Universidade Federal da Bahia. Pós-Graduada em Vídeo Cirurgia pelo Instituto São Rafael em Milão. Pós-Graduada em Reprodução Humana pelo Instituto Valenciano de Infertilidade na Espanha

Julio M. Voget- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Buenos Aires - SOGIBA, - Médico associado da Androfert - Campinas/SP

Líliam Calafell Araújo Franco - Médica assistente do Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília/DF. Residência em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Brasília. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília

Luciana Furtado Ayres Leuzzi— Médica assistente do Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília/DF. - Especialista em Ginecologia e Obstetrícia com atuação em Reprodução Assistida

Maria Eduarda Bonavides Amaral—Mestranda em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP Genesis Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília – DF

Mariangela Badalotti – Diretora da Fertilitat – Centro de Medicina Reprodutiva,

Professora da escola de Medicina da PUCRS, Mestre pela e Doutora pela UFCSPA, Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana 2012-4PUCRS,

Marina Wanderley Paes Barbosa Martins - Médica assistente do Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília/DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, com atuação em Reprodução Assistida pela Febrasgo. Mestre em tocoginecologia pela FMRP-USP

Natália Paes Barbosa Valadares— Médica assistente do Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília/DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo. Pós-graduada em Reprodução Humana pela Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo

Nelson Abou Saab – Formado pela Universidade de Passo Fundo RS, Ginecologia e Obstetrícia, Membro da Associação Brasileira de Reprodução Assistida, TEGO, Diretor do Centro de Reprodução Humana Saab.

Patrícia Toniolo Varella Costa— Ginecologista e Obstetra pela USP. Diretora em Clínica Patrícia Varella e Espaço Saúde Personalizada. Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto Sapientiae. Pós-Graduação Latu Sensu pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Membro da Equipe Clínica do Fertility – SP

Rafaela Gehm Petracco – Doutora em medicina e ciências da saúde pela PUCRS, Professora adjunta na escola de medicina da PUCRS, Post Doctoral Research Fellow na Universidade de Yale, Ginecologista do Fertility – Porto Alegre

Simone Nogueira – Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com dignidade acadêmica de grau Cum Laude, Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF/FioCruz), Pós-graduação em Reprodução Humana pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF/FioCruz), Título de especialista em Reprodução Assistida (SBRA), Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO), Diretora Clínica da Clínica Dale RJ

Simone Mattiello— Médica assistente da Nilo Frantz Medicina Reprodutiva - Porto Alegre/RS, - Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, com atuação em Reprodução Assistida pela Febrasgo. Mestre em Medicina pela UFRGS

Suely de Souza Resende - Médica graduada em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade de Brasília (UnB), 1984, Título de especialista em ginecologia e obstetrícia – TEGO Febrasgo, 2000 , Especialista em Reprodução Humana Assistida pela Associação Instituto Sapientiae 2006; Médica Mestre em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo 2013; Especialista em Reprodução Humana Assistida pela AMB Febrasgo 2019. Médica responsável pelo Centro de Reprodução Humana Dra. Suely Resende de Campo Grande/MS CRM/MS 1991.

Tatiana Estela Dzik—Acadêmico 5º ano Faculdade Farmácia e Bioquímica / USP

Waldemar de Almeida Pereira de Carvalho – Graduação em Medicina pela Universidade de Jundiaí (1995), Residência em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), Especialização em Reprodução Humana no Portland Fertility Center Londres Inglaterra, Especialista em Reprodução Humana, Videolaparoscopia e Videohisteroscopia, Diretor e coordenador cirúrgico do Instituto Idéia Fértil de Saúde Reprodutiva, Responsável pelo Centro de Assistência em situações especiais (CRASE).

Autores Capítulo 5

Bruno Ramalho de Carvalho - Hospital Sírio-Libanês, Brasília-DF

Carlos Alberto Petta - Clínica Fertilidade & Vida – Campinas e Hospital Sírio Libanês – SP. Prof. Livre docente de Tocoginecologia pela Unicamp

Carlos Roberto Izzo - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da USP. Originare Medicina Reprodutiva

Fabiana Yumi Nakano - Medicina Reprodutiva Campinas. Mestre pelo Departamento de Tocoginecologia - FCM UNICAMP. Doutoranda pelo Departamento de Tocoginecologia - FCM UNICAMP

Fernanda Guttilla Gonçalves Nieto - Hospital Sírio-Libanês, São Paulo

Fernanda Polisseni - Fac de Medicina- Universidade Federal de Juiz de Fora, Nidus Medicina Reprodutiva

Georges Fassolas - Originare Medicina Reprodutiva. Vivita Clínica de Reprodução Humana

Joao Antonio Dias Jr - Doutorado em Ginecologia e Obstetrícias pela FMUSP. Originare Medicina Reprodutiva / São Paulo

João Michelin - Escola de Medicina da PUCRS. Fertilitat

João Sabino Cunha filho - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Centro de Reprodução Humana Insemine

Karina Adami - Cenafert Insemina que atua em Salvador Bahia.

Larissa Milani Coutinho - Departamento Materno Infantil- Faculdade de Medicina da UFJF. NIDUS Medicina Reprodutiva

Lorrainy Lopes Rabelo - GENESIS- Centro de Assistência em Reprodução Humana

Brasília

Luiz Eduardo T. Albuquerque - Mestrado em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo/ UNIFESP. Centro de Reprodução Humana Fertilvitro / São Paulo. Setor de Reprodução Humana - Hospital Pérola Byington / São Paulo

Maria Eduarda Bonavides Amaral - Mestranda em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP. Genesis Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília – DF

Márcia Cristina França Ferreira - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia -Faculdade de Medicina da UFMG. Reprodução Humana Mater. Dei

Márcia Mendonça Carneiro - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia -Faculdade de Medicina da UFMG . -Reprodução Humana Mater. Dei

Marise Samama - Doutorado pela Escola Paulista de Medicina-UNIFESP e Universidade de Paris-França. Professora do Curso de Pós- graduação do Instituto GERA de ensino e pesquisa em Medicina Reprodutiva. Pós-doutoranda do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP

Melissa Cavagnoli - Clínica Hope Reprodução Humana São Paulo – SP

Paulo Homem de Mello—Mestrado na Faculdade de Medicina da USP, Médico da Clínica Originare e do Centro de Reprodução Humana do HCFMUSP.

Priscila Moraes Galvão Souza - Fertilcare - Centro de reprodução humana, Brasília- DF

Ricardo Teodoro Beck - Maternidade Curitiba. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

Simone Mattiello - Nilo Frantz Medicina Reprodutiva Porto Alegre/RS

Autores Capítulo 6

Alessandra Viviane Evangelista Demôro - Professora e coordenadora da residência médica do Departamento de Ginecologia da UERJ. Médica e professora do Fellowship em Reprodução Assistida – Clínica Vida Centro de Fertilidade / Instituto Vida . Coordenadora da Pós Graduação em Endoscopia Ginecológica do Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas/ Universidade SUPREMA

Beatrice Nuto Nóbrega - Residência em ginecologia e obstetrícia e complementação especializada em reprodução humana pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (USP). Pós-graduação em ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia. Mestrado em ginecologia e obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP). Título de especialista em ginecologia e obstetrícia e certificado de atuação em reprodução assistida pela AMB/FEBRASGO. Médica concursada do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e médica da Clínica Origen Rio.

Bernardo R.Lamounier de Moura - Bacharel em Biomedicina e Medicina Veterinária, Embriologista Senior especializado em Biópsia Embrionária e Gestão Laboratorial. Diretor do Laboratório de FIV da Clínica Fértil Medicina Reprodutiva. Diretor da Embriológica Consultoria e Gestão em Reprodução Assistida. Consultor Técnico de Embriologia da Igenomix Brasil. Diretor do PRONUCLEO Gestão 2019-2021.

Caio Parente Barbosa - Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC, Mestre em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo, Doutor em Medicina (Ginecologia) pela Universidade Federal de São Paulo, Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina do ABC. Pró-Reitor de Pós-Graduação, Pesquisa e Inovação do Centro Universitário Saúde ABC, Diretor Geral do Instituto Ideia Fértil de Saúde Reprodutiva (OSCIP). Assessor Ad-hoc FAPESP. Parecerista da French National Research Agency e revisor de periódicos internacionais. Bolsista CNPq de Produtividade em Pesquisa 2. Professor Titular da Disciplina de Saúde Sexual, Reprodutiva e Genética Populacional do Centro Universitário Saúde ABC. Coordenador do Grupo de Atenção Integral de Doenças Raras do Centro Universitário Saúde ABC.

Claudia Gomes Padilla - Médica ginecologista formada pela FMUSP e especialista em reprodução assistida pela FEBRASGO. Doutora em Ciências pela FMUSP e especialização em reprodução assistida no centro de reprodução humana Mário Covas do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médica coordenadora da Unidade Ibirapuera da Huntington Medicina Reprodutiva

Catherine Kuhn Jacobs - Biomédica graduada pela Universidade Estadual de Londrina com habilitação em Genética e Biologia Molecular. Especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto Sapientiae e Faculdade de Medicina de Jundiaí. Embriologista Sênior e membro da Comissão Científica da Huntington Medicina Reprodutiva.

Daniela Braga - Médica veterinária pela Universidade Paulista, mestre em reprodução animal pela University of Queensland - Austrália e Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Atualmente é coordenadora do Departamento de Pesquisa Científica do Fertility Medical Group, coordenadora das disciplinas Biotecnologia da Reprodução e Literatura Científica em Reprodução Humana Assistida e colaboradora da disciplina Fisiologia Aplicada à Reprodução Assistida do Instituto Sapientiae - Centro de Estudos e Pesquisa em Reprodução Humana Assistida.

Edson Borges Junior - Doutor em Urologia pela UNIFESP. Doutor em Ginecologia pela UNESP. Coordenador do Curso de Pós-graduação em Medicina Reprodutiva da Associação Instituto Sapientiae. Diretor Científico do Fertility Medical Group

Edson Guimarães Lo Turco - Graduado em Medicina Veterinária em 2001 pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestrado em Reprodução Animal pela mesma universidade em 2004. Doutorado pela UNIFESP em Ciências em 2008. Professor orientador de pós-graduação na UNIFESP em 2010. Sócio diretor da Embriológica Consultoria em Reprodução Assistida, da IonMedicine – *Metabolômica Clínica* e da Medmep – Medicina Veterinária Personalizada. Embriologista Sênior responsável pelo setor de Projetos Científicos Lab For Life.

Eduardo Sertã - Médico ginecologista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, especialista em Reprodução Assistida pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Membro da SGORJ e da SBRA. Diretor médico da Clínica ProLiv.

Emerson Barchi Cordts - Médico ginecologista especializado em cirurgia vídeo endoscópica e reprodução humana pela Febrasgo. Mestre e doutorando em medicina reprodutiva pela FMABC. Professor Associado da Disciplina de Saúde Sexual, Reprodutiva e Genética Populacional da FMABC. Diretor clínico do Instituto Ideia Fértil e da Embryo Genesis Reprodução Humana. Membro diretor da SBRA e da RedLara.

Gabriela Prella Ledur - Graduada em Biomedicina pela Universidade Feevale-RS, especialista em Reprodução Humana Assistida pelo curso de Pós-Graduação Lato-Sensu na Associação Instituto Sapientiae de SP. Embriologista da Clínica Conception – Centro de Reprodução Humana em Caxias do Sul-RS.

George Queiroz Vaz - Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ; Coordenador da Pós-Graduação em Ginecologia Endócrina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO; Doutor em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ e Mestre em Reprodução Humana Universidad de Valencia – Espanha; Médico ginecologista especializado em Reprodução Assistida pela AMB/FEBRASGO; Médico e professor do Fellowship em Reprodução Assistida – Clínica Vida Centro de Fertilidade / Instituto Vida

Igor Faria Dutra - Médico graduado pela Universidade Gama Filho – Rio de Janeiro. Residência Médica em Cirurgia Geral pelo Hospital Municipal Souza Aguiar – RJ, Residência Médica em Urologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF/UFRJ. Especialista/*Fellowship* em Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Atualmente é médico da Universidade Federal Fluminense – HUAP/UFF e compõe o corpo clínico da Clínica Origen Rio.

Ivan Sereno Montenegro - Médico, ginecologista com área de atuação em Reprodução Assistida, certificados pela FEBRASGO. Mestrado e Doutorado com pesquisas na área de Reprodução Assistida pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico contratado do setor de Reprodução Assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS. Diretor da Fertilizare Medicina Reprodutiva.

Jhenifer Kliemchen Rodrigues - Bióloga pela Universidade Federal de Juiz de Fora, especialista em Embriologia Clínica pela Rede Latinoamericana de Reprodução Assistida, Mestre e Doutora em Ciências - Biologia da Reprodução pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, Postdoctoral fellowship em Oncofertilidade pela Oregon Health and Science University, Estados Unidos, Pós-Doutorado em Medicina Molecular pela Universidade Federal de Minas Gerais. Diretora técnica e administrativa na In Vitro Embriologia Clínica e Consultoria, Membro fundador da Latin América Oncofertility Network e Rede Brasileira de Oncofertilidade, e professora/pesquisadora na Universidade Federal e Minas Gerais.

João Paulo Bilibio - Médico ginecologista especializado em reprodução humana pela Febrasgo. Mestrado e Doutorado com pesquisas na área de Infertilidade e Endometriose pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Pós-Doutor pela UFRGS. Professor Adjunto do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Pará e professor da Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Pesquisador e diretor de pesquisa da Clínica Pronatus Medicina Reprodutiva na linha endometriose, reprodução humana e cirurgia minimamente invasiva.

Joyce Barreto da Silva - Médica ginecologista com título de especialista pela FEBRASGO, com residência médica em endoscopia ginecológica, capacitada em Reprodução Assistida pela Rede Latino Americana de Reproducción Asistida (REDLARA), mestranda pela UFRJ. Médica da FERTIPRAXIS – Centro de Reprodução Humana. Membro da SGORJ e SBRA.

Juliano Brum Scheffer - Mestre em Medicina Reprodutiva pela Universidade Paris XI – França. Pós Graduação em Reprodução Humana Assistida pelo Instituto Valenciano de Infertilidade (IVI) – Madrid / Espanha. Pós Graduação em Reprodução Humana Assistida pela Hôpital Antoine Beclere – Serviço de Infertilidade do Prof René Frydman e Renato Fanchin – Clamart / França. Pós Graduado em Ecografia em Infertilidade pela Faculdade de Medicina Paris VI. Diplomado Primeiro Lugar comThérapeutique En Sterilité- pela Faculdade de Medicina Paris XI. Título de Ginecologista Obstetra pela FEBRASGO. Diretor Científico do IBRRA- Instituto Brasileiro de Reproducao Assistida

Lisiane Knob da Costa - Médica ginecologista, com título de especialista pela FEBRASGO. Capacitada em Reprodução Assistida pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). Pós-graduação em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia pela FATESA/Ribeirão Preto. Médica assistente do Conception Centro de Reprodução Humana de Caxias do Sul/RS.

Luiz Felipe Bittencourt - Médico Especialista em Reprodução Humana Assistida pela FEBRASGO. Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Ginecologia Endócrina pela Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Responsável pelo Ambulatório de Infertilidade do Hospital Universitário Antônio Pedro-Universidade Federal Fluminense. Professor Associado de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.

Luiz Mauro Gomes - Mestre em saúde materno Infantil, especialista em Reprodução Assistida pela rede latino americana (REDLARA) e Centro de Referência da Saúde da Mulher Hospital Pérola Byington – SP, Presidente da PRONÚCLEO, Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva e diretor do laboratório de reprodução humana da clínica Reproferty em São Jose dos campos.

Marcello Pereira Valle - Médico graduado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Instituto Fernandes Figueiras – IFF/Fiocruz. Especialização em Reprodução Humana e Videolaparoscopia no Instituto Fernandes Figueira – IFF/ Fiocruz. Fellowship em Reprodução Humana no Hospital Antoine Beclère – Paris / França. Médico visitante na Universidade Livre de Bruxelas (UVB), no serviço de Reprodução Humana. Título de Especialista em Reprodução Humana pela AMB/Febrasgo. Atualmente Médico e Diretor Clínico da Clínica Origen Rio.

Maria Augusta Tamm - Médica ginecologista capacitada em Reprodução Humana pela Rede Latino Americana (REDLARA) e pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). Mestranda pela Universidade Autônoma de Barcelona. Médica assistente em Huntington Medicina Reprodutiva.

Maria José Bahia - Médica graduada pela UERJ, ginecologista especializada em endoscopia ginecológica pela FEBRASGO. Especializada em reprodução humana pelo Curso de Pós Graduação Lato Sensu na Associação Instituto Sapientiae. Diretora médica da PRO FEMININA – Clínica de Vídeo Histeroscopia. MBA em Gerência e Qualidade de Saúde pela FGV. Médica da FERTIPRAXIS – Centro de Reprodução Humana. Membro da SOGESP e ASRM

Mariana Alves Parente Barbosa - Médica graduada pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Residência médica em Ginecologia e Obstetria pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (USP FMRP), mestre em ginecologia e obstetria pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (USP FMRP). Especialista em Reprodução Humana e médica assistente no Instituto Idéia Fértil de Saúde Reprodutiva.

Maurício Barbour Chehin - Médico Ginecologista especializado em cirurgia Vídeo Endoscópica e Reprodução Humana pela Febrasgo. Doutor em Ginecologia pelo Setor Integrado de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP / EPM. Coordenador clínico do departamento científico e responsável pela área de Oncofertilidade do grupo Huntington Medicina Reprodutiva. Coordenador médico da Huntington Vila Mariana – SP. Membro diretor da SBRA e Fundador da Rede Brasileira de Oncofertilidade.

Mônica Oliveira Jorge - Especialização em Reprodução Humana na Santa Casa de Misericórdia em São Paulo, 2003. Mestrado na Universidade Estadual de Campinas, 2004. Pós graduação em Endometriose e cirurgia minimamente invasiva no hospital Sírio Libanês, em 2015. Título de habilitação em Endoscopia Ginecológica pela Febrasgo em 2019. Atuação em Reprodução Humana na Clínica Huntington em Campinas.

Rafaela Batisti Nery - Médica Graduada pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residência médica em Ginecologia e Obstetria pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (USP FMRP). Curso de Especialização em Reprodução Humana pela Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto (USP FMRP). Título de Ginecologista e Obstetra pela AMB/FEBRASGO. Título de especialista em Reprodução Humana pela AMB/FEBRASGO. Atualmente médica do corpo clínico da clínica Origen Rio e Médica da Maternidade Perinatal Iaranjeiras.

Raquel Cossello - Graduada em Ciências Biológicas pela PUC-Campinas, Mestrado em Tocoginecologia pela UNICAMP, Especialista em Criopreservação/ Vitrificação de Oócitos e Embriões pelo Instituto Mexicano de Infertilidad (Guadalajara, México). Diretora do Laboratório da Clínica Fertilidade e Vida

Ricardo Azambuja - Médico Veterinário, Mestrado em Zootecnia pela UFRGS, Ph.D. em Fisiologia da Reprodução pela Texas A&M University (Texas/Estados Unidos) e Pós-Doutor pela Genetics and IVF Institute (Virginia/Estados Unidos). Atualmente Diretor do Laboratório de Embriologia da Clínica Fertilitat. Certificados HCLD (High Complexity Laboratory Director), e ELD (Embryology Laboratory Director), pela American Association of Bioanalysts (AAB). Ex Presidente do Pronucleo, Atual coordenador do Comitê de Acreditação da REDLARA

Rita Figueira - Graduada em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo, Mestre em Ciências pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo e Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP. Certificação de *Supervisor Técnico* em Embriologia pela ABB - *American Board of Bioanalysis*. Embriologista Sênior e Supervisora da Qualidade na ANDROFERT.

Rita Figueira - Graduada em Ciências Biológicas pelo Instituto de Biologia da Universidade de São Paulo, Mestre em Ciências pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo e Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP. Certificação de *Supervisor Técnico* em Embriologia pela ABB - *American Board of Bioanalysis*. Embriologista Sênior e Supervisora da Qualidade na ANDROFERT.

Rivia Mara Lamaita - Professora Adjunta no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Médica especialista em Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e capacitada em Reprodução Assistida pela Rede Latino Americana de Reproducción Asistida (REDLARA) e pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). Mestrado em Ginecologia pela UFMG e Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela UNESP-Botucatu. Coordenadora do Serviço de Reprodução Humana da Rede Materdei de Saúde BH. Coordenadora das Residências Médicas (MEC) em Ginecologia e Obstetrícia e Reprodução Humana da Rede Materdei de Saúde BH.

Roberto de Azevedo Antunes - Médico ginecologista especializado em endoscopia ginecológica e reprodução humana pela FEBRASGO. Mestre em fisiologia endócrina pelo IBCCF-UFRJ. Responsável pelo ambulatório de infertilidade conjugal HUCFF-UFRJ. Diretor médico da FERTIPRAXIS – Centro de Reprodução Humana. Membro diretor da SGORJ, REDLARA e SGORJ

Sarah Nacheff - Graduada em Biomedicina em 2005 pela Universidade de Santo Amaro (UNISA). Especialista em Reprodução Humana Assistida pelo Curso de Pós Graduação Lato-Sensu na Associação Instituto Sapientiae de São Paulo e pelo Centro de Referência da Saúde da Mulher Hospital Pérola Byington. Membro da diretoria PRONÚCLEO, Associação Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva. Embriologista Sênior responsável pelo laboratório de Fertilização *In Vitro* e Andrologia da Clínica Art Fértil de Recife- PE.

Tatiana Rabello Panaino - Médica ginecologista capacitada em Reprodução Humana pela Rede Latino Americana (REDLARA) e pela Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA). Professora Adjunta de Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Iguazu. Médica da FERTIPRAXIS – Centro de Reprodução Humana. Membro da SGORJ e SBRA.

Thais Sanches Domingues Cury - Médica Ginecologista especializada em ultrassonografia e Reprodução Humana pela FEBRASGO. Doutora em ciências pelo Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM e atual Professora voluntária na Disciplina de Ginecologia Endócrina pelo Departamento de Ginecologia da UNIFESP. Coordenadora médica do setor de Ovodoação do grupo Huntington Medicina Reprodutiva. Coordenadora médica da unidade Santa Joana do grupo Huntington – SP.

Autores Capítulo 7

Andréa Duarte Damasceno Vieira – Graduação em Medicina pela UnB. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Fundação Hospitalar de Minas Gerais. Mestrado e Especialização em Reprodução Humana pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Membro da SBRA e do corpo clínico da Genesis-Centro de Assistência em Reprodução Humana- Brasília.

Bárbara Freyre do Espírito Santo—Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo IAMSPE/HSPE. Especialização em Reprodução Humana e integrante do corpo clínico da Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília. Capacitação em Reprodução Assistida pela SBRA. Especialização em Endoscopia Ginecológica pelo Instituto Crispi de Cirurgias Minimamente Invasivas.

Érika Vieira de Souza Jordão—Graduação em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Saúde - Brasília. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO. Fellow em Reprodução Humana - GENESIS - Centro de Assistência em Reprodução Humana – Brasília. Membro da SBRA. Preceptora de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Forças Armadas – Brasília.

Fábio Roberto Cabar, Graduação em Medicina e em Direito pela USP. Residência Médica, Mestrado e Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia pela USP. Especialista em Reprodução Humana Assistida. Membro da *European Society of Human Reproduction & Embryology*. Docente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da USP. Sócio do CGRC Advogados, escritório especializado em Direito Médico e da Saúde.

Flávia Rocha Torelli—Graduação e Residência médica pela UNICAMP, mestrado pelo Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP e atualmente doutoranda. Especialização em Reprodução Humana pela FM-ABC. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e certificado de atuação em Reprodução Assistida pela FEBRASGO. Médica assistente de Ginecologia no CAISM/ UNICAMP e do corpo clínico da Huntington Medicina Reprodutiva.

Leopoldo de Oliveira Tso—Graduação pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Médico assistente da Clínica de Reprodução Humana da Santa Casa de São Paulo. Mestre em Ciências pelo Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia da UNIFESP. Médico Sócio do Projeto Alfa. Certificado de atuação como especialista em Ultrassonografia e Reprodução Humana pela FEBRASGO. Revisor da Cochrane Library.

Luciana Segurado Côrtes— Graduação pela UFG; Residência em Ginecologia e Obstetrícia pelo HRAN – Brasília. Médica da Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana. Mestre em Ciências da Saúde pela ESCS - DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Formação em Reprodução Assistida pela Redlara. Supervisora e Preceptora da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional Leste, Brasília.

Nícolas Thiago Nunes Cayres de Souza—Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela UnB. Integrante do corpo clínico do Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília. Capacitação em Reprodução Assistida pela SBRA. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Preceptor de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Regional de Sobradinho - Distrito Federal.

Raquel Meirelles Gaspar Coelho Guimarães—Graduação pela Universidade da Região de Joinville - Univille. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia: Hospital Materno Infantil – Brasília - DF. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Especialização e Capacitação em Reprodução Humana: GENESIS – Centro de Assistência em Reprodução Humana – Brasília – DF. Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida.

Autores Capítulo 8

Adelino Amaral Silva—Diretor da Região Brasil da REDLARA. Membro da Câmara Técnica de Reprodução, Assistida do Conselho Federal de Medicina. Diretor da Genesis - Centro de Assistência em Reprodução Humana - Brasília DF. Fellowship em Reprodução Humana pelo Instituto Universitário Dexeus - Barcelona – Espanha

A Gustavo Martínez—Vice Presidente da REDLARA. Biólogo, Doutorado pela Universidade de Buenos Aires. Embriologista Clínico - Certificado pela Red Latinoamericana de Reproducción, Asistida e pela Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva. Diretor do laboratório, de Biología de la Reproducción de Medicina Reproductiva Fertilis

Carlos Alberto Marcondes de Oliveira - Diretor médico da Clínica Gesta-Itaim e Núcleo Santista de Reprodução Humana. Título de Especialista de Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Título de Capacitação em Reprodução Assistida pela SBRA

Diego Masoli Illanes—Diretor da Região Cone Sul da REDLARA. Ginecologista da Universidad de Chile. Médico da Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes, Chile. Diretor do Programa de Doação de óvulos da Clínica Las Condes

Edson Borges Jr—Doutor em Urologia pela UNIFESP. Doutor em Ginecologia pela UNESP. Coordenador do Curso de Pós-graduação em Medicina Reprodutiva da Associação Instituto Sapientiae. Diretor Científico do Fertility Medical group

Eduardo Pandolfi Passos—Prof Titular Depto de Gin/Obst Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Livre Docente em Ginecologia pela UNIFESP. Chefe do Setor de Reprodução Assistida do Hospital de Clínicas – UFRGS. Chefe do Centro de Fertilidade do Hospital Moinhos de Vento. Ex-Presidente da SBRA.

Eleonora Bedin Pasqualotto - Professora de Tocoginecologia da Universidade de Caxias do Sul. Doutora na área de concentração de Obstetrícia e Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP. Especialização em Reprodução Humana pela Cleveland Clinic Foundation - Cleveland - EUA. Diretora do Conception - Centro de Reprodução Humana - Caxias do Sul - RS. Estágio médico em Reprodução Assistida no Instituto Valenciano de Infertilidade (IVI-Barcelona)

Fabia Lima Vilarino - Ginecologista, especialista em Reprodução Assistida e Endoscopia Ginecológica pela AMB/FEBRASGO. Mestre e Doutora em Ciências da Saúde nas áreas de endometriose e infertilidade pela FMABC. Membro do corpo diretivo do Instituto Ideia Fértil de Saúde Reprodutiva. Coordenadora Adjunta do Curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo

Hitomi Nakagawa—Presidente da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida – Gestão 2016/2021. Membro da Câmara Técnica de GO/Núcleo de Reprodução Assistida do Conselho Federal de Medicina. Diretora científica e Responsável técnica da Genesis – Centro de Assistência em Reprodução Humana

Layna Almeida Barbosa da Silva—Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, (UNIRIO). Residência em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Federal da Lagoa/ Maternidade Escola UFRJ. Pós-graduação em Ginecologia Endócrina e Reprodução pela UNIRIO. Médica da Fertipraxis – Centro de Reprodução Humana—Rio de Janeiro. RJ.

Marcelo Ferreira - Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Especialização em Reprodução Humana pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestrado em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Médico do Centro Nilo Frantz Medicina Reprodutiva de Porto Alegre, RS

Marcelo Marinho de Souza - Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Mestrado em Cirurgia pela UFRJ. Especialista em Reprodução Humana pela Rede Latino Americana de Reprodução Assistida. Diretor Médico da Clínica Fertipraxis - Centro de Reprodução Humana

Maria do Carmo Borges de Souza - Presidente da REDE Latino-americana de Reprodução Assistida-REDLARA. Diretora de Fertipraxis – Centro de Reprodução Humana- Rio de Janeiro. RJ. Professora Adjunta da UFRJ. Doutora em Medicina- Ginecologia, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Paula Marin Petersen - Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da USP. - Research Fellowship na área de Infertilidade na Yale University, USA. - Estágio de Reprodução Humana no Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). - Médica Colaboradora do Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da USP

Selmo Geber - Professor Titular e Livre Docente, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Pesquisador do CNPq. Ex-Presidente da SBRA. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro Titular da Academia Mineira de Medicina. Médico e Fundador da Clínica ORIGEN.

Veronica Almeida Raupp - Graduação em Medicina pela UNIGRANRIO. Residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital Federal da Lagoa e Maternidade Escola de UFRJ. Curso Master em Infertilidade Conjugal e Reprodução Assistida pela Sociedade Paulista de Medicina Reprodutiva / Santa Casa de São Paulo e Projeto Alfa, Médica da Fertipraxis - Centro de Reprodução Humana- Rio de Janeiro. RJ

João Batista Alcântara Oliveira - Graduação em Medicina pela UFRJ. Residência em Ginecologista e Obstetrícia pelo Hospital dos Servidores do Estado do RJ. Doutor em Medicina- Ginecologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Médico do Centro de Reprodução Prof. Franco Jr

José Maria Mojarra—Diretor da Região México da REDLARA. Médico cirurgião pela Universidade Anáhuac do Norte, México. Certificado pelo Conselho Mexicano de Biologia da Reprodução humana. URA, Unidad de Reproducción Asistida de Hospital CIMA, Hermosillo, México

Maria do Carmo Borges de Souza—Presidente da Rede Latino-americana de Reprodução Assistida- REDLARA. Diretora de Fertipraxis – Centro de Reprodução Humana- Rio de Janeiro. RJ. Professora Adjunta da UFRJ. Doutora em Medicina- Ginecologia, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Maria Natalia Posada Villa—Diretora da Região Noroeste da REDLARA. Sócia fundadora do Instituto de Fertilidad Humana, Inser em Medellín Colombia . Fellowship em Endocrinologia da Reprodução e Infertilidade do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Johns Hopkins, Maryland. Docente associado da Faculdade de Medicina da Universidad CES e Professora da Universidad de Antioquia em Medellín, Colombia.

Selmo Geber—Professor Titular e Livre Docente, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG. Pesquisador do CNPq. Ex-Presidente da SBRA. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro Titular da Academia Mineira de Medicina. Medico e Fundador da Clinica ORIGEN

Prefácio

A história deste livro, começa durante a pandemia do Covid-19 em 2020. Nesse período, a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA) criou um grupos de WhatsApp para os associados se comunicarem e trocarem informações sobre o assunto. Os grupos foram nomeados SBRA em tempos de Covid-19 (1 e 2) com quase 500 membros. Muitos colegas postaram estudos coletados, das mais diversas fontes., e estes estudos ficaram armazenados num arquivo de nuvem.

Entretanto ainda faltava algo que nos ensinasse sobre o vírus, e sua pandemia, e nos fornecesse subsídios para sugerir a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), protocolos e diretrizes para o funcionamento da nossa área.

Tive então a ideia de reunir toda essa informação em um livro, ideia prontamente acolhida pela diretoria, que me incumbiu desta tarefa. Iniciamos o processo de criação e fizemos o primeiro esboço do programa. Uma vez que a ideia foi disseminada, várias pessoas aderiram com entusiasmo ao projeto. Os grupos, depois de formados , escolheram seus coordenadores. Criamos um grupo de WhatsApp separado para as comunicações entre a presidência da SBRA eu e os coordenadores, e colocamos um prazo de dez dias para a feitura, para acelerar o processo.

Em menos de um mês, conseguimos confeccionar o livro, disponibilizando inicialmente na internet, e depois em forma impressa.

Além do aprendizado técnico, médico, e pessoal, aprendemos também sobre o que talvez seja a maior lição a ser aprendida nessa crise, a necessidade de união. A vontade de participar e ajudar, junto com a velocidade imprimida no processo foi a faísca para união de pessoas de várias clinicas e locais com um objetivo único, e isso levou ao sucesso na feitura deste livro.

Agora sabemos do que somos capazes, quando atuamos em grupo, e outras tarefas parecidas poderão ser feitas no futuro, do mesmo modo, ajudando no crescimento da SBRA!!!!!!!!!!

Obrigado a todos!!!!!!!!

Lister de Lima Salgueiro

Apresentação

Este livro, na forma de coletânea, se define como um marco de ampla atualização científica sobre a reprodução humana e a Covid-19, que vem sendo debatido nos ambientes da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Constituindo-se em um importante ponto de inflexão nesse processo de sistematização e produção de conhecimentos, tem por objetivo aprofundar algumas constatações iniciais desse debate em curso sobre o coronavírus e sua relação com a reprodução humana, respondendo a algumas demandas urgentes de fundamentação da ciência e dos órgãos públicos que acompanham e fiscalizam a nossa profissão. A escolha dos capítulos norteou-se por três constatações. A primeira foi a de que sabe-se pouco sobre os efeitos do coronavírus no ser humano. A cada dia, esta pandemia vêm desencadeando, desde os últimos meses, profundas transformações em todas as dimensões da existência humana; a segunda foi a de que essas mudanças se materializam, de modo específico, na sociedade brasileira, devido à maneira como o Brasil vem se inserindo no mundo no combate ao vírus e também devido às relações reprodutivas que se engendram, historicamente, em âmbito nacional; e a terceira foi a feitura de posicionamento da nossa sociedade frente a ações de atendimento ao paciente em tempos de pandemia por coronavírus. Na estruturação dos capítulos, influenciaram ainda duas demandas urgentes do debate da reprodução humana frente a Covid-19: a necessidade de identificar a natureza dessas profundas mudanças e a forma como elas interferem na medicina brasileira; e, mais especificamente, como essas mudanças interferem na definição de diretrizes e estratégias dos atendimentos com segurança biológica devida, de casais que necessitam engravidar, inclusive sem perder de vista o acolhimento emocional de que tanto necessitam neste momento.

Hitomi Miura Nakagawa

Presidente da SBRA

1. Fisiopatogenia da Covid-19

- A. Histórico
- B. Descrição virótica do Covid-19
- C. Fisiopatologia geral
- D. Fisiopatologia em TRA
- E. Fisiopatologia na gravidez

2. Epidemiologia : Vias de contaminação

- A. Vertical?
- B. N2?
- C. Sêmen?
- D. Secreções?
- E. Evolução da disseminação (curvas)
- F. Imunização durante e após a evolução

3. Aspectos clínicos

- A. Diagnóstico laboratorial
- B. Sintomatologia geral
- C. Sintomatologia na gravidez
- D. Evolução contaminados assintomáticos, sintomáticos e com evolução grave
- E. Impacto da Covid-19 na gestação e RN

4. Tratamentos

- A. Imunização
- B. Medicamentos
- C. Técnicas alternativas (Soro, células tronco, etc.)

5. Relação entre Covid-19 e TRA

- A. Conduta no atendimento
- B. Os hormônios e a Covid-19
- C. Cuidados pré concepcionais e aspectos psicológicos
- D. Condutas na gravidez
- E. Conduta no atendimento de pacientes e nos tratamentos de TRA

6. Laboratório de TRA e Covid-19

- A. Conduta nos tratamentos
- B. Ciclos congelados
- C. Emergências (SHO, Sangramento etc)
- D. Premências: Oncofertilidade, idade, etc.
- E. Laboratório e Covid-19; Segurança no laboratório o que muda?
- F. Cuidados na clínica: equipe x pacientes

7. Implicações éticas, socioeconômicas e pessoais

- A. Bioética na crise
- B. Gestão de Clínicas, o que fazer?
- C. Aspectos Jurídicos no processo
- D. Aspectos psicológicos das equipes

8. Posicionamento das Sociedades Internacionais

CHINA, ASIA, AUSTRALIA, CANADA, INDIA, ITALIA,

ESPAÑA, REINO UNIDO, AFRICA, ASRM, ESRHE

IFFS, FIGO, REDLARA , ICMART

9. Posicionamento da SBRA sobre o Covid-19 e os procedimentos de TRA

10. Conclusão

11. Sumário

Capítulo 1. Fisiopatogenia da Covid-19

Carlos Portocarrero Sanchez, David Barreira Gomes, Edilberto Araújo Filho, Lígia Fernanda Previato, Marta Curado Carvalho Franco, Mylena Naves de Castro, Patrícia Toniolo Varella Costa, Ricardo Leão Parreiras, Ricardo Vasconcelos Bruno, Taciana Fontes

A. Histórico

David Barreira Gomes Sobrinho, Mylena Naves de Castro Rocha,
Ricardo Leão Parreiras

B. Descrição virótica do Covid-19

Marta Curado Carvalho Franco Finotti, Ricardo Vasconcellos Bruno

C. Fisiopatologia geral

Edilberto Araújo Filho, Lígia Fernanda Previato Araújo

D. Fisiopatologia em TRA

Carlos Portocarrero Sanchez, Taciana Fontes Rolindo

E. Fisiopatologia na gravidez

Patrícia Toniolo Varella, Ricardo Vasconcellos Bruno

1. Fisiopatogenia da Covid-19

a. Histórico

Nos últimos 30 anos, têm crescido o número de surtos de vírus, proliferando, desta forma, essas doenças que assolam todo o mundo. Entretanto, relatos históricos de pandemias vão além do século XX e já preocupam a humanidade há mais de dois mil anos.

Um dos primeiros casos de pandemia registrados é a Peste de Justiniano, acontecida por volta de 541 D.C. e que se iniciou no Egito até chegar à capital do Império Bizantino. Provocada pela peste bubônica e transmitida através de pulgas em ratos contaminados, essa enfermidade matou entre 500 mil a 1 milhão de pessoas apenas em Constantinopla, se espalhando pela Síria, pela Turquia, pela Pérsia (Irã) e por parte da Europa. Estima-se que essa pandemia tenha durado mais de 200 anos. Em 1343, outra peste bubônica foi mais uma vez a causa de outra pandemia que assolou em sua totalidade os continentes asiáticos e europeus: A Peste Negra. Com seu auge até o ano de 1353, a Peste Negra ainda apareceu de forma intermitente até o começo do século XIX, matando entre 75 a 200 milhões de pessoas. Em 1918, a Gripe Espanhola causou a morte de 20 a 50 milhões de pessoas, afetando não só idosos e pacientes com sistema imunológico debilitado, mas também jovens e adultos. Com possível origem nos Estados Unidos, essa enfermidade quase dizimou as populações indígenas brasileira com óbitos de cerca de 35 mil brasileiros (Chauhan et al, 2020).

As doenças virais emergentes e reemergentes são uma grande preocupação para a saúde pública. O mundo agora se encontra sob o domínio de um coronavírus pandêmico. Esta é o nosso terceiro combate contra um coronavírus zoonótico recém-emergente desde a virada do milênio (Morty RE & Ziebuhr J, 2020). O primeiro desses três episódios começou como uma epidemia de doença respiratória grave de origem zoonótica que apareceu em novembro de 2002 em Foshan, província de Guangdong, República Popular da China. Durante a epidemia que se seguiu, esta doença, posteriormente denominada Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), foi confirmada em 8.422 pacientes, resultando em 774 mortes em 26 países nos cinco continentes. O agente etiológico da SARS foi identificado como um novo coronavírus (SARS-CoV), membro da espécie coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave do gênero Betacoronavirus (Kuiken T et al, 2003). A epidemia de SARS terminou em 5 de julho de 2003 e, desde 2005, nenhum caso humano de SARS foi relatado novamente (Morty RE & Ziebuhr J, 2020).

A atual classificação de vírus apresenta 39 espécies na família Coronaviridae, com mais 10 espécies de coronavírus sendo reconhecidas recentemente. Os coronavírus são vírus de RNA de fita positiva encapsulados, que infectam vertebrados. Esta família de vírus é conhecida desde a década de 30, quando, em 1931, o vírus da bronquite infecciosa foi identificado como sendo a causa de um surto de doença respiratória altamente contagiosa em galinhas. Posteriormente, os coronavírus foram identificados em camundongos e porcos na década de 1940. Entre 1965 e 1967, três grupos de pesquisadores isolaram ou passaram vírus isolados de adultos humanos com resfriados comuns. Estudos de microscopia eletrônica revelaram a semelhança desses agentes etiológicos associados ao resfriado comum em humanos com o vírus da bronquite infecciosa de galinhas e o vírus da hepatite de camundongo. Com base na aparência do tipo coroa (“corona”) das projeções de superfície dos virions visualizados por microscopia eletrônica, esse grupo de vírus foi então denominado coronavírus. Os quatro coronavírus humanos endêmicos (229E, NL63, OC43, HKU1) geralmente estão associados a 50 doenças do trato respiratório superior (raramente, também inferior) (Morty RE & Ziebuhr J, 2020).

Desde a epidemia de SARS de 2002-2003, os coronavírus causaram outras doenças respiratórias graves em dois surtos separados em humanos. O primeiro deles surgiu em junho de 2012, em um paciente adulto em Jeddah, na Arábia Saudita, que morreu de insuficiência respiratória e renal progressiva 11 dias após a sua internação por sintomas respiratórios. Um novo coronavírus foi posteriormente isolado desse paciente e foi nomeado coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) pelo Coronaviridae Study Group (CSG), um grupo de trabalho do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV), responsável pela taxonomia e classificação de vírus na família Coronaviridae. O MERS-CoV é o protótipo do coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio da espécie (Zaki AM, 2012). Três anos após o aparecimento do primeiro paciente com MERS (até 31 de maio de 2015), 1.180 casos de MERS e 483 óbitos foram notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS). Até o final de 2019, 2.499 casos de MERS e 858 mortes foram relatados à OMS desde o início da epidemia, de um total de 27 países. A epidemia de MERS continua em andamento (Morty RE & Ziebuhr J, 2020).

Em dezembro de 2019, vários casos de pneumonia de causa desconhecida surgiram em Wuhan, província de Hubei, República Popular da China, que exibiram uma apresentação clínica indicativa de pneumonia viral. O agente causador foi identificado como um novo coronavírus provisoriamente denominado 2019-nCoV, em seguida alocado como outro membro da espécie coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave. Com base em sua estreita relação genética com SARS-CoV (e um grande número de coronavírus animais "semelhantes a SARS" isolados principalmente de morcegos), o novo coronavírus foi nomeado SARS-CoV-2 pelo CSG-ICTV. A doença causada pelo SARS-CoV-2 em humanos foi denominada pela OMS como "doença de coronavírus 2019", em suma, COVID-19 (Morty RE & Ziebuhr J, 2020). Três meses após o aparecimento dos primeiros casos clínicos do COVID-19 em Wuhan, a epidemia se espalhou rapidamente, atingindo 143 países e levando a OMS a declarar a situação do COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020. Até 30 de abril de 2020, 3.090.445 casos de COVID-19 e 217.769 mortes haviam sido relatados globalmente; no Brasil 71.886 casos e 5.017 mortos (OMS, Report 101, 30/04/2020). MERS e SARS, e, agora também COVID-19, aparecem na lista de 12 doenças identificadas pela OMS como doenças prioritárias por impor maior risco a saúde pública, seja devido ao seu potencial epidêmico ou porque as medidas de controle disponíveis são insuficientes (Morty RE & Ziebuhr J, 2020).

Embora intimamente relacionado à SARS e à MERS, a COVID-19 exibe várias características epidemiológicas, clínicas e patogênicas peculiares que permanecem pouco compreendidas. Enquanto o SARS-CoV-2 parece ser mais facilmente transmitido que o SARS-CoV ou o MERS-CoV, a taxa de mortalidade de COVID-19 ($\pm 2,3\%$) é menor que a do SARS ($\pm 9,5\%$) ou MERS ($\pm 34,4\%$) (Petrosillo N et al, 2020). Além disso, dados iniciais sugerem que idosos e pessoas com condições de saúde subjacentes, incluindo diabetes mellitus, doença pulmonar crônica e doença cardiovascular, apresentam maior risco (CDC, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69, 2020). Para tentar compreender essas características diferentes, surgem hipóteses sobre interações vírus-hospedeiro, como aquelas mediadas pela enzima conversora de angiotensina 2; bem como a consideração de plasmídeos elevados como fator de risco para a suscetibilidade ao COVID-19. Além disso, o diabetes modula as interações vírus-hospedeiro e as respostas imunes ao hospedeiro em COVID-19. Outras infecções por coronavírus e lesões renais relacionadas ao COVID-19 receberam atenção, juntamente com o uso de inteligência artificial e aprendizado de máquina para combater o COVID-19 (Morty RE & Ziebuhr J, 2020).

b. Descrição virótica do Covid-19

Estrutura e replicação do genoma coronavírus

Os CoVs são vírus RNA de cadeia positiva com uma aparência semelhante a uma coroa ao microscópio eletrônico (*coronam* é o termo latino para coroa) devido à presença de glicoproteínas em espículas (*spike*) na capsula (*envelope*) viral. A subfamília *Orthocoronavirinae* da família *Coronaviridae* (ordem *Nidovirales*) classifica-se em quatro gêneros de CoVs: Alphacoronavirus (alfaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) e Gammacoronavirus (gammaCoV).

Além disso, o gênero betaCoV se divide em cinco subgêneros ou linhagens (Chan et al., 2013). A caracterização genômica mostrou que provavelmente morcegos e roedores são as fontes genéticas de alphaCoVs e betaCoVs e as espécies aviárias parecem representar as fontes genéticas de deltaCoVs e gammaCoVs. Fig1

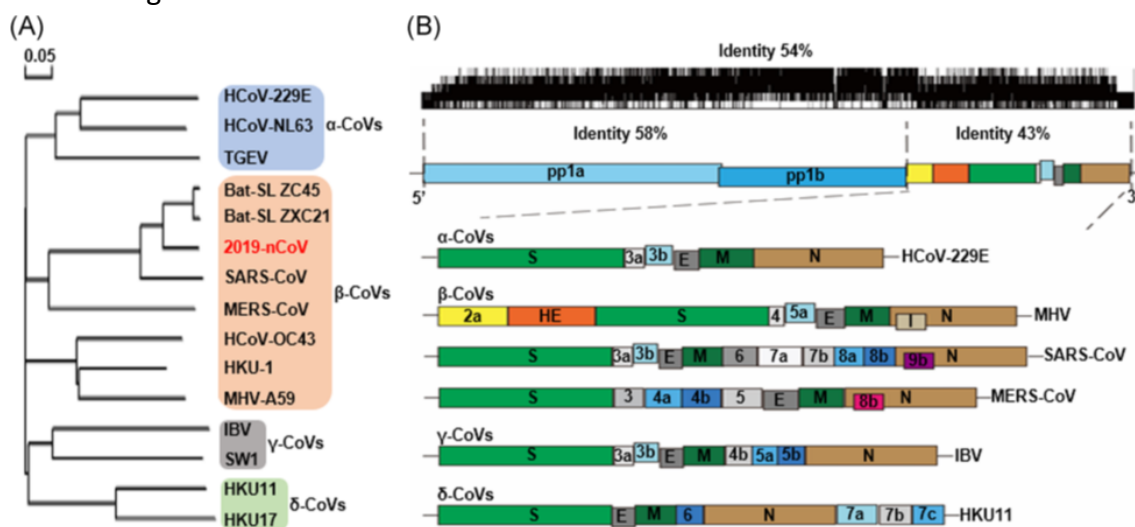


Figura 1 A estrutura genômica e a árvore filogenética dos coronavírus. A, a árvore filogenética dos CoVs representativos, com o novo coronavírus 2019-nCoV destacado em vermelho. B, a estrutura do genoma de quatro gêneros de coronavírus. Pp1a e pp1b representam os dois polipeptídeos longos que são processados em 16 proteínas não estruturais. S, E, M e N indicam espículas de quatro proteínas estruturais, invólucro, membrana e nucleocapsídeos. 2019-nCoV -2019 novo coronavírus; CoVs - coronavírus; He - hemaglutinina-esterase. Nomes virais: HKU -coronavírus identificados pela Universidade de Hong Kong; HCoV - coronavírus humano; IBV -vírus da bronquite infecciosa; MHV - vírus da hepatite murina; TGEV - vírus de gastroenterite transmissível

Membros dessa grande família de vírus podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas em diferentes espécies animais, incluindo camelos, bovinos, gatos e morcegos. Até o momento, sete CoVs humanos (HCoVs) — capazes de infectar humanos — foram identificados. Alguns dos HCoVs foram identificados em meados da década de 1960, enquanto outros foram detectados apenas no novo milênio.

Em geral, estimativas sugerem que 2% da população é portadora saudável de um CoV e que esses vírus são responsáveis por cerca de 5% a 10% das infecções respiratórias agudas (Chen et al., 2020).

- CoVs humanos comuns: HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 (betaCoVs da linhagem A); HCoV-229E e HCoV-NL63 (alphaCoVs). Podem causar resfriados comuns e infecções respiratórias superiores auto-limitantes em indivíduos imunocompetentes. Em indivíduos imunocomprometidos e idosos, podem ocorrer infecções do trato respiratório inferior.
- Outros CoVs humanos: SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV (betaCoVs da linhagem B e C, respectivamente). Estes causam epidemias com gravidade clínica variável com manifestações respiratórias e extra-respiratórias. Em relação ao SARS-CoV, MERS-CoV, as taxas de mortalidade são de até 10% e 35%, respectivamente.

Assim, o SARS-CoV-2 pertence à categoria betaCoVs. Tem forma redonda ou elíptica e muitas vezes pleomórfica, e um diâmetro de aproximadamente 60-140 nm. Como outros CoVs, é sensível aos raios ultravioleta e ao calor. Além disso, esses vírus podem ser efetivamente inativados por solventes lipídicos, incluindo éter (75%), etanol, desinfetante contendo cloro, ácido peroxiacético e clorofórmio, exceto para clorexidina.

Em termos genéticos, Chan et al. provaram que o genoma do novo HCoV, isolado de um paciente com pneumonia atípica após visitar Wuhan, tinha 89% de identidade nucleotídica com morcego SARS-como CoVZXC21 e 82% com o de SARS-CoV(Chan et al., 2020). humano. Por essa razão, o novo vírus foi chamado de SARS-CoV-2. Fig. 2

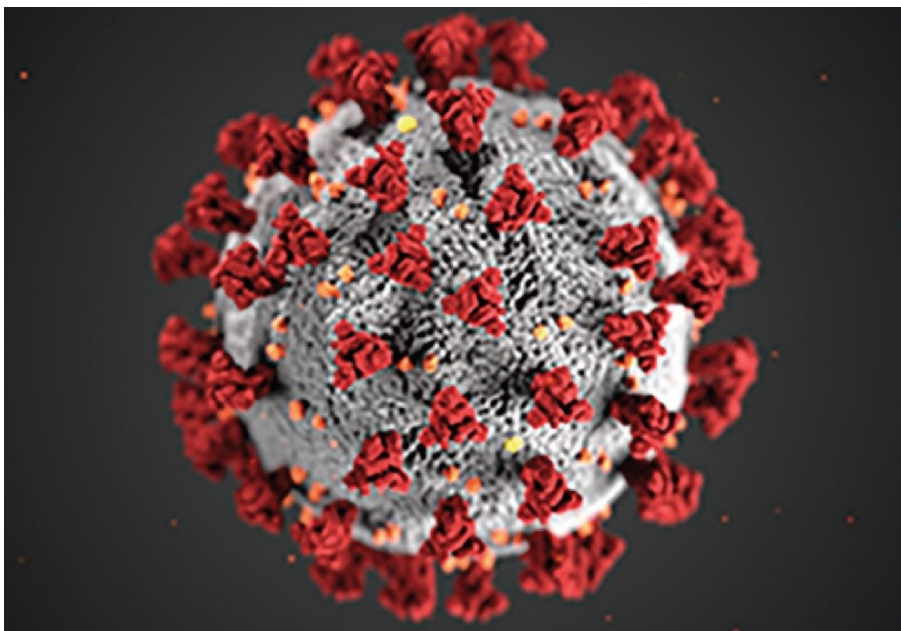


Figura 2. A ilustração revela a morfologia ultraestrutural exibida por coronavírus. Note as espículas que adornam a superfície externa do vírus, na qual transmitem a visão de uma coroa em torno do virion, quando visto na microscopia eletrônica. Foto: CDC/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins

Seu genoma RNA de um só fio contém 29891 nucleotídeos, codificando para 9860 aminoácidos. Embora suas origens não sejam totalmente compreendidas, essas análises genômicas sugerem que o SARS-CoV-2 provavelmente evoluiu de uma cepa encontrada em morcegos. O potencial amplificador do hospedeiro mamífero, intermediário entre morcegos e humanos, no entanto, não é conhecido. Uma vez que a mutação na cepa original poderia ter desencadeado diretamente a virulência em relação aos seres humanos, não é certo que este intermediário exista.

Os CoVs constituem-se de vírus de RNA de cadeia positiva com nucleocapsídeos. Para abordar mecanismos patogênicos do SARS-CoV-2, sua estrutura viral e genoma devem ser considerados. Nos CoVs, a estrutura genômica é organizada em um +ssRNA de aproximadamente 30 kb de comprimento — os maiores vírus RNA conhecidos — e com uma estrutura de 5'cap e cauda 3'-poly-A. A partir do RNA viral, realiza-se a síntese da poliproteína 1a/1ab (pp1a/pp1ab) no hospedeiro. A transcrição funciona através do complexo de replicação-transcrição (*replication-transcription complex*) (RCT) organizado em vesículas de dupla membrana e através da síntese de seqüências de RNAs subgenômicas (sgRNAs). Note-se que a rescisão da transcrição ocorre em seqüências regulatórias de transcrição, localizadas entre os chamados quadros de leitura aberta (*open reading frames*) (ORFs) que funcionam como modelos para a produção de mRNAs subgenômicas. No genoma cov atípico, pelo menos seis ORFs podem estar presentes. Entre estes, uma mutação por deslocamento (*frameshift*) entre ORF1a e ORF1b orienta a produção de polipeptídeos pp1a e pp1ab que são processados por protease tipo chymotrypsin viralmente codificada (3CLpro) ou protease principal (Mpro), bem como uma ou duas proteases semelhantes a papaína para a produção de 16 proteínas não estruturais (nsps). Além de ORF1a e ORF1b, outros ORFs codificam proteínas estruturais, incluindo proteínas espiculares (*spike*), membrana, capsula (*envelope*) e nucleocapsídeos e cadeias proteicas acessórias. Diferente, os CoVs apresentam proteínas estruturais e acessórias especiais traduzidas por sgRNAs⁴dedicados (Perlman & Netland, 2009).

Funções de proteínas não estruturais e estruturais na replicação coronavírus

A maioria dos nsps de nsp1-16 foi relatado por suas funções específicas na replicação de CoVs. No entanto, as funções de alguns dos nsps são desconhecidas ou não são bem compreendidas. As funções conhecidas dos 16 nsps são resumidas na Tabela 1.

Quatro proteínas estruturais são essenciais para a montagem de um virion e pronto para uma infecção de CoVs. Os homotrimeros de proteínas S compõem as espículas na superfície viral e são responsáveis pela afinidade aos receptores hospedeiros (Delmas & Laude, 1990; Nal, 2005). A proteína M tem três domínios transmembranas e molda os virions, que promove a curvatura da membrana e se liga ao nucleocapsídeo (Neuman et al., 2011; DeDiego et al., 2007). A proteína E desempenha um papel na montagem e liberação do vírus, e está envolvida na patogênese viral (Nieto-Torres et al., 2014; Fehr & Perlman, 2015). A proteína N contém dois domínios, ambos podem ligar o genoma RNA do vírus através de mecanismos diferentes. É relatado que a proteína N pode se ligar à proteína nsp3 para ajudar a amarrar o genoma ao RTC e embalar o genoma encapsulado em virions (Chang et al., 2006; Hurst et al., 2009). N também é um antagonista do interferon (IFN) e repressor codificado viral da interferência de RNA, que parece ser benéfico para a replicação viral (Cui et al., 2015).

Tabela 1: As 16 proteínas não estruturais dos coronavírus e suas funções

nps	Functions
nps1	Cellular mRNA degradation, inhibiting IFN signaling
nps2	Unknown
nps3	PLP, polypeptides cleaving, blocking host innate immune response, promoting cytokine expression
nps4	DMV formation
nps5	3CL ^{pro} , M ^{pro} , polypeptides cleaving, inhibiting IFN signaling
nps6	Restricting autophagosome expansion, DMV formation
nps7	Cofactor with nps8 and nps12
nps8	Cofactor with nps7 and nps12, primase
nps9	Dimerization and RNA binding
nps10	Scaffold protein for nps14 and nps16
nps11	Unknown
nps12	Primer dependente RdRp
nps13	RNA helicase, 5' triphosphatase
nps14	Exoribonuclease, N7-Mtase
nps15	Endoribonuclease, evasion of dsRNA sensors
nps16	2'-O-Mtase; avoiding MDA5 recognition, negatively regulating innate immunity

Abbreviations: 3CL^{pro}, chmotrypsin-like protease; DMV, double-membrane vesicle; dsRNA, double-stranded RNA viroses; IFN, interferon; mRNA, Messenger RNA; M^{pro}, main protease.

c. Fisiopatologia geral

Mecanismo de invasão da SARS-CoV-2 nas células hospedeiras

Os coronavírus são vírus envelopados de RNA de fita simples com polaridade positiva e cerca de 30 kb. Eles infectam uma grande variedade de espécies hospedeiras (Channappanavar et al., 2014). São amplamente divididos em quatro gêneros; α , β , γ e δ com base em sua estrutura genômica. Os coronavírus α e β infectam apenas mamíferos (Rabi et al., 2020). Os coronavírus humanos, como 229E e NL63, são responsáveis pelo resfriado e gripe (laringotraqueobronquite) comuns e pertencem ao coronavírus α . Por outro lado, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são classificados como β coronavírus.

O ciclo de vida do vírus com o hospedeiro consiste nas 5 etapas a seguir: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. Uma vez que os vírus se ligam aos receptores do hospedeiro (ligação), eles entram nas células hospedeiras por endocitose ou fusão da membrana (penetração). Uma vez que o conteúdo viral é liberado dentro das células hospedeiras, o RNA viral entra no núcleo para replicação. O RNAm viral é usado para produzir proteínas virais (biossíntese). Então, novas partículas virais são produzidas (maturação) e liberadas. Os coronavírus consistem em quatro proteínas estruturais; espícula (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N) (Bosch et al., 2013). A espícula é composta por uma glicoproteína trimétrica transmembrana que se projeta da superfície viral, determinando a diversidade do coronavírus e tropismo do hospedeiro. A espícula compreende duas subunidades funcionais: a subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira e a subunidade S2 pela fusão das membranas virais e celulares.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi identificada como um receptor funcional para SARS-CoV (Li et al., 2003). Análises estruturais e funcionais mostraram que a espícula de SARS-CoV-2 também se ligava ao ECA2 (Chen et al., 2020; Letko et al., 2020; Walls et al., 2020). A expressão da ECA2 foi alta no pulmão, coração, íleo, rim e bexiga (Zou et al., 2020). No pulmão, a ECA2 foi altamente expressada nas células epiteliais do pulmão. Se a SARS-CoV-2 se liga ou não a um alvo adicional, é necessária uma investigação mais aprofundada. Após a ligação de SARS-CoV-2 à proteína hospedeira, a proteína da espícula sofre clivagem da protease. Foi proposto como modelo uma clivagem seqüencial da protease em duas etapas para ativar a proteína da espícula de SARS-CoV e MERS-CoV, consistindo em clivagem no sítio de clivagem S1/S2 para priming e uma clivagem para ativação no sítio S'2, um posição adjacente a um peptídeo de fusão dentro da subunidade S2 (Millet & Whittaker, 2014; Belouzard et al., 2020; Ou et al., 2020). Após a clivagem no sítio de clivagem S1/S2, as subunidades S1 e S2 permanecem não covalentemente ligadas e a subunidade S1 distal contribui para a estabilização da subunidade S2 ancorada à membrana no estado de preferência (Walls et al., 2020). Presumivelmente, a clivagem subsequente no sítio S'2 ativa a espícula para fusão de membrana por meio de alterações conformacionais irreversíveis. A espícula do coronavírus é incomum entre os vírus, porque uma variedade de diferentes proteases pode clivá-lo e ativá-lo (Belouzard et al., 2012). As características únicas do SARS-CoV-2 entre os coronavírus é a existência do sítio de clivagem da furina (sequência "RPPA") no sítio S1/S2. O sítio S1/S2 de SARS-CoV-2 foi inteiramente submetido à clivagem durante a biossíntese, em um drástico contraste com a espícula de SARS-CoV, o qual foi incorporada na montagem sem clivagem (Walls et al., 2020). Embora o sítio S1/S2 também tenha sido submetido à clivagem por outras proteases, como a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e a catépsina L (Hoffmann et al., 2020; Ou et al., 2020), a expressão onipresente de furina provavelmente torna esse vírus muito patogênico.

Apresentação de antígenos na infecção por coronavírus

Enquanto o vírus entra nas células, seu antígeno será apresentado às células de apresentação de antígeno (APC), que é uma parte central da imunidade antiviral do corpo. Os peptídeos antigênicos são apresentados pelo principal complexo de histocompatibilidade (MHC; ou antígeno leucocitário humano (HLA) em humanos) e depois reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CTLs) vírus-específicos. Portanto, o entendimento da apresentação do antígeno da SARS-CoV-2 ajudará a nossa compreensão da patogênese do COVID-19. Infelizmente, ainda não há relatos sobre o assunto, e só podemos obter algumas informações de pesquisas anteriores sobre SARS-CoV e MERS-CoV.

A apresentação antigênica do SARS-CoV depende principalmente das moléculas do MHC I (Liu et al, 2010), mas o MHC II também contribui para a sua apresentação. Pesquisas anteriores mostram vários polimorfismos do HLA correlacionados à suscetibilidade do SARS-CoV, como HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DR B1*1202 (Keicho et al., 2009) e HLA-Cw* 0801 (Chen et al., 2006), enquanto os alelos HLA-DR0301, HLA-Cw1502 e HLA-A*0201 estão relacionados à proteção contra a infecção por SARS (Wang et al, 2011). Na infecção por MERS-CoV, moléculas de MHC II, como HLA-DRB1*11: 01 e HLA-DQB1*02:0, estão associadas à suscetibilidade à infecção por MERS-CoV (Hajeer et al., 2016). Além disso, os polimorfismos genéticos da MBL (lectina de ligação à manose) associados à apresentação do antígeno estão relacionados ao risco de infecção por SARS-CoV (Tu et al., 2015). Essas pesquisas fornecerão pistas valiosas para a prevenção, tratamento e mecanismo do COVID-19.

Imunidade humoral e celular

Semelhante às infecções virais agudas comuns, a apresentação de antígenos estimula a imunidade humoral e celular do corpo, mediada por células B e T específicas de vírus.

O anticorpo contra vírus SARS-COV possui um padrão típico de produção de IgM e IgG.

Os anticorpos IgM específicos desaparecem no final da semana 12, enquanto a IgG pode durar muito tempo, indicando que os anticorpos IgG desempenham um papel protetor (Li et al, 2003), e esses anticorpos SARS-COVID são principalmente S e N específicos (Li et al., 2020).

As respostas das células T são iniciadas pela apresentação do antígeno via células dendríticas (DC) e macrófagos.

DCs e macrófagos podem fagocitar células epiteliais apoptóticas infectadas por vírus (Fujimoto et al, 2000), o que leva à apresentação de antígenos nas células T, ou DCs e macrófagos também podem estar infectados com vírus.

Células epiteliais, macrófagos alveolares e células dendríticas são três componentes principais da imunidade inata nas vias aéreas (Yoshikawa et al., 2009).

As células dendríticas (DCs) residem sob o epitélio. Os macrófagos estão localizados no lado apical do epitélio.

DCs e macrófagos servem como células imunes inatas para combater o vírus até que a imunidade adaptativa esteja envolvida (Yoshikawa et al., 2009).

Essas células apresentadoras de antígeno se movem para os linfonodos drenantes para apresentar antígenos virais para as células T CD4 + e CD8 +. As células T desempenham um papel crítico. As células T CD4 + ativam células B para promover a produção de anticorpos específicos para vírus, enquanto as células T CD8 + podem matar células virais infectadas.

Pacientes com doença grave apresentam linfopenia, particularmente redução das células T do sangue periférico (Zhou et al., 2020), aumento das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL)) 6, 10, proteína quimioatraente granulocitária 1 (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP-1 α), e fator de necrose tumoral - α (TNF- α) (Qin et al., 2020).

Quanto mais severas as condições dos pacientes, mais altos são os níveis de IL-6. As células T CD4 + e CD8 + foram ativadas nesses pacientes, como sugerido pela maior expressão de CD69, CD38 e CD44 (Qin et al., 2020).

As células T são esgotadas, demonstradas pela maior porcentagem de subconjuntos do receptor de ponto de verificação TM3 + PD-1 + nas células T CD4 + e CD8 +.

Outro marcador para exaustão do membro NK do grupo 2 (NK62A) está elevado nas células T CD8 + (Zheng et al, 2020).

A exaustão das células T leva à progressão da doença. Também são observadas células T CD4 + patogênicas aberrantes com fator estimulador de colônia de interferon (INF)- γ e de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) na manifestação grave de COVID-19 (Zheng et al, 2020).

O GM-CSF pode ajudar a diferenciar as células imunes inatas e aumentar a função das células T, mas também pode causar danos aos tecidos (Huang et al., 2019).

O vírus infecta células epiteliais do pulmão e produz IL-8 e IL-6.

A IL-8 é uma quimioatraente bem conhecida para neutrófilos e células T. Grande número de células inflamatórias são observadas no pulmão de pacientes graves com COVID-19 (Xu et al., 2020) e essas células consistem em uma constelação de células imunes inatas (maioria neutrófilos) e células imunes adaptativas. Os neutrófilos também podem induzir lesão pulmonar (Xu et al., 2020).

A maioria das células imunes adaptativas infiltradas observadas são prováveis células T, considerando a redução significativa nas células T circulantes relatada (Young et al, 2004).

As células T CD8 + são células T citotóxicas primárias. Pacientes graves também mostraram células T citotóxicas patológicas derivadas de células T CD4 +. Essas células T citotóxicas podem matar vírus, mas também contribuem para a lesão pulmonar (Small et al, 2001).

Os monócitos em circulação respondem ao GM-CSF liberado por essas células T patológicas. Subconjuntos de monócitos inflamatórios CD14 + CD16 + que raramente existem em controles saudáveis foram encontrados em porcentagem significativamente maior nos pacientes com COVID-19 (Small et al, 2001).

Esses monócitos CD14 + CD16 + apresentam alta expressão de IL-6, o que provavelmente acelera a progressão da resposta inflamatória sistêmica (Small et al, 2001).

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi encontrada significativamente expressa nas células linfóides inatas (ILC2) e ILC3. As células NK são membros da ILC1, que é uma grande parte das ILCs no pulmão (~ 95%).

ILC2 e ILC3 ajudam as homeostases das mucosas.

Níveis elevados de dímero D e fibrinogênio são observados em doenças graves, que estão alinhadas com os sintomas respiratórios, trombose e embolia pulmonar observados na pior manifestação da doença.

A função do endotélio é promover vasodilatação, fibrinólise, anti-agregação, desempenhando papel importante na regulação trombótica (Wang et al., 2018).

Perfis hipercoaguláveis observados em doenças graves indicam lesão endotelial significativa. As células endoteliais também expressam ECA2 (Lovren et al, 2008).

A permeabilidade microvascular por lesão endotelial pode facilitar a invasão viral (Lovren et al, 2008).

Em geral, os pacientes pediátricos com COVID-19 apresentam sintomas mais leves quando comparados aos pacientes mais velhos.

A razão para isso permanece indescritível, mas algumas hipóteses podem ser consideradas. Primeiro, a possibilidade de que o nível de expressão da ECA2 possa diferir entre adultos e crianças.

A expressão de ECA2 pode ser menor na população pediátrica. Um estudo anterior descobriu que a ECA2 era mais abundante em células epiteliais ciliadas bem diferenciadas.

O pulmão humano e as células epiteliais continuam a se desenvolver após o nascimento (Jia et al., 2005).

Além disso, o sexo também pode afetar a expressão da ECA2. O gene ECA 2 está localizado no cromossomo X. Os níveis circulantes de ECA2 são mais altos nos homens do que nas mulheres (Patel et al, 2013), o que pode ser em parte responsável pela diferença de gravidade e mortalidade entre homens e mulheres (adulto ou criança) (Wenham et al., 2020).

Segundo, a possibilidade de que as crianças tenham uma resposta qualitativamente diferente ao vírus SARS-COVID-2 do que o adulto.

Com o envelhecimento, a estimulação contínua do antígeno e a involução tímica levam a uma mudança na distribuição do subconjunto de células T, de células T naive para células T de memória central, células T efetoras e células T de memória efetiva (Saule et al, 2006). Juntamente, ocorre a perda de expressão de moléculas coestimuladoras, como CD27 e CD28, com maior suscetibilidade a infecções (Li et al, 2019). Não está claro se o aparecimento de células T patológicas em pacientes adultos com doença grave de COVID-19 se deve ou não à compensação desse processo fundamental de envelhecimento.

No nascimento, as células T CD4 + são prejudicadas na produção de citocinas pró-inflamatórias associadas ao Th1 e enviesadas em direção ao Th2 (Connors et al., 2016). As células T CD8 + reduzem a expressão de mediadores citotóxicos e inflamatórios. Células T com menos capacidade de matar no estágio inicial após o nascimento pode explicar a suscetibilidade à SARS-COV2 em bebês.

O estudo comparando macacos idosos e jovens infectados com SARS-COV mostrou que os idosos apresentaram respostas pró-inflamatórias mais robustas com piores problemas pulmonares (Smits et al., 2010).

A infecção grave por COVID-19 é caracterizada por uma resposta pró-inflamatória maciça ou tempestade de citocinas que resulta em SDRA e disfunção multiorgânica (MODS).

A terceira possibilidade é que a presença simultânea de outros vírus na mucosa pulmonar e nas vias aéreas, comum em crianças pequenas, possa fazer o vírus SARS-COV2 competir com eles e limitar o seu crescimento (Nickbakhsh et al., 2019).

Compreender por que as crianças, em geral, são menos suscetíveis ao COVID-19 grave, ajudaria a planejar a imunoterapia para erradicar esse vírus.

Tempestade de citocina em COVID-19

Os achados clínicos mostraram uma enorme resposta inflamatória durante a infecção por SARS-COV-2, o que leva a uma inflamação pulmonar não controlada, principal causa de fatalidade.

Os relatos da Lancet mostram que a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que ocorre na infecção por COVID-19 é a principal causa de morte (Xu et al., 2010).

Um dos principais mecanismos para a SDRA é a tempestade de citocinas, a resposta inflamatória sistêmica mortal incontrolada resultante da liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (IFN α , IFN- γ , IL-1B, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF α , TGF β , etc) e quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc), por células efetoras imunes na infecção por SARS-COV (Huang et al., 2010).

A rápida replicação viral e o dano celular induzido por regulação negativa e derramamento de ECA2 e aumento dependente de anticorpos (ADE) são responsáveis pela inflamação agressiva causada por SARS-COV-2 (Fu et al., 2020). O SARS-COV-2 seqüestra o mesmo receptor de entrada, ECA2, que o SARS-COV para infecção, sugerindo a probabilidade de a mesma população de células ser direcionada e infectada (Gu et al., 2005).

Essa rápida replicação viral causa morte celular epitelial e endotelial maciça, vazamento vascular, desencadeando a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias exuberantes mencionadas acima (Huang et al., 2020).

Propõe-se que a perda da função pulmonar da ECA2 esteja relacionada à lesão pulmonar aguda, pois a regulação negativa da ECA2 e a eliminação podem levar à disfunção do sistema renina-angiotensina, aumentando a inflamação e aumentando a permeabilidade vascular (Imai et al., 2007).

Alguns pacientes, particularmente aqueles que produzem anticorpos neutralizantes precocemente, experimentam inflamação persistente, SDRA e até morte súbita, enquanto a maioria dos pacientes sobrevive às respostas inflamatórias e elimina o vírus (Fu et al., 2020).

Isso também ocorre na infecção por SARS-COV-2 e uma possível explicação para isso é um mecanismo de aprimoramento dependente de anticorpos (ADE) recentemente proposto por Fu et al. (2020).

A ADE é um fenômeno bem conhecido que foi confirmado em múltiplas infecções virais (Takada & Kawaoka, 2003).

O ADE pode promover a captação celular viral de complexos vírus-anticorpo infecciosos após sua interação com receptores Fc (FcR), Fc γ R ou outros receptores, resultando em infecção aumentada de Fc γ R com o complexo anticorpo neutralizador de proteínas anti-S vírial (Anti-S-IgG) pode facilitar respostas inflamatórias e replicação viral persistente nos pulmões (Fu et al., 2020).

Portanto, a tempestade de citocinas desencadeará um ataque violento do sistema imunológico ao corpo, causando SDRA e falência de múltiplos órgãos e, finalmente, levando à morte em casos graves de infecção por SARS-COV-2, assim como ocorre em infecções por SARS-COV e MERS-COV (Xu et al., 2020).

Evasão imunológica de coronavírus

Para sobreviver melhor nas células hospedeiras, o SARS-COV usa várias estratégias para evitar respostas imunes.

Os padrões moleculares associadas à patógenos (PMAPs) são estruturas microbianas evolutivas que podem ser reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrões (RRPs).

No entanto, o SARS-COV e o MERS-COV podem induzir a produção de vesículas de membrana dupla que não possuem RRP e, em seguida, replicam-se nessas vesículas, evitando a detecção do ds-RNA do hospedeiro (Snijder et al., 2006).

A apresentação do antígeno também pode ser afetada pelo coronavírus. Por exemplo, a expressão gênica relacionada à apresentação de antígenos é regulada negativamente após a infecção por MERS-COV, o que mostra que mecanismos epigenéticos podem estar envolvidos (Menachery et al., 2018).

Portanto, a destruição da evasão imunológica da SARS-COV 2 é imperativa no tratamento e no desenvolvimento de drogas.

Fatores que afetam a patogênese do vírus

As comorbidades são doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, além de diabetes. Várias anormalidades também foram observadas, incluindo deficiência imunológica celular, ativação da coagulação, lesão do miocárdio, lesão hepática e renal e infecção bacteriana secundária (Chen et al., 2020). Na maioria dos casos de doença grave e morte, linfopenia e inflamação sustentada foram registradas. Notavelmente, essas observações em pacientes com COVID-19 são semelhantes às que sofreram de síndrome respiratória aguda grave (SARS) durante a epidemia de 2003. Pode haver um mecanismo biológico por trás dessa anomalia epidemiológica (Liu et al, 2010).

Para entender a taxa de propagação do vírus entre as pessoas, é crucial descobrir se o COVID-19 está em mutação para melhorar sua ligação aos receptores humanos para infecção, considerando sua alta taxa de mutação. Qualquer adaptação na sequência COVID-19 que possa torná-lo mais eficiente na transmissão entre pessoas também pode aumentar sua virulência (Martinez, 2020). Espera-se que o COVID-19 se torne menos virulento através de transmissões de humano para humano, devido a gargalos genéticos para vírus de RNA, que geralmente ocorrem durante as transmissões de gotículas respiratórias (Casella et al., 2020).

A infecção induzida por coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) pode estar associada a uma coagulopatia, achados consistentes com alterações inflamatórias induzidas por infecção, como observado em pacientes com coagulopatia intravascular disseminada (CID). A falta de imunidade prévia ao COVID-19 resultou em grande número de pacientes infectados em todo o mundo e em incertezas quanto ao gerenciamento das complicações que surgem no curso desta doença viral. Os pulmões são o órgão alvo do COVID-19; os pacientes desenvolvem lesão pulmonar aguda que pode progredir para insuficiência respiratória, embora também possa ocorrer insuficiência de vários órgãos. A coagulopatia inicial do COVID-19 apresenta elevação proeminente dos produtos de degradação do dímero D e fibrina / fibrinogênio, enquanto anormalidades no tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina e contagem de plaquetas são relativamente incomuns nas apresentações iniciais. Sugere-se a triagem de testes de coagulação, incluindo a medição dos níveis de dímero-D e fibrinogênio. A coagulopatia associada ao COVID-19 deve ser gerenciada como seria para qualquer paciente gravemente doente, seguindo a prática estabelecida de usar profilaxia tromboembólica para pacientes internados que estão gravemente enfermos, e medidas de cuidados de suporte padrão para aqueles com coagulopatia induzida por sepse ou DIC. Embora o dímero-D, a fisiologia da sepse e a coagulopatia consumptiva sejam indicadores de mortalidade, os dados atuais não sugerem o uso de doses de anticoagulação com intensidade total, a menos que seja indicado de outra forma clinicamente. Embora exista uma coagulopatia associada ao COVID-19, as manifestações hemorrágicas, mesmo naquelas com CID, não foram relatadas. Se ocorrer sangramento, devem ser seguidas as diretrizes padrão para o tratamento de CID e sangramento (Connors & Levy, 2020).

Segundo Fogarty et al. (2020), dado que o risco trombótico é significativamente impactado pela raça, juntamente com as evidências acumuladas de que a coagulopatia é importante na patogênese do COVID-19, os autores levantam a possibilidade intrigante de que a vasculopatia pulmonar pode contribuir para as diferenças inexplicáveis que estão começando a surgir, destacando a suscetibilidade racial à mortalidade pela COVID -19.

d. Fisiopatologia na TRA

Há relatos na literatura de que alguns pacientes sintomáticos para a doença de coronavírus 2019, a COVID -19, desenvolveram múltiplas síndromes de disfunção orgânica além de alterações pulmonares. Portanto, o estudo da suscetibilidade viral ao coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em outros órgãos além do pulmão é importante para uma compreensão mais profunda da patogênese viral.

Existem dados limitados sobre o impacto da COVID -19 na reprodução humana. O SARS-CoV-2 é novo e a infecção em humanos foi recentemente descrita. Portanto, a falta de evidência não deve ser considerada tranquilizadora, uma vez que apenas quatro meses se passaram desde que a infecção pelo novo coronavírus foi descrita em humanos. Até o momento, não houve relatos da presença do SARS-CoV-2 no trato reprodutivo feminino, nas secreções vaginais, no líquido amniótico ou no líquido peritoneal (Singh et al., 2020).

Foi descrito que o SARS-CoV-2 utiliza o domínio S1 da proteína spike para fusão com os receptores da célula do hospedeiro, sendo os receptores mais estudados: ACE2, TMPRSS2, CD26, Ezrin e ciclofilinas (Millet et al., 2012; Song et al., 2018; Zhou et al., 2020). O sistema reprodutivo masculino expressa ACE2 nas células de Leydig e Sertoli testiculares e nas espermatogônias (Wang, Xu, 2020), e estas, desempenham algum papel na espermatogênese. Sabe-se também, que a concentração de receptores ACE2 é maior no sistema reprodutor masculino do que no sistema reprodutor feminino. Esses achados sugerem que o testículo é um órgão bastante vulnerável à infecção pelo SARS-CoV-2, o que pode resultar em falha na espermatogênese.

Há evidências de que a COVID -19 causa orquite grave e que, associada à febre, possa afetar a espermatogênese. Portanto, a fertilidade masculina pode permanecer diminuída por 72-90 dias após infecção pelo SARS-CoV-2 devido à diminuição da concentração e motilidade espermática (Carlsen et al., 2003; Jung, Schuppe, 2007). Não foi encontrado o vírus SARS-CoV-2 em amostras de sêmen (Pan et al., 2020).

A expressão do ACE2 foi relatada em ovários humanos (Pan et al., 2013; Genecards, 2020) e também nos oócitos (Bgee, 2020) colocando então o ovário como alvo em potencial a infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, a presença do receptor não significa necessariamente, infecção pelo SARS-CoV-2. Todavia, é possível inferir que as células que expressam o receptor ACE2 possam atuar como células-alvo, sendo suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 (Zou et al., 2020).

Neste momento, não se sabe se o SARS-CoV-2 utiliza receptores ACE2 no sistema reprodutivo feminino, e qual seria o impacto sobre a qualidade dos oócitos, sobre o desenvolvimento embrionário ou sobre a gravidez subsequente. Não há recomendação atual para o rastreamento para a COVID-19 em doadoras de oócitos ou doadores de sêmen. É fundamental que haja uma investigação mais aprofundada para garantir a segurança dos gametas armazenados e a segurança dos pacientes submetidos a técnicas de reprodução assistida. A infecção por SARS-CoV-2 pode afetar os tecidos do sistema reprodutor masculino e até os dados atuais parece não afetar o sistema reprodutor feminino, apesar da presença do receptor ACE2. Estudos adicionais são necessários para avaliar os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a fertilidade masculina e feminina (Singh et al., 2020).

Pelo fato de não existirem comprovações científicas que sugiram que os gametas femininos ou masculinos sejam impactados diretamente pelo SARS-CoV-2, a técnica de reprodução assistida a ser utilizada seria a Injeção Intracitoplasmática dos Espermatozoides (ICSI), que realiza a desnudação do oócito antes da injeção, retirando as células da granulosa, que contém receptores ACE2 (Yan et al., 2020). Assim, a ICSI diminuiria a quantidade de células que expressam os receptores ACE2, diminuindo assim a probabilidade da presença do SARS-CoV-2. Até o presente momento não foi relatada a presença do SARS-CoV-2 no trato reprodutor masculino e nem no feminino.

e. Fisiopatologia na gravidez

As mulheres grávidas e seus fetos representam uma população de alto risco durante surtos de doenças infecciosas. As alterações mecânicas e fisiológicas na gravidez aumentam a suscetibilidade a infecções e as tornam intolerantes à hipóxia. Durante a gravidez, quando o sistema cardiorrespiratório é afetado, há uma rápida progressão para insuficiência respiratória. Além disso, na gravidez, a atenuação da imunidade mediada por células Th1 devido à mudança fisiológica para um ambiente dominante por Th2 contribui para a morbidade infecciosa geral, aumentando, assim, a suscetibilidade materna a patógenos intracelulares, como vírus. Esses desafios únicos exigem uma abordagem integrada para as gestações afetadas pela SARS-CoV-2 (Gottfredsson, 2008; Dashraath et al., 2020).

Um componente crítico no controle de qualquer ameaça de doença transmissível é o atendimento a populações vulneráveis. É sabido que as mulheres grávidas são extremamente afetadas por distúrbios respiratórios, que estão associados ao aumento da morbidade infecciosa e a altas taxas de mortalidade materna. Relatou-se que as mulheres grávidas apresentam risco aumentado de complicações e óbito devido à pandemia do vírus H1N1 em 1918 e infecção pelo vírus da gripe em 2009 e tinham probabilidade mais de quatro vezes maior de serem internadas no hospital do que a população em geral (Gottfredsson, 2008; Jamieson et al., 2009). Embora a maioria das infecções pelo coronavírus humano seja leve, as epidemias de SARS-CoV e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) das duas últimas décadas foram especialmente graves, com cerca de 50% das mulheres grávidas tendo sido internadas em na unidade de terapia intensiva, e a taxa de mortalidade era tão alta quanto 25% para essas mulheres (Wong et al., 2004; Alfaraj et al., 2019).

Existem resultados conflitantes sobre complicações maternas e neonatais adversas durante a infecção por SARS, associadas a uma alta incidência de aborto espontâneo, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, aplicação de intubação endotraqueal, internação em unidade de terapia intensiva, insuficiência renal e coagulopatia intravascular disseminada (Qiao, 2020).

Suscetibilidade fisiológica à COVID-19

Mecanismo do SARS-CoV-2 em células hospedeiras

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples e envelopados. O ciclo de vida do vírus com o hospedeiro consiste nas cinco etapas a seguir: ligação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. Uma vez que os vírus se ligam aos receptores do hospedeiro (ligação), eles entram nas células hospedeiras por endocitose ou fusão da membrana (penetração). Uma vez que o conteúdo viral é liberado dentro das células hospedeiras, o RNA viral entra no núcleo para replicação. A biossíntese é o mRNA viral usado como estrutura para produzir proteínas virais. Em seguida, novas partículas virais são produzidas em uma etapa de maturação e liberadas (Bosch et al., 2003; Yuki et al., 2020).

Uma proteína chamada Spike, que é uma glicoproteína trimétrica transmembrana que se projeta a partir da superfície viral, determina o tropismo do hospedeiro. A spike é composta por duas subunidades funcionais; a subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira e a subunidade S2, pela fusão das membranas virais e celulares. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um componente enzimático essencial do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foi identificada como um receptor funcional para SARS-CoV (Li et al., 2003; Chen et al., 2020; Walls et al., 2020). A expressão de ACE2 foi alta no pulmão, coração, íleo, rins, coração, intestino e bexiga (Abassi et al., 2020; Jakovac, 2020; South et al., 2020; Zou et al., 2020). No pulmão, a ACE2 foi altamente expressa nas células epiteliais pulmonares (Hamming et al., 2004; Jia et al., 2005), permitindo que o vírus entre e as destrua. Após a ligação de SARSCoV-2 à proteína ACE2 hospedeira, a proteína viral spike sofre clivagem de protease em um processo de duas etapas. Essas clivagens ativam a proteína spike para a fusão da membrana do hospedeiro por meio de alterações irreversíveis e conformacionais. A característica exclusiva de SARS-CoV-2 entre os coronavírus é a existência de um sítio específico de clivagem de furina (sequência “RPPA”) no sítio S1/S2, o que torna esse vírus muito patogênico (Belouzard et al., 2012).

O papel das respostas imunes maternas à COVID-19

A gravidez é um estado imunológico único. O sistema imunológico materno enfrenta grandes desafios: estabelecer e manter a tolerância ao feto alogênico, preservando a capacidade de proteção contra desafios microbianos. Uma gravidez bem-sucedida depende de adaptações imunes afinadas, tanto sistemicamente quanto localmente. Em vez de manter a supressão imunológica, os estados imunológicos maternos se adaptam e mudam ativamente com o crescimento e desenvolvimento do feto em diferentes estágios gestacionais. Ela muda de um estado pró-inflamatório (benéfico para a implantação e placentação do embrião) no primeiro trimestre para um estado anti-inflamatório (útil para o crescimento fetal) no segundo trimestre e, finalmente, atinge um segundo estado pró-inflamatório (preparando para o início do parto) no terceiro trimestre (Mor et al., 2017). Recentemente, o estudo sugeriu um momento preciso dos eventos imunológicos no sangue periférico durante a gravidez a termo denominado “relógio imunológico”. Foi descoberto que a gravidez induziu um aumento robusto e progressivo na sinalização endógena de STAT5ab em vários subconjuntos de células T. O sistema imunológico materno está bem preparado para defender a invasão de patógenos exógenos. Células imunes inatas, como células NK e monócitos, respondem mais fortemente a desafios virais, enquanto algumas respostas imunes adaptativas são reguladas negativamente durante a gravidez; por exemplo, diminuição do número de células de linfócitos T e B (Aghaeepour et al., 2017; Liu et al., 2020). Além disso, durante a gravidez, o trato respiratório superior tende a ficar inchado devido a um alto nível de progesterona e estrogênio, e a expansão pulmonar restrita torna a gestante suscetível a patógenos respiratórios. Como mencionado anteriormente, há ampla evidência de que infecções virais maternas sistêmicas também possam afetar a gravidez (Racicot, Mor, 2017).

Em casos graves, a infecção por COVID-19 está associada a uma tempestade de citocinas produzida pelas células T. Essa tempestade de citocinas leva a um aumento das concentrações plasmáticas de interleucinas 2 (IL2), IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF), proteína induzida por interferon γ 10, proteína quimioatraente de monócitos 10, proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa e fator de necrose tumoral α (TNF- α), que pode ser causada pelo aprimoramento dependente de anticorpos (Dashraath et al., 2020; Huang et al., 2020; Tetro, 2020). As células CD4 + e CD8 + foram ativadas, aumentando a expressão de CD69, CD38 e CD44 em pacientes graves. Essas células T citotóxicas podem matar o vírus, mas também contribuem para a morte de células pulmonares (Zhou et al., 2020).

As infecções virais podem desencadear uma síndrome conhecida como linfocitose hemofagocítica secundária (sHLH). Pacientes com sHLH apresentam hipercinemia fulminante e insuficiência de múltiplos órgãos que eventualmente causam morte. O acometimento pulmonar ocorre em 50% dos pacientes com sHLH. Casos críticos de COVID-19 mostram um perfil de citocinas semelhante ao sHLH, caracterizado por aumento de interleucinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral α e associado à mortalidade (Mehta et al., 2020)

Os monócitos circulantes respondem ao GM-CSF liberado por essas células T patológicas. Os subconjuntos de monócitos inflamatórios CD14+ CD16+, que raramente existem em controles saudáveis, também foram encontrados em uma percentagem significativamente maior nos pacientes com COVID-19. Esses monócitos inflamatórios CD14 + CD16 + apresentaram alta expressão de IL-6, o que provavelmente acelerou a progressão da resposta inflamatória sistêmica (Yuki et al., 2020). Além disso, níveis elevados de IL-6 estão associados a um risco significativamente aumentado de mortalidade em pacientes com COVID-19 (Ruan et al., 2020).

Com base no fato de o primeiro e o terceiro trimestre de gravidez serem pró-inflamatórios, a tempestade de citocinas induzida por SARS-CoV-2 pode induzir um estado inflamatório mais grave nessas mulheres. Além disso, a ocorrência de inflamação materna como resultado de infecção viral durante a gravidez pode afetar vários aspectos do desenvolvimento cerebral fetal e pode levar a uma ampla gama de disfunções neuronais e fenótipos comportamentais que são reconhecidos posteriormente na vida pós-natal (Mor et al., 2017).

Sistema cardiorrespiratório

Em relação à COVID-19, cerca de 80% das infecções são assintomáticas ou leves; 15% são graves (com mais de 50% de envolvimento pulmonar na imagem em 24 a 48 horas), exigindo oxigênio suplementar, e 5% são críticos (com insuficiência respiratória ou disfunção de múltiplos órgãos), necessitando de ventilação mecânica (Wu, McGoogan, 2020). As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez tornam a mulher mais vulnerável a infecções graves. Alterações anatômicas, como aumento do diâmetro transversal da caixa torácica e nível elevado do diafragma, diminuem a tolerância materna à hipóxia. Alterações no volume pulmonar e vasodilatação podem levar a edema da mucosa e aumento de secreções no trato respiratório superior. Além disso, como já visto acima, alterações na imunidade mediada por células contribuem para o aumento da suscetibilidade das mulheres grávidas a serem infectadas por organismos intracelulares, como vírus (Zaigham, Andersson, 2020).

Além disso, essas alterações nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico na gravidez também podem atrasar o diagnóstico e o controle da fonte naquelas com sintomas apenas inócuos do trato respiratório superior, como dor de garganta e congestão nasal; estes últimos são observados em 5% dos pacientes com COVID-19 (Guan et al., 2020). A rinite gestacional, devido à hiperemia da nasofaringe mediada por estrogênio, geralmente afeta um quinto das mulheres saudáveis no final da gravidez e resulta em acentuada congestão nasal e rinorreia; essas características podem mascarar os sintomas de coriza da COVID-19, levando a um derramamento viral não verificado e à transmissão comunitária (Dashraath et al., 2020).

Aproximadamente 18% dos pacientes com COVID-19 sofrem de falta de ar, sendo diferente da dispneia fisiológica devido ao aumento da demanda materna por oxigênio (Guan et al., 2020). Além disso, os volumes pulmonares são alterados durante a gravidez; a capacidade residual funcional, os volumes expiratórios finais e os volumes residuais diminuem constantemente desde o início da gravidez devido à tala diafragmática pelo útero gravídico, resultando em capacidade pulmonar total reduzida a termo e incapacidade de limpar as secreções pulmonares de forma eficaz (Gardner, Doyle, 2004). Isso é pertinente, pois a pneumonia por COVID-19 progride rapidamente da consolidação focal para bilateral difusa do parênquima pulmonar (Shi et al., 2020), que no contexto das alterações pulmonares descritas acima, predispõe mais prontamente à insuficiência respiratória hipoxêmica na gravidez.

Além desses dados, alguns estudos recentes mostraram que mulheres grávidas com pneumonia por COVID-19 apresentaram um padrão semelhante de características clínicas em pacientes adultas não grávidas (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Li et al., 2020).

Tromboembolismo venoso

Tromboembolismo venoso concomitante (Zhai et al., 2020), uma possível causa dos óbitos não explicados, tem sido relatado com frequência em casos de COVID-19 graves, mas seu tratamento ainda é um desafio devido à complexidade entre a terapia antitrombótica e os distúrbios de coagulação (Danzi et al., 2020; Zhai et al., 2020).

A maioria dos pacientes com infecção por COVID-19 pode ter febre e desidratação devido ao resfriamento físico ou administração de medicamentos. Além disso, alguns pacientes podem apresentar complicações gastrointestinais em períodos posteriores, incluindo anorexia ou diarreia, o que pode levar a desidratação grave e volume insuficiente de líquidos, hemoconcentração, o que leva ao aumento da viscosidade do sangue. Todas essas situações são fatores de risco para TEV (Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; Zhai et al., 2020).

As comorbidades como obesidade, estado acamado ou outras comorbidades, especialmente em idosos e pessoas com doenças primárias, com aumento do risco de hipotensão, choque, coma ou sedação, podem levar a um fluxo sanguíneo venoso mais lento dos membros e estase venosa. A liberação de uma grande quantidade de mediadores inflamatórios e a aplicação de hormônios e imunoglobulinas em pacientes graves ou criticamente enfermos pode levar a uma hipercoagulação do sangue. Além disso, ventilação mecânica, cateterismo venoso central e cirurgia podem causar lesão endotelial vascular. A combinação de todos os fatores acima pode levar à ocorrência de trombose venosa profunda ou até à possibilidade de embolia pulmonar letal devido à migração de trombos (Chen et al., 2020; Zhai et al., 2020).

As pacientes grávidas ou pós-parto com COVID-19 também apresentam maior risco de TEV com fatores como idade acima de 35 anos, histórico de TEV, pré-eclâmpsia, retardo de crescimento intrauterino, trombofilia genética, transfusão de sangue, infecção pós-parto, lúpus eritematoso sistêmico, doença cardíaca ou anemia falciforme, obesidade, gravidez múltipla, hemorragia pós-parto, entre outros. (Leffert et al., 2018; Chen et al., 2020).

A liberação de citocinas inflamatórias também induz a produção de fator tecidual e ativa a trombina. Concentrações elevadas de dímero D (acima de 1 micrograma/mL) são consideradas evidências indiretas de aumento da geração de trombina e estão associadas a um risco aumentado de morte (Qin et al., 2020; Zhou et al., 2020). O tratamento anticoagulante com heparina de baixo peso molecular tem sido associado a um prognóstico melhorado em pacientes com infecção grave por COVID-19 (Tang et al., 2020). Considerando que mulheres grávidas normais apresentam evidências de aumento da geração de trombina e de um estado pró-trombótico, além de aumento de inflamação intravascular excessiva no contexto da infecção, essas pacientes podem estar em maior risco de trombose quando afetadas pela COVID-19. A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society of Thrombosis and Hemostasis*) recomendou que a heparina de baixo peso molecular seja considerada em todas essas pacientes (Thachil et al., 2020). Isso deve ser considerado pelos obstetras que cuidam de mulheres grávidas afetadas pela COVID-19. Um perfil de coagulação para detectar a presença de coagulação intravascular disseminada subclínica e o uso de heparina de baixo peso molecular para a prevenção de distúrbios tromboembólicos devem ser considerados e discutidos com médicos e pacientes (Danzi et al., 2020; Qin et al., 2020).

Referências

Abassi Z, Assady S, Khoury EE, Heyman SN. Letter to the Editor: Angiotensin-converting enzyme 2: an ally or a Trojan horse? Implications to SARS-CoV-2-related cardiovascular complications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5): H1080-H1083.

Aghaeepour N, Ganio EA, McIlwain D, Tsai AS, Tingle M, Van Gassen S, Gaudilliere DK, Baca Q, McNeil L, Okada R, Ghaemi MS, Furman D, Wong RJ, Winn VD, Druzin ML, El-Sayed YY, Quaintance C, Gibbs R, Darmstadt GL, Shaw GM, Stevenson DK, Tibshirani R, Nolan GP, Lewis DB, Angst MS, Gaudilliere B. An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol*. 2017;v.2(15) pii: ean2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946.

Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;v.52(3):501-503.

Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:5871-6.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011-1033.

Bgee [site in the Internet]. Gene: ACE2 - ENSG00000130234 - Homo sapiens (human). 2020, Available at: https://bgee.org/?page=gene&gene_id=ENSG00000130234.

Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77:8801-11.

Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2089-2092.

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-.2020 Apr 6.

CDC Covid- Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69: 382-386, 2020. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.

Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-236.

Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013;21(10):544-55.

Chang C, Sue SC, Yu T, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci*. 2006;13(1):59-72.

Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014;59:118-28.

Chauhan RP, Dessie ZG, Noreddin A, El Zowalaty ME. Systematic Review of Important Viral Diseases in Africa in Light of the 'One Health' Concept.; *Pathogens*. 2020 Apr 2019(4). pii: E301. doi:10.3390/pathogens9040301.

Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-815.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; v. 395(10223):p.507-513.

Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 17. pii: S0006-291X(20)30339-9. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol*. 2020 Apr;92(4):418-423.

Chen YM, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, Chang L, Jung SY, Ho MS, Liang KY, Chen HY, Chan YJ, Chu DC. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol*. 2006;44:359-65.

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi: 10.1182/blood.2020006000.

Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, Gordon CL, Zhang F, Levin B, Baird JS, Farber DL. Airway CD8 (+) T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(6):822-30.

Cui L, Wang H, Ji Y, et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J Virol*. 2015;89(17):9029-9043.

Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 Mar 30. pii: ehaa254. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.

Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M, Mattar C, Su LL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; Mar 23. pii: S0002-9378(20)30343-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.

DeDiego ML, Alvarez E, Almazan F, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol*. 2007;81(4):1701-1713.

Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol*. 1990;64(11):5367-5375.

Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015; 1282:1-23.

Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, Bacon CL, Gaule R, Gillett A, Byrne M, Ryan K, O'Connell N, O'Sullivan JM, Conlan N, O' Donnell JS. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/bjh.16749.

Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.

Fujimoto I, Pan J, Takizawa T, Nakanishi Y. Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages. *J Virol*. 2000;74:3399-403.

Gardner MO, Doyle NM. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(2):385-413.

Genecards [site in the Internet]. ACE2 Gene (Protein Coding). 2020, Available at: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression.

Gottfredsson M. [The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history]. *Laeknabladid*. 2008; v. 94(11): p.737-745.

Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, Zou W, Zhan J, Wang S, Xie Z, Zhuang H, Wu B, Zhong H, Shao H, Fang W, Gao D, Pei F, Li X, He Z, Xu D, Shi X, Anderson VM, Leong AS. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202:415-24.

Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y, Zhong N-s. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; v.: p. Hajeer AH, Balkhy H, Johani S, Yousef MZ, Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection. *Ann Thorac Med*. 2016;11:211-3.

Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; v. 203(2): p. 631-637.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.

Huang H, Wang S, Jiang T, Fan R, Zhang Z, Mu J, Li K, Wang Y, Jin L, Lin F, Xia J, Sun L, Xu B, Ji C, Chen J, Chang J, Tu B, Song B, Zhang C, Wang FS, Xu R. High levels of circulating GM-CSF+CD4+ T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study. *Cell Mol Immunol*. 2019;16:602-10.

Hurst KR, Koetzner CA, Masters PS. Identification of in vivo- interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*. 2009;83(14):7221-7234.

Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93:543-8.

Jakovac H. COVID-19 - is the ACE2 just a foe? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 01 APR 2020<https://doi.org/10.1152/ajplung.00119.2020>

Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ, Novel Influenza APWG. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374(9688):451-458.

Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, Farzan M, Wohlford-Lenane C, Perlman S, McCray PB Jr. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79:14614-21.

Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia*. 2007;39(6):203-215.

Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Ha LD, Ban VV, Hoa BK, Hang NT, Hijikata M, Sakurada S, Satake M, Tokunaga K, Sasazuki T, Quy T. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol*. 2009;70:527-31.

Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, Laman JD, de Jong T, van Doornum G, Lim W, Ling AE, Chan PK, Tam JS, Zambon MC, Gopal R, Drosten C, van der Werf S, Escriou N, Manuguerra JC, Stohr K, Peiris JS, and Osterhaus AD. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 362:263-270,2003. doi:10.1016/S0140-6736(03)13967-0.

Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P, members of the SVTET. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anti-coagulants. *Anesth Analg*. 2018;126(3):928-944.

Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5:562-9.

Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;349:508-9.

Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D, Zhang Y, Chen S, Zha X, Li Y, Xu L. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immun Ageing*. 2019;16:24.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.

Li T, Gao GF. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*. 2010;84:11849-57.

Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454.

Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, Smoot J, Gregg AC, Daniels AD, Jervey S, Albaiu D. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci.* 2020;6:315-31.

Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2020;139: 103122.

Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, Vavricka CJ, Iwamoto A, Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, Levitt KS, Oudit GY, Al-Omran M, Stewart DJ, Slutsky AS, Peterson MD, Backx PH, Penninger JM, Verma S. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H1377-84.

Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Anti-microb Agents Chemother.* 2020;64(5).pii: e00399-20.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020; v. 395(10229): p. 1033-1034.

Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Einfeld AJ, Walters KB, Nicora CD, Purvine SO, Casey CP, Monroe ME, Weitz KK, Stratton KG, Webb-Robertson BM, Gralinski LE, Metz TO, Smith RD, Waters KM, Sims AC, Kawaoka Y, Baric RS. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E1012-E1021.

Millet JK, Kien F, Cheung CY, Siu YL, Chan WL, Li H, Leung HL, Jaume M, Bruzzone R, Peiris JS, Altmeyer RM, Nal B. Ezrin interacts with the SARS coronavirus Spike protein and restrains infection at the entry stage. *PLoS One.* 2012;7(11):p.e49566.

Millet JK, Whittaker GR. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:15214-9.

Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469-482.

Morty RE, Ziebuhr J. The pathophysiology of COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, on April 27, 2020, doi:doi.org/10.1152/ajplung.00136.2020.

Nal B. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol.* 2005; 86:1423-1434.

Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011; 174(1):11-22.

Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, von Wissmann B, Reynolds A, McMenemy J, Gunson RN, Murcia PR. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Dec 16. pii: 201911083. doi:10.1073/pnas.1911083116.

Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdiá-Báguena C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. PLOS Pathog. 2014;10(5):e1004077.

Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 101. Geneva: World Health Organization, 2020; Available at Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200430-sitrep-101-covid-19.pdf>.

Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11:1620.

Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. Fertility and Sterility. 2020.

Pan PP, Zhan QT, Le F, Zheng YM, Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. Int J Mol Sci. 2013;14(10):21071-21086.

Patel SK, Velkoska E, Burrell LM. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;40:551-9.

Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat. Rev. Microbiol. 2009;7(6):439-50.

Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, and Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? Clin Microbiol Infect, 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026.

Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet. 2020; 395(10226):760-762.

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020.

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. 2020;9(3). pii: E231. doi: 10.3390/pathogens9030231.

Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. J Clin Invest. 2017;127(5):1591-1599.

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020;1-3.

Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint JP, Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. Mech Ageing Dev. 2006;127:274-81.

- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):425-434.
- Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertility and sterility*. 2020;113(2):252-257.
- Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake DR 3rd, Stoler MH, Enelow RI, Braciale TJ. CD8(+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. *J Exp Med*. 2001;194:1835-46.
- Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, Leijten LM, van IJcken WF, Eijkemans MJ, van Amerongen G, Kuiken T, Andeweg AC, Osterhaus AD, Haagmans BL. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
- Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK, Mommaas AM. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006;80:5927-40.
- Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018;14(8):e1007236.
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-H1090.
- Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications. *Rev Med Virol*. 2003;13:387-98.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020.
- Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72-73.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020.
- Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, Liu W, Wei M, Siu NH, Yang H, Yang W, Cao W, Lau YL, He F, Zhou G. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect*. 2015;71:101-9.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasley D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281-92.
- Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:e90-e95.
- Wang SF, Chen KH, Chen M, Li WY, Chen YJ, Tsao CH, Yen MY, Huang JC, Chen YM. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol*. 2011;24:421-6.

- Wang Z, Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*. 2020;9(4).
- Wenham C, Smith J, Morgan R; Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet*,2020;395:846-8.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, Ng PC, Lam PW, Ho LC, To WW, Lai ST, Yan WW, Tan PY. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-297.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
- Yan J, Li R-Q, Wang H-R, Chen H-R, Liu Y-B, Gao Y, Chen F (2020). Potential influences of COVID-19/ACE2 on female reproductive system.
- Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009;83:3039-48.
- Young RE, Thompson RD, Larbi KY, La M, Roberts CE, Shapiro SD, Perretti M, Nourshargh S. Neutrophil elastase (NE)-deficient mice demonstrate a nonredundant role for NE in neutrophil migration, generation of proinflammatory mediators, and phagocytosis in response to zymosan particles in vivo. *J Immunol*. 2004;172:4493-502.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;108427.
- Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, and Fouchier RA. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, and Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 367: 1814-1820, 2012. doi:10.1056/NEJMoa1211721.
- Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziakas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C, Prevention Treatment of Vte Associated with Covid-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, Xu Y, Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 Mar 19. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.

Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. *Front Med.* 2020.

Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Yingjie qi, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei. H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Ver.* 2020 Mar 13: nwaa041. doi:10.1093/nsr/nwaa041.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

Capítulo 2. Epidemiologia

Adriana de Góes Soligo, Amanda Oliveira Cútaló Prates, Ana Claudia Moura Trigo, Bárbara Souza Melo, Eduardo Veloso Leahy, Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues, Fábio Firmbach Pasqualotto, Felipe Lazar Junior, George Hamilton Caldas Silveira, Ionara Diniz E. S. Barcelos, Ivan Andrade de Araujo Penna, Janaina J. Mendes Maciel, Karina Adami, Marcelo Giacobbe, Marcelo Gomes Cequinel, Maria Madalena Pessoa Caldas, Mariana Kefalás Oliveira Gomes, Matheus Roque, Paulina Alejandra Santander, Paulo Franco Taitson, Pedro Augusto Araujo Monteleone, Renato Fraietta, Sofia Andrade de Oliveira, Tullius Freitas, Wellington de Paula Martins, Zelma Bernardes Costa

Vias de contaminação

A. Vertical?

Adriana de Góes Soligo, Ivan Penna, Madalena Caldas, Ionara Barcelos, Wellington De Paula Martins, Zelma Bernardes Costa

B. N2?

Ana Claudia Moura Trigo, Eduardo Veloso Leahy, Janaína J. Mendes Maciel, Sofia Andrade de Oliveira

C. Sêmen?

Fábio Firmbach Pasqualotto, Matheus Roque, Paulo Franco Taitson, Renato Fraietta

D. Secreções?

Amanda Oliveira Cútaló Prates, Bárbara Souza Melo, Fábio Eugênio Magalhães Rodrigues

E. Evolução da disseminação (curvas)

Felipe Lazar Jr, George Hamilton Caldas Silveira, Marcelo Giacobbe, Marcelo Gomes Cequinel, Pedro Augusto Araujo Monteleone, Túlios Freitas

F. Imunização durante e após a evolução

Karina Adami, Mariana Kefalas Oliveira Gomes, Paulina Alejandra Santander, Pedro Augusto Araujo Monteleone

COVID-19 - Transmissão vertical

A. Introdução

O novo coronavírus (SARS- CoV- 2) foi detectado inicialmente na cidade de Wuhan - China e, rapidamente, disseminou-se pelo mundo (Karimi-Zarchi *et al.*, 2020). Esta pandemia chamou a atenção pela sua rápida transmissibilidade e letalidade predominante na população acima de 60 anos de idade. A via de transmissão da COVID-19 ocorre por contato interpessoal, através de gotículas de saliva, secreções respiratórias e contato com objetos contaminados. Atualmente, há cerca de 3 milhões de pessoas infectadas no mundo e 135.000 mortes (OMS). No Brasil, o número de infectados atingiu a marca de 50.000 pessoas até meados de abril de 2020 (ANVISA).

Os principais sintomas desta doença são relacionados ao trato respiratório, como tosse, dor de garganta, dificuldade para respirar, febre e achados atípicos no exame radiológico pulmonar. Em alguns casos graves há o desenvolvimento da Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (Liang and Acharya, 2020).

A infecção por COVID-19 acomete todas as faixas etárias, incluindo mulheres jovens em idade reprodutiva e gestantes. A redução fisiológica da capacidade de expansão pulmonar durante a gravidez, especialmente no terceiro trimestre, leva a uma limitação ventilatória que pode contribuir para o agravamento do quadro de pneumonia associado ao novo coronavírus. Além disso, as gestantes apresentam uma alteração do estado imunológico que, teoricamente, pode torná-las mais susceptíveis a qualquer doença infecto-contagiosa (Liu H *et al.*, 2020; Liu Y *et al.*, 2020).

A pneumonia materna está associada à um aumento do risco de parto prematuro, restrição de crescimento fetal (RCIU), óbito fetal e neonatal. A transmissão materno-fetal é questionada nesta patologia, contudo, até o momento, não há um consenso sobre o real impacto desta doença em grávidas (Karimi-Zarchi *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta-se menos virulento que outros coronavírus previamente identificados, como o SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis por grave acometimento respiratório em gestantes (Li N *et al.*, 2020). Há uma similaridade estrutural entre os coronavírus e sua atuação na célula hospedeira é mediada, principalmente, pelo receptor ACE2, componente do sistema renina angiotensina. Este receptor, que viabiliza a ação viral, foi encontrado em órgãos alvo como pulmões, coração, rins e placenta. A presença desse receptor na placenta alerta para possibilidade de transmissão vertical (Li M *et al.*, 2020). Há vários relatos clínicos sobre o comportamento viral em gestantes e neonatos, contudo a transmissão vertical ainda não está fundamentada (Liu W *et al.*, 2020).

O presente estudo visa esclarecer a possibilidade de transmissão vertical do COVID-19, através de uma revisão sistemática da literatura, a fim de esclarecer e orientar o planejamento familiar e acompanhamento de gestantes nesse momento.

Metodologia

Registro do Protocolo

Essa revisão não foi registrada previamente.

Critérios de elegibilidade

Todos os estudos observacionais com suspeita de transmissão vertical e revisões sistematizadas que avaliassem o risco de transmissão vertical do COVID-19 foram considerados elegíveis.

Busca e seleção dos estudos

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e EMBASE usando os seguintes termos de busca: (“Coronavirus OR COVID-19 OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV2 OR SARSCoV2”) “AND” (“vertical OR pregnancy OR fetal”).

A última busca foi realizada em 30 de abril de 2020. Os títulos e “abstracts” foram revisados por um autor (WMP), identificando presença de publicações em duplicata e usando os critérios de seleção pré-estabelecidos. Limitamos a busca para artigos publicados em inglês, mas não houve limitação quanto a data ou status da publicação. Após a busca, os textos completos levantados considerados como potencialmente elegíveis foram analisados para determinação final de elegibilidade.

Compilação e extração dos dados

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada e a elegibilidade definitiva foi considerada após leitura dos artigos completos. Os estudos foram caracterizados de acordo com o desenho dos mesmos. Foram recuperados os dados referentes a partos de casos com potencial transmissão vertical, bem como os achados principais e conclusões das revisões sistematizadas. Os dados extraídos foram apresentados em tabelas.

Resultados

Característica e seleção dos estudos

A última busca eletrônica foi realizada em 30 de abril de 2020, resultando em um total de 1.245 registros: Embase (n=383), PubMed (n=447), e Scopus (n=415). Nenhum registro adicional foi observado pela busca manual. Foram excluídos 564 duplicatas e 681 registros foram rastreados baseado no título/abstract resultando na exclusão de 597 registros, uma vez que não eram relacionados à transmissão vertical do COVID-19. Avaliamos os textos completos de 84 registros e consideramos elegíveis (Figura 1):

Três casos com potencial de transmissão vertical (Tabela 1):

- Três relatos do mesmo caso de potencial transmissão vertical em Wuhan Tongji Hospital China (Hu *et al.*, 2020, Wang S *et al.*, 2020, Yu *et al.*, 2020);
- Um relato de caso com potencial transmissão vertical no Renmin Hospital, Wuhan, China (Dong *et al.*, 2020);
- Um relato de caso com potencial transmissão vertical no Imam Khomeini Hospital, Sari, Iran, Iran (Zamaniyan *et al.*, 2020).

Três revisões sistematizadas (Tabela 2):

- uma revisão sistematizada incluindo 19 estudos, com 79 gestações, realizados na China, Arábia Saudita, Coreia do Sul, Emirados Árabes Unidos, Jordânia, Canadá, Hong Kong e Estados Unidos (Di Mascio et al., 2020);
- uma revisão sistematizada incluindo 6 estudos, com 51 gestações, realizados na China (Della Gatta et al., 2020);
- uma revisão sistematizada incluindo 18 estudos, 108 casos, realizados na China, Suécia, Coreia do Sul e Honduras (Zaigham and Andersson, 2020).

Tabela 1: Relatos de potencial transmissão vertical

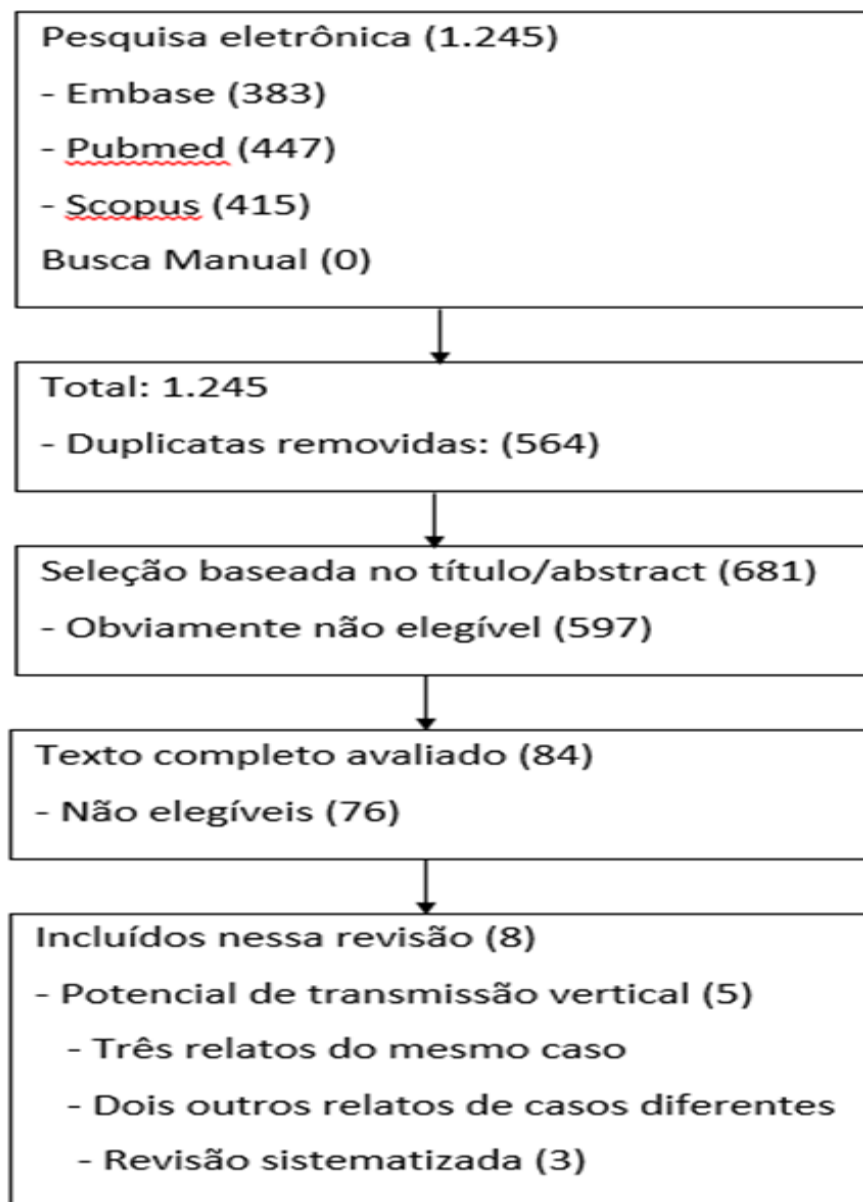
Caso	País	Idade	IG*	Peso RN*	Apgar (1/5)	Tipo de Parto	Principais achados
#1 (Hu et al., 2020, Wang S et al., 2020, Yu et al., 2020)	China	34 anos	39+6	3250g	(8/9)	Cesárea	PCR positivo em swab de orofaringe em RN 36h após o parto.
#2 (Zamanyan et al., 2020)	Irã	22 anos	32	2350g	(8/9)	Cesárea	PCR positivo em LA* colhido no momento da cesárea; PCR negativo em swab nasal e de orofaringe do RN; Positividade em LA por contaminação durante a cesárea (?);
#3 (Dong et al., 2020)	China	29 anos	37+6	3120g	(9/10)	Cesárea	IgM e IgG positivos 2h após o parto; PCR negativo em swab nasal e de orofaringe; IgM e IgG apresentaram queda após 2 semanas; Alta sem sintomas.

*IG: Idade Gestacional; RN: Recém-Nascido; LA: Líquido Amniótico

Tabela 2: Revisões sistematizadas identificadas nessa revisão

Estudo	Principais Achados	Conclusões dos autores
(Di Mascio <i>et al.</i> , 2020)	<p>Os achados dessa revisão sistematizada demonstram que mais de 90% das gestantes hospitalizadas com COVID-19 apresentavam sinais radiológicos sugestivos de pneumonia (CT ou Raio-X de tórax) e os sintomas mais comuns eram febre, tosse e linfopenia. Gestantes infectadas têm maiores taxas de parto pré-termo antes de 37 e 34 semanas, e de aborto quando a infecção é adquirida no início da gestação. Pré-eclâmpsia e parto cesárea também são mais comuns do que na população em geral. A taxa de mortalidade perinatal é de cerca de 10%, enquanto que o efeito adverso perinatal mais comum é sofrimento fetal, com mais da metade dos RN admitidos em unidade de tratamento intensivo. Importante ressaltar que não foi encontrada evidência de trans-</p>	<p>Em mães infectadas por coronavírus, incluindo COVID-19, >90% delas apresentaram pneumonia e o parto pré-termo é o efeito adverso mais comum. Aborto, pré-eclâmpsia, parto cesárea e óbito perinatal (7-11%) também foram mais comuns do que na população em geral. Não houve casos publicados com evidência clínica de transmissão vertical.</p>
(Della Gatta <i>et al.</i> , 2020)	<p>Até o momento, gestantes com COVID-19 quase que invariavelmente tiveram parto cesárea e frequentemente pré-termo. Na maioria dos casos, a indicação cirúrgica não foi descrita de forma clara e existe a possibilidade de que a decisão pela via de parto possa ter sido influenciada pela ansiedade compreensível de ter que lidar com as potenciais consequências de uma nova infecção viral.</p> <p>Pela análise da literatura disponível, a intervenção favoreceu tanto a mãe, quanto o RN, entretanto é necessário cuidado com essa afirmação.</p> <p>Dos 51 casos analisados, pelo menos uma mãe ficou severamente comprometida, mas os dados de follow-up foram escassos.</p> <p>Não há evidência de transmissão vertical, mas experiências prévias com infecções causadas por patógenos semelhantes como SARS e MERS, indicam que a transmissão vertical não é causa exclusiva de morbi-mortalidade fetal. De 48 fetos, houve um natimorto de uma mãe severamente comprometida, e houve um óbito neonatal que não pode ser considerado independente da infecção.</p>	<p>Os dados disponíveis sobre COVID-19 em gestantes não permite uma conclusão clara acerca das implicações clínicas para a mãe e para o feto. A evolução parece ser favorável, mas riscos maternos e fetais podem estar subestimados.</p> <p>Embora o parto pré-termo possa ter sido, em sua maioria, consequência de intervenções eletivas, observa-se uma tendência à prematuridade espontânea. É essencial que estudos futuros forneçam informações mais detalhadas acerca das condições maternas e fetais, bem como o racional para intervenções obstétricas.</p> <p>A experiência, até o momento, está limitada a casos de gestantes que apresentaram a doença no final da gestação e tiveram o parto logo após o diagnóstico.</p> <p>As consequências fetais de uma infecção de longa duração que se inicie precocemente na gestação são desconhecidas.</p>

<p>(Della Gatta <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Até o momento, gestantes com COVID-19 quase que invariavelmente tiveram parto cesárea e frequentemente pré-termo. Na maioria dos casos, a indicação cirúrgica não foi descrita de forma clara e existe a possibilidade de que a decisão pela via de parto possa ter sido influenciada pela ansiedade compreensível de ter que lidar com as potenciais consequências de uma nova infecção viral.</p> <p>Pela análise da literatura disponível, a intervenção favoreceu tanto a mãe, quanto o RN, entretanto é necessário cuidado com essa afirmação.</p> <p>Dos 51 casos analisados, pelo menos uma mãe ficou severamente comprometida, mas os dados de follow-up foram escassos.</p> <p>Não há evidência de transmissão vertical, mas experiências prévias com infecções causadas por patógenos semelhantes como SARS e MERS, indicam que a transmissão vertical não é causa exclusiva de morbi-mortalidade fetal. De 48 fetos, houve um natimorto de uma mãe severamente comprometida, e houve um óbito neonatal que não pode ser considerado independente da infecção.</p>	<p>Os dados disponíveis sobre COVID-19 em gestantes não permite uma conclusão clara acerca das implicações clínicas para a mãe e para o feto. A evolução parece ser favorável, mas riscos maternos e fetais podem estar subestimados.</p> <p>Embora o parto pré-termo possa ter sido, em sua maioria, consequência de intervenções eletivas, observa-se uma tendência à prematuridade espontânea. É essencial que estudos futuros forneçam informações mais detalhadas acerca das condições maternas e fetais, bem como o racional para intervenções obstétricas.</p> <p>A experiência, até o momento, está limitada a casos de gestantes que apresentaram a doença no final da gestação e tiveram o parto logo após o diagnóstico.</p> <p>As consequências fetais de uma infecção de longa duração que se inicie precocemente na gestação são desconhecidas.</p>
<p>(Zaigham and Anderson, 2020)</p>	<p>A maioria dos estudos descreveram que as gestantes de terceiro trimestre apresentavam febre (68%) e tosse (34%). Linfocitopenia (59%) com elevação de proteína C reativa (70%) foi observada em 91% das mulheres que tiveram parto cesárea.</p> <p>Três puérperas necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, mas não houve morte materna. Foram relatados um óbito fetal e um óbito neonatal.</p>	<p>As evidências sugerem possibilidade de morbidade materna severa, com necessidade de cuidados de terapia intensiva, e de óbito perinatal associados à COVID-19 na gestação.</p> <p>A transmissão materno-fetal do SARSCoV-2 não foi detectada na maioria dos casos relatados, embora um neonato tenha apresentado resultado positivo em PCR coletado 36 horas após o parto, apesar de ter sido isolado da mãe.</p> <p>Medidas de monitoramento cuidadoso de gestantes com COVID-19 e de prevenção de infecção neonatal são necessárias.</p>



Discussão

Desde o aparecimento dos primeiros casos de infecção por COVID-19, na China, no final do último ano, a comunidade científica vem analisando todos os relatos de caso e estudos para definir se ocorre transmissão vertical do vírus e criar um protocolo de atendimento à gestante.

Esse cuidado deve-se aos eventos adversos observados na gestação quando da infecção pelo vírus Sars-CoV-1 durante a epidemia de 2002, em que houve aumento expressivo da morbidade das gestantes com aumento do número de abortos e de restrição de crescimento intrauterino de forma a torná-las um grupo vulnerável (Wong *et al.*, 2004).

Estudo publicado por Breslin *et al.*, demonstrou que não parece haver agravamento do quadro clínico das pacientes gestantes infectadas por COVID-19. Os autores relataram que 86% das gestantes apresentaram sintomas médios, 9,3% sintomas severos e apenas 4,7% apresentaram a forma crítica da doença (Breslin *et al.*, 2020), sendo esse um resultado comparável ao da população não gestante.

Nosso estudo realizou uma revisão nas principais bases de dados médicos até dia 30 de abril de 2020 na busca de relatos de transmissão vertical do vírus. Do total de artigos inicialmente selecionados apenas 2% foram elegíveis. Sendo esse número menor ao de Di Mascio *et al.* (2020), que encontram 4% de estudos elegíveis.

Devido ao pequeno número de casos incluídos nos estudos analisados, por serem na maioria retrospectivos não-randomizados e sem critérios claros de seleção, a evidência científica é de baixa qualidade assim como verificado por Di Mascio e Della Gatta. Outra fraqueza desse estudo é a impossibilidade de se estratificar por idade gestacional, tipo de teste realizado, confinamento materno pós-nascimento e hora da realização do exame no neonato.

Após selecionarmos os oito artigos elegíveis, nós identificamos apenas três casos suspeitos de possível transmissão vertical, dois casos na China e um no Irã. O primeiro caso da China, apresenta um viés de metodologia, pois a coleta do swab de orofaringe do neonato para realização de PCR não foi realizada no momento do parto, o que não garante de forma inequívoca a ocorrência de transmissão vertical. No segundo caso chinês, o diagnóstico de possível transmissão vertical foi feito pela positividade da IgM duas horas após o parto, porém seguidos testes de swab com PCR não identificaram o vírus na faringe. Por último, no Irã foi identificado por PCR o vírus no líquido amniótico durante a realização da cesárea, mas não houve positividade nas amostras de nasofaringe. Isso sugere a possibilidade de contaminação peri-operatória (Hu *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Zamaniyan *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020).

Dentre as revisões sistematizadas elegíveis para compor nosso estudo, um total de 238 gestações e 174 partos foram avaliados, desse total foi encontrado apenas um caso suspeito de transmissão vertical relatado no parágrafo acima, os outros dois casos que descrevemos como suspeitos não estavam inclusos nessas revisões.

Embora nas revisões sistematizadas tenhamos dados clínicos e de morbi-mortalidade em gestantes infectadas com COVID-19 e seus recém-nascidos, o dado específico de transmissão vertical, objetivo dessa revisão, é escasso.

Baseado nessas informações não é possível confirmar a existência de nenhum caso de transmissão vertical do COVID-19 até a data de seleção dos artigos. Entretanto, são necessários mais estudos com desenho metodológico correto para dirimir todas as dúvidas e recomendar um protocolo de atendimento.

Referências:

Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, *et al.* COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020.

Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G and Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Vecchiet J, Nappi L, Scambia G, Berghella V *et al.* Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*.

Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C and Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020.

Hu X, Gao J, Luo X, Feng L, Liu W, Chen J, Benachi A, De Luca D and Chen L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vertical Transmission in Neonates Born to Mothers With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstet Gynecol* 2020.

Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, Ferdosian F, Bahrami R. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol* 2020.

Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One* 2020.

Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, Yue L, Li Q, Sun G, Chen L, Yang L. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2020.

Liang H and Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020.

Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol* 2020.

Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med* 2020.

Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* 2020.

Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: what we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020.

Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J and Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis* 2020.

Wong SF, Chow KM, Leung TN, *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004.

Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D *et al.* Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.

Zaigham M and Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020.

Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajani-poor Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M and Azizi S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn* 2020.

B. Transmissão pelo Nitrogênio Líquido

Introdução

Este tópico tem a intenção de discutir a possibilidade de contaminação pelo SARS-COV-2 através do Nitrogênio líquido (N2L), durante o tratamento de Reprodução Assistida, correlacionando com patógenos que já possuem sobrevivência comprovada no N2L.

O nitrogênio líquido é produzido industrialmente pelo processo de liquefação do ar seguido pela destilação fracionada do ar líquido. Para ser viável, a nível comercial, o N2L é recomprimido e reliquefeito (Bielanski, 2012). Por ser um fluido criogênico, causa rápido congelamento ao entrar em contato com o tecido vivo e, por isso, é utilizado atualmente para a criopreservação de tecidos, sêmen, oócitos e embriões (Bielanski, 2012).

A primeira gestação, obtida através de criopreservação de embrião, foi descrita em 1983, por Trouson and Mohr (Trouson & Mohr, 1983). Na época, os embriões foram congelados em tubos ou frascos fechados através do método de resfriamento lento (0,5 a 1°C por minuto) utilizando vapor de nitrogênio líquido (Bielanski, 2012).

Visando otimização dos tratamentos de Reprodução Assistida, em 1985, uma técnica mais avançada de criopreservação foi descrita por Rall e Fahy (Rall & Fahy, 1985). Com esta técnica, eles realizaram o congelamento ultrarrápido ($> 20.000\text{ }^{\circ}\text{C} / \text{min}$) de embriões de camundongos e, desse modo, diferentemente da técnica mais antiga, não houve a formação de cristais de gelo no processo de resfriamento ou aquecimento do material biológico, reduzindo assim a incidência de danos aos embriões ou óvulos durante a criopreservação (Shi et al., 2015). A técnica foi denominada “vitrificação”.

O primeiro relato de gestação de embrião humano, obtido através da vitrificação, aconteceu em 1990 por Gordts et al (Gordts et al., 1990). Essa técnica oferece várias vantagens sobre o congelamento lento em termos de manutenção da viabilidade, perfis genéticos e estrutura citoesquelética das células (Shi et al., 2015). Além disso, está claramente provado, principalmente quando usados dispositivos abertos, que as taxas de sobrevivência, capacidade de desenvolvimento embrionário e taxas de gravidez após a vitrificação são maiores em comparação com o congelamento lento (Bielanski, 2012; De Munk et al., 2016).

Sistemas abertos têm maiores chances de vitrificação bem-sucedida, pois empregam volumes baixos (0,035µl) e permitem taxas de resfriamento muito altas ($> 20.000\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$) (Arav et al., 2016). Essa alta taxa de resfriamento é importante para reduzir as lesões causadas pelo frio aos oócitos e embriões. (Arav et al., 2016; Shi et al., 2015). Vajta e Kuwayama (2006) afirmaram que taxas de resfriamento extremamente altas são um pré-requisito para obter altas taxas de sobrevivência de oócitos (Vajta & Kuwayama, 2006; Arav et al., 2016).

Pelos motivos descritos acima, a vitrificação com sistema aberto, atualmente, é uma das técnicas mais utilizadas para criopreservação de embriões e óvulos. No entanto, na vitrificação - para evitar a formação de cristais de gelo ou danos durante o resfriamento - o embrião entra em contato direto com o nitrogênio líquido em pequenas gotas do crioprotetor. Já a técnica de resfriamento lento proporciona o contato apenas com o vapor do N2L, tendo assim um risco de contaminação reduzido (Shi et al., 2015). A vitrificação, sem dúvida, trouxe muitas vantagens na criopreservação, porém tal contato direto com o N2L acaba por aumentar, em potencial, o risco de contaminação do embrião (Bielanski, 2012; Kumasako et al., 2005). Suscitou-se, desse modo, uma preocupação dos órgãos sanitários reguladores sobre a segurança dos embriões, já que a zona pelúcida e o sêmen poderiam, no momento da manipulação laboratorial, estar contaminados (Bielanski, 2012).

O Risco de contaminação

A criopreservação de amostras biológicas, com exposição direta ao N2L, e seu armazenamento em tanques é problemática devido ao risco potencial de contaminação por vírus, bactérias, fungos e esporos que representam uma ameaça real (Arav et al., 2016). Infelizmente, a maioria dos microorganismos em associação com material biológico ou em culturas limpas sobrevivem em baixas temperaturas, incluindo o nitrogênio líquido (-196 °C).

Tornou-se aparente que a contaminação das amostras pode ocorrer durante o armazenamento das células em nitrogênio líquido, o que é obviamente indesejável. As duas principais fontes potenciais de contaminação são: primeiro, as amostras criopreservadas e armazenadas no mesmo contêiner e segundo, o próprio nitrogênio líquido. (Morris, 2005; Kuleshova & Shaw, 2000).

Existem vários fatores críticos que podem influenciar a contaminação de óvulos, embriões e sêmen com patógenos durante a criopreservação. Isso inclui a integridade da zona pelúcida (ZP) embrionária, o método de resfriamento, a esterilidade do N2L, o processo de abastecimento do contêiner e sua vedação (Bielanski, 2014).

Antes da ovulação, oócitos podem ser infectados pelo contato com um agente infeccioso presente nas células da granulosa ovariana ou no líquido folicular, provavelmente durante o estágio agudo, de maior viremia, da doença (Van Soom et al, 2010a; Bielanski, 2014).

Foi reconhecido que infecções no paciente no período da coleta seminal, bem como a introdução inadvertida de microorganismos durante o processamento seminal, seja pela contaminação no ambiente laboratorial, pela presença de bactérias saprófitas no prepúcio ou pela eliminação de vírus com o ejaculado - como o HIV, vírus da Hepatite B e o HPV - podem, potencialmente, contribuir para um risco de infecção na mulher inseminada (Bielanski, 2014).

Uma preocupação recente é com o Zika vírus, pois sêmen infectado é fonte duradoura de contaminação, sendo evidenciado tempo máximo de detecção de 188 dias em revisão de protocolos para criopreservação. Nunca foi relatado a presença de Zika vírus no N2L, contudo, é provável a sobrevivência ao congelamento e ao descongelamento (Joaquim et al., 2017).

Apesar do controle nos ambientes de andrologia e embriologia, contaminantes microbianos podem ser detectados no ar e nas superfícies dos equipamentos, principalmente advindos da flora natural da pele das pessoas que trabalham no estabelecimento (Cobo & Concha, 2007).

Também supõe-se erroneamente, que o nitrogênio líquido é esterelizado e, de fato, quando fabricado, geralmente possui uma quantidade muito baixa de conteúdo microbiano. Foi especulado que a principal contaminação microbiana do N2L ocorre provavelmente durante sua distribuição nos contêineres das clínicas (por exemplo, através do funil). Quanto aos agentes patogênicos, pode-se especular que apenas infestações graves de roedores ou funcionários infectados com agentes aéreos - por exemplo, Hantavírus, varíola e antraz - poderiam contaminar o N2L nas instalações de produção do N2L, mas esse evento nunca foi descrito na prática (Bielanski, 2014).

Um outro momento em que o risco de contaminação se faz presente é durante o abastecimento de N2L do contêiner. Nesse momento, pode haver a adição de N2L contaminado e por isso a necessidade do controle adequado dos fornecedores e transportadores do nitrogênio líquido (Morris, 2005).

Os crioprotetores, como o DMSO, acabam também por proteger vírus envelopados do trauma da vitrificação e desvitrificação e, com relação aos vírus não envelopados, mesmo sem a presença de crioprotetores eles não parecem ser inativados na vitrificação (Wallis & Melnik, 1968). Vale destacar que o SARS-COV-2 é um vírus envelopado (Mahendra et al., 2020). Diferentemente, com os fungos ocorre uma redução da sua concentração em mais de 90% na vitrificação seminal, por exemplo (Glander et al., 1986). A nível bacteriano, muitos microorganismos - *Acinetobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* Spp., e *Streptomyces* spp. - toleram concentrações muito altas de DMSO sem efeitos tóxicos visíveis e alguns são capazes de se multiplicar em um meio de crescimento contendo 2 a 45% de DMSO (Bielanski, 2014; Joaquim et al., 2017).

Considerando que não há método para esterilizar grandes quantidades de N2L, todos os criotânques utilizados para o armazenamento de amostras biológicas devem ser considerados potencialmente contaminados por pelo menos microorganismos ambientais (Bielanski, 2014). Isso pode criar uma potencial de contaminação cruzada de amostras limpas em caso de danos nas palhetas ou vazamento de amostras infectadas no N2L (Tedder et al., 1995). Estudos retrospectivos nos quais os criotânques comerciais de N2L foram examinados após 35 anos contínuos de serviço, revelaram contaminação bacteriana e fúngica no detrito do N2L. Não houve evidência da presença de vírus. Muitas das bactérias identificadas isoladas neste estudo eram microorganismos ambientais onipresentes poucos eram patógenos oportunistas de baixo significado na produção de doenças (Bielanski, 2014; Berg et al., 1999; Morris, 2005).

A causa mais comum de contaminação é a falha na vedação, vazamento ou quebra desses recipientes no N2L. Clarke (1999) relatou que 45% dos frascos criogênicos sem anel e 58% dos frascos com anel absorveram o N2L durante 3 h de imersão (Clark, 1999). Embora os fabricantes recomendem fortemente o uso de uma segunda pele, essas medidas raramente são aplicadas na prática cotidiana.

Além disso, os contêineres abertos ao ar têm uma leve pressão positiva e, portanto, seria de esperar que contaminantes microbianos transportados pelo ar entrassem diretamente em contato com o N2L quando houvesse a remoção da tampa, pois nesse momento ocorrerá uma turbulência no ar, misturando o gás nitrogênio com o ar externo, levando, assim, a uma possível contaminação (Morris, 2005). Desse mesmo modo, a formação de cristais de gelo, no ar acima do contêiner, pode aprisionar micróbios transportados pelo ar e, esses cristais, por sua vez, podem cair no contêiner aberto, representando assim um risco de transmissão microbiana para amostras armazenadas (Bielanski, 2014). Felizmente, após revisar os dados sobre a criopreservação de embriões na fertilização *in vitro*, um estudo (Tedder et al., 1995) concluiu que havia um risco insignificante de contaminação cruzada de embriões humanos durante o armazenamento no N2L (Bielanski, 2012).

Outra via de possível contaminação pode ser a pinça usada para remover as amostras do armazenamento que, por sua vez, entra em contato com os criotubos, com as palhetas e com a parte interna dos contêineres (Morris, 2005). Além disso, a contaminação pode ocorrer através dos contêineres de transporte que, ao aquecer, acumulam poças de condensado que, por sua vez, podem ficar contaminados por microorganismos (Morris, 2005). Quando o contêiner de transporte é abastecido com o nitrogênio líquido, essa “sopa” microbiana é efetivamente criopreservada e depois depositada nas amostras (Morris, 2005).

Deve-se notar que os títulos mínimos de infectividade para a maioria dos agentes patogênicos, durante todo o processo de tratamento em reprodução assistida, permanece desconhecido. Portanto, o potencial de transmissão da doença por uma quantidade residual de agentes associados à zona pelúcida (ZP), espermatozoides ou suplementos dos meios de cultivo de origem biológica ainda pode existir durante a criopreservação. (Bielanski, 2014)

Felizmente, não temos estudos que evidenciem risco real de contaminação por tais microorganismos, incluindo vírus, nos tratamentos de reprodução humana. Um estudo com 63 amostras de células embrionárias, armazenadas em N2L, de pacientes com carga viral indetectável de HIV, vírus da Hepatite B e da Hepatite C, não identificou contaminação dos oócitos ou embriões, mesmo quando em sistema aberto (Cobo & Bellver, 2012). Um outro estudo, publicado no Lancet em 1995, também avaliou o risco de contaminação por Hepatite B e não evidenciou aumento do risco de contaminação. (Tedder et al, 1995).

Meios de redução do risco de contaminação

Os oócitos não fertilizados, bem como embriões nos estágios iniciais, são cercados pela Zona Pelúcida (ZP). Sabe-se que a ZP é uma barreira eficaz contra a penetração pela maioria dos patógenos, embora alguns possam aderir firmemente à superfície. A ZP protege toda a superfície do embrião até os estágios mais avançados do blastocisto (Bielanski, 2014). Portanto, a manutenção da ZP durante a vitrificação e desvitrificação é fundamental para diminuir o risco de contaminação do embrião, além de influenciar positivamente no desenvolvimento embrionário (Lahon et al., 2016). Infelizmente, sob certas condições de congelamento e descongelamento e, a depender do tipo de reservatório, mais de 50% dos embriões podem ter fraturas na ZP aumentando o risco de contaminação das células embrionárias (Rall & Meyer, 1989). Assim, do ponto de vista prático, a escolha de um método de congelamento e descongelamento que garanta a sobrevivência embrionária máxima e o dano mínimo a ZP devem ser considerados.

Reduzir a incidência de contaminação é prioridade para os grupos de Reprodução Assistida (Kuleshova & Shaw, 2000). Na vitrificação, o material biológico entra em contato direto com o nitrogênio líquido e várias estratégias destinadas a minimizar a probabilidade de transmissão de doenças durante o armazenamento são sugeridas. Dentre elas podemos citar (Kuleshova & Shaw, 2000) :

1) Armazenamento no vapor de nitrogênio;

Importante levar em consideração o risco de aquecimento acidental ou efeitos negativos provenientes da flutuação de temperatura de armazenamento.

2) Utilização de Radiação Ultravioleta no nitrogênio líquido (Parmegiani et al., 2012);

Gera inativação de patógenos bacterianos, protozoários, virais e fúngicos, além de ser uma esterilização rápida e segura na vitrificação de material biológico, tanto em sistema aberto quanto fechado (Parmegiani et al., 2009).

3) Sistemas fechados para vitrificação;

Sistema fechado é uma estratégia simples, rápida e eficaz para reduzir ou eliminar o risco de contaminação durante a criopreservação e permite o resfriamento rápido de embriões na vitrificação, enquanto simultaneamente se reduz o risco de contaminação pelo nitrogênio. No sistema fechado, embriões, oócitos ou sêmen não entram em contato com o N2L (Bielanski, 2012) .

4) Descontaminação periódica dos contêineres

Importante o uso de desinfetante eficiente que não reaja com alumínio ou aço inoxidável (Bielanski, 2014);

5) Segregação do material biológico (Bielanski, 2014);

O armazenamento de sêmen e embriões no mesmo contêiner pode representar um risco maior de contaminação do N2L e contaminação cruzada entre amostras. Isso se deve a uma alta carga microbiana e a um grande volume de recipientes de sêmen, que podem ser mais propensos a danos e vazamentos em comparação com os recipientes menores, utilizados no armazenamento de embriões.

6) Preservação da qualidade dos contêineres de N2L (Bielanski, 2012);

- A eficiência da vedação e a qualidade dos contêineres de congelamento, bem como a resistência das trincas a baixas temperaturas, determinarão o risco de contaminação dos embriões durante o armazenamento.

Conclusão

Os aspectos citados no texto devem ser considerados no desenvolvimento de políticas de segurança para laboratórios. Ainda há uma necessidade não atendida de desenvolver um método eficaz para vitrificar células sem um contato direto com nitrogênio líquido, com uma alta taxa de sucesso e praticidade, comparável à vitrificação por sistema aberto. Até o presente momento, não foi relatado presença de SARS-COV-2 no nitrogênio líquido utilizado em técnicas de Reprodução Assistida; contudo, baseado nos dados citados acima, é provável que haja um potencial de sobrevivência do Coronavírus ao congelamento e descongelamento.

Referências

Arav A, Natan Y, Levi-Setti PE, Menduni E, Patrizio P. New methods for cooling and storing oocytes and embryos in a clean environment of -196°C. Reprod Biomed Online. 2016 Jul;33(1):71-8.

Berg G, Roskot N, Smalla K. Genotypic and Phenotypic Relationships between Clinical and Environmental Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Clin Microbiol. 1999 Nov; 37(11): 3594–3600.

Bielanski A. A review of the risk of contamination of semen and embryos during cryopreservation and measures to limit cross-contamination during banking to prevent disease transmission in ET practices. Theriogenology. 2012 Feb;77(3):467-82.

Bielanski A. Biosafety in embryos and semen cryopreservation, storage, management and transport. Adv Exp Med Biol. 2014;753:429-65.

Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod. 1999;14:2941–3.

Cobo A, Bellver J, de los Santos MJ, Remohí J. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2012 Jan; 97(1):74-8.

Cobo F, Concha A. Environmental microbial contamination in a stem cell bank. Lett Appl Microbiol 2007; 44: 379-86.

De Munk N, Santos-Ribeiro S, Stoop D, Van de Velde H, Verheyen G. Open versus closed oocyte vitrification in an oocyte donation programme: a prospective randomized sibling oocyte study. Hum Reprod. 2016 Feb;31(2):377-84.

Glander HJ, Rytter M, Baumann L, Schonborn C. Risk of transmission of sexually transmitted diseases by cryopreserved semen. Andrologia 1986; 18: 323-5.

Gordts S, Roziers P, Campo R, Noto V: Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. Fert Steril 1990; 53: 469-72.

- Joaquim DC, Borges ED, Viana IGR, Navarro PA, Vireque AA. Risk of Contamination of Gametes and Embryos during Cryopreservation and Measures to Prevent Cross-Contamination. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1840417.
- Kuleshova LL, Shaw JM. A strategy for rapid cooling of mouse embryos within a double straw to eliminate the risk of contamination during storage in liquid nitrogen. *Hum Reprod.* 2000 Dec;15(12):2604-9.
- Kumasako Y, Kumon M, Utsunomiya T, Araki Y. Successful pregnancy after the vitrification of zygotes using commercial vitrification solutions and conventional straws to protect against infections in liquid nitrogen. *J Assist Reprod Genet.* 2005 Jan;22(1):33-5.
- Lahon A, Arya RP, Kneubehl AR, Vogt MB, Dailey Garnes NJ, Rico-Hesse R. Characterization of a Zika Virus Isolate from Colombia. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2016 Sep;10(9):e0005019.
- Mahendra P, Gemechu B, Chaltu D, Venkataramana K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus.* 2020 Mar; 12(3): e7423.
- Morris GJ. The origin, ultrastructure, and microbiology of the sediment accumulating in liquid nitrogen storage vessel. *Cryobiology.* 2005; Jun; 50(3): 231-8.
- Parmegiani L, Accorsi A, Bernardi S, Arnone A, Cognigni GE, Filicori M. A reliable procedure for decontamination before thawing of human specimens cryostored in liquid nitrogen: three washes with sterile liquid nitrogen (SLN2). *Fertil Steril.* 2012 Oct;98(4):870-5.
- Parmegiani L, Cognigni GE, Filicori M. Ultra-violet sterilization of liquid nitrogen prior to vitrification. *Hum Reprod.* 2009 Nov;24(11):2969.
- Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196°C by vitrification. *Nature* 1985; 313: 573-5.
- Rall WF, Meyer TK. Zona fracture damage and its avoidance during the cryopreservation of mammalian embryos. *Theriogenology.* 1989;31:83-692.
- Shi M, Ling K, Yong KW, Li Y, Feng S, Zhang X, et al. High-Throughput Non-Contact Vitrification of Cell-Laden Droplets Based on Cell Printing. *Sci Rep.* 2015 Dec 14;5:17928.
- Trouson AO, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707-9
- Vajta G, Kuwayama M. Improving cryopreservation systems. *Theriogenology.* 2006 Jan 7;65(1):236-44.
- Van Soom A, Nauwynck H., Wrathall A. Scientific foundations for the epidemiological safety of embryo transfer. In: *Manual of the International Embryo Transfer Society*, fourth Ed., Stringfellow DA, Givens D (Eds.), IETS, 2010a, pp.13-41.

Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. Lancet. 1995 Jul 15;346(8968):137-40.

Vias de contaminação:

C. Sêmen

O vírus afeta o trato reprodutivo masculino?

A principal forma de contágio do COVID-19 é através de gotículas, porém, o vírus já foi isolado em urina (Guan et al., 2020), fezes (Wei-jie Guan et al., 2020) e conjuntiva (Xia et al, 2020) de pacientes contaminados.

Testículo

Estudos do SARS-CoV trazem como possível quadro clínico a presença de orquite e existe comprovação de efeito deletério ao tecido testicular, inclusive com presença do vírus em autópsias. (Xu et al., 2006) (Zhao et al., 2003). Assim como no SARS-CoV, o receptor *Angiotensin converting enzymes 2* (ACE2) possui papel importante na fisiopatogenia da infecção pelo SARS-CoV2, pois ele é utilizado como principal forma de *binding* celular, levando o vírus a infectar a célula e se replicar. Diversos estudos demonstram alta concentração de ACE2 em tecido testicular, seja nas células germinativas seja nas somáticas (Fan et al., 2020) (Wang et al., 2020) (Shen et al., 2020) (Zhang et al., 2020). De fato, existe evidência de que o testículo é vulnerável à infecção por SARS-CoV2, dessa forma, é importante uma avaliação e acompanhamento das funções reprodutivas desses pacientes. Além disso, foi evidenciada presença de queixa de orquite em 19% dos pacientes (Feng Pan et al., 2020). Entretanto, um estudo recente avaliando pacientes com COVID – 19 demonstrou uma ausência de novo coronavírus no sêmen e testículos de homens infectados (Song et al, 2020) Em virtude disto, mais estudos envolvendo mais pacientes são necessários para assegurar a presença ou não do vírus nos testículos.

Próstata

Outro estudo analisou secreção prostática, sem achados patológicos (Quan et. al, 2020).

Amostra seminal

Apesar de haver uma barreira hemato-testicular protetiva, mais de 27 vírus podem ser encontrados e transmitidos através do sêmen, dentre eles: HIV, caxumba, influenza, Zika, Coxsackie, Ebola e Hepatites B e C. Estudos clínicos não encontraram SARS-CoV2 em sêmen, porém, foram estudos com baixa quantidade de pacientes e em diferentes períodos de infecção e recuperação (Feng Pan et al., 2020) (Yang, et al., 2020). Não há dados na literatura referente à alteração do potencial fértil desses homens. Sabe-se que qualquer quadro febril é capaz de alterar a qualidade seminal (Carlsen et al, 2003; Jung et al, 2007), porém, é importante avaliarmos se existe algum efeito direto como ocorre nos casos da infecção por caxumba (Davis et al., 2010).

Dosagens hormonais

Houve avaliação de função gonadal em alguns pacientes através de dosagem de perfil hormonal. Quando comparados com paciente saudáveis, os infectados demonstraram provável efeito gonadotóxico inicial (Zhang 2 et al., 2020). Entretanto, mais dados são necessários para confirmar a presença deste efeito gonadotóxico do vírus.

Conclusões

Embora pareça que o novo coronavírus esteja ausente no sêmen de homens infectados, dados conflitantes existem a respeito da sua presença ou não nos testículos. Desta forma, até o momento, não existe evidência suficiente que sugira que os casais assintomáticos não tenham relação sexual. De fato, pesquisas futuras serão necessárias para melhor entendermos o impacto a longo prazo do SARS-CoV-2 nos aspectos reprodutivos masculinos incluindo fertilidade assim como a função endócrina do testículo. Para que tenhamos uma resposta mais concreta e definitiva sobre os possíveis danos no testículo causados pelo vírus será necessária uma melhor avaliação da fisiopatologia do sistema reprodutivo masculino em pacientes após a sua plena recuperação da infecção causada pelo COVID-19.

Referências

(Guan et al., 2020) Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. DOI:10.1056/NEJMoa2002032

(Wei-jie Guan et al., 2020) Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni, M.D., Yu Hu, M.D., Wen-hua Liang, Ph.D., Chun-quan Ou, Ph.D., Jian-xing He, M.D., Lei Liu, M.D., Hong Shan, M.D., Chun-liang Lei, M.D., David S.C. Hui, M.D., Bin Du, M.D., Lan-juan Li, M.D., Guang Zeng, M.Sc., Kwok-Yung Yuen, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[EB/OL]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.

(Xia et al, 2020) Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*.2020 Feb 26. doi:10.1002/jmv25725.[Epub ahead of print]

(Xu et al, 2006) Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, Peh S, Gu J (2006) Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. *Biol Reprod* 74(2):410–416.

(Zhao et al., 2003) Zhao J, Zhou G, Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection. *Med J Chinese People's Liberation Army* (2003) 28:697-8.].

(Fan et al., 2020) Fan C, Li K, Ding Y, Lu W, Wang J (2020) ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection, medRxiv

(Wang et al., 2020) Wang Z, Xu X (2020) scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection, in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. medRxiv

(Shen, et al., 2020) Shen Q, Xiao X, Aierken A, Liao M, Hua J (2020) The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. medRxiv

(Zhang et al, 2020) Zhang, J.; Wu, Y.; Wang, R.; Lu, K.; Tu, M.; Guo, H.; Xie, W.; Qin, Z.; Li, S.; Zhu, P.; Wang, X. Bioinformatic Analysis Reveals That the Reproductive System is Potentially at Risk from SARS-CoV-2. *Preprints* 2020, 2020020307 (doi: 10.20944/preprints202002.0307.v1).

(Feng Pan et al., 2020) Feng Pan, MD, Xingyuan Xiao, MD, Jingtao Guo, PhD, Yarong Song, MD, Honggang Li, MD, Darshan P. Patel, MD, Adam M. Spivak, MD, Joseph, P. Alukal, MD, Xiaoping Zhang, MD, Chengliang Xiong, MD, Philip S. Li, MD, James M. Hotaling, MD, MS. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. medRxiv preprint

Song et al, 2020) Ci, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, Wang W, Li C, Diao F, Hu Z, Yang X, Yao B, Liu Y. Absence of 2019 Novel Coronavirus in semen and testes of Covid -19 patients. Biol Reprod 2020 Apr 16; doi: 10.1093/biolre/ioaa050. Online ahead of print.

(Quan, 2020) Weihe Quan, Jun Chen, Zhigang Liu, Jinfei Tian, Xiangqiu Chen, Tao Wu, Ziliang Ji, Jinqi Tang, Hao Chu, Haijia Xu, Yong Zhao, Qingyou Zheng. No SARS-CoV-2 in expressed prostatic secretion of patients with coronavirus disease 2019: a descriptive multicentre study in China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044198>

(Yang, et al., 2020) Ci Song, Yan Wang, Weiqin Li, Bicheng Hu, Guohua Chen, Ping Xia, Wei Wang, Chaojun Li, Feiyang Diao, Zhibin Hu, Xiaoyu Yang, Bing Yao, Yun Liu. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. Downloaded from <https://academic.oup.com/biolreprod/article-abstract/doi/10.1093/biolre/ioaa050/5820830> by guest on 18 April 2020

(Carlsen et al, 2003) Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. Hum Reprod 2003;18:2089-92.

(Jung et al, 2007) Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. Andrologia 2007;39:203-15.

(Davis et al., 2010). Niall F. Davis, Barry B. McGuire, Jackie A. Mahon, Anna E. Smyth, Kieran J. O'Malley and John M. Fitzpatrick. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. BJUJ 2010;105:1060–1065. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09148.x

(Zhang 2 et al., 2020) Ling Ma, Wen Xie, Danyang Li, Lei Shi, Yanhong Mao, Yao Xiong, Yuanzhen Zhang, Ming Zhang. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>.

D. SECREÇÕES CORPORAIS

VIAS AÉREAS

A principal forma de transmissão de patógenos respiratórios, como esperado, é através de secreções de vias aéreas espalhadas no ambiente por pessoas infectadas, como já confirmado para gripe e rinovírus. Coronavírus que infectaram humanos no passado, como síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), tinham a mesma forma de transmissão respiratória. Acredita-se que as secreções na boca, orofaringe e na árvore respiratória de pacientes infectados por covid-19 são a principal fonte do vírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), através do estoque, e liberação de partículas infecciosas para transmissão de pessoa para pessoa, através da tosse, espirro, fala, e até mesmo apenas respiração. (Cascella) et al., 2020).

1.1 SECREÇÃO SALIVAR

A presença de SARS-CoV-2 nas glândulas salivares e saliva foi confirmada por muitos artigos recentes (Xu et al., 2020; Para et al., 2020). Doze pacientes hospitalizados confirmados pelo COVID-19 foram incluídos em um estudo em Hong Kong, no qual a secreção salivar foi coletada coletando cuspe em uma garrafa estéril. O vírus foi detectado pela RT-qPCR em amostras de saliva de 11 pacientes (91,7%). A carga viral foi maior no mesmo dia ou no dia seguinte à internação, e os níveis diminuíram nos dias seguintes. Deve-se notar que os pacientes foram solicitados a tossir saliva no início da manhã, como se estivessem limpando a garganta. Então, o espécime salivar obtido consistiu em uma mistura de saliva, mais secreção nasofaríngea descendente, e secreção pulmonar ascendente através da ação dos cílios das vias aéreas. (To et al., 2020).

O mesmo grupo de Hong Kong publicou um artigo no *Lancet Infectious Disease Journal* correlacionando a carga viral na saliva com a produção de anticorpos. Eles encontraram uma alta carga viral na internação dos pacientes no hospital, o que sugere que o COVID-19 pode ser transmitido facilmente, mesmo quando os sintomas são relativamente leves. À medida que a carga de anticorpos vai sendo aumentada, a carga viral tende a diminuir, mas pode ser detectada mesmo após altos níveis de anticorpo IgG em alguns casos (To & Tsang, 2020).

Em um estudo anterior sobre o SARS, foi demonstrado que as células epiteliais da glândula salivar expressam um alto nível de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é conhecida por ser o principal receptor para SARS-CoV-2 na infecção celular no hospedeiro. Esta expressão de ACE2 é, de fato, mais alta nas glândulas salivares do que nos pulmões. Além disso, para SARA, o SARS-CoV pode ser detectado na saliva antes que as lesões pulmonares apareçam (Xu et al., 2020).

Portanto, as glândulas salivares e suas secreções podem ser um reservatório capital do vírus COVID-19, e pode se constituir em uma grande forma de propagação de infecção sintomática leve ou até mesmo assintomática.

1.2 SECREÇÃO RESPIRATÓRIA – VIAS AÉREAS SUPERIORES E INFERIORES

Os pulmões são um alvo primário do SARS-CoV-2 em seu processo patogênico, já que o trato respiratório inferior tem uma expressão predominante de ACE2, o principal receptor de vírus. As vias aéreas superior e inferior são afetadas pelo vírus, em diferentes intensidades e tempo ao longo da evolução da doença. As secreções nasofaríngea e orofaríngea são locais primários para o diagnóstico de COVID-19 por meio da detecção de RNA SARS-CoV-2 viral por swab com cotonetes, testados por RT-qPCR. O escarro, que representa a secreção de pulmões e vias aéreas inferiores, mostra uma grande expressão de RNA SARS-CoV-2 também. O escarro dos pacientes covid-19 mostra uma eliminação viral prolongada. Jeong (2014) mostrou que as taxas de detecção de vírus respiratórios nas amostras de escarro são significativamente maiores do que nas de swab nasofaríngeo. No todo, isso sugere a replicação ativa do vírus no trato respiratório superior e inferior. (Wölfel et al., 2020).

A carga viral em swabs nasais e de garganta foi estudada em 17 pacientes COVID-19 em relação ao dia de início dos sintomas. Os autores descobriram que a maior carga viral foi detectada logo após o início dos sintomas (Zou et.al, 2020). Esses achados estão em concordância com relatos de que a transmissão pode ocorrer no início do curso da infecção.

Em estudo realizado em Wuhan, China, 52 pacientes suspeitos de terem COVID-19 com base em dados clínicos e epidemiológicos, receberam detecção de RNA viral por RT-qPCR em amostras de swab orofaríngeo e escarro ao mesmo tempo. As taxas positivas de detecção de amostras de escarro e swab orofaríngeo foram de 76,9% e 44,2%, respectivamente. Este resultado confirma o tropismo SARS-CoV-2 para células do trato respiratório inferior (Lin et al., 2020).

Em resumo, esses dados confirmam a excreção de grandes quantidades de SARS-CoV-2 em secreções do trato respiratório, sugerindo que esta é uma das principais vias de transmissão de covid-19 de pessoa para pessoa.

TRANSMISSÃO POR VIAS AÉREAS

A transmissão do COVID-19 pode ocorrer por meio de secreção proveniente da boca e árvore respiratória, em diferentes modos, principalmente gotículas e aerossóis. Há muita controvérsia na literatura sobre esses dois tipos de secreções, seus tamanhos, seu padrão de propagação no ar e seu potencial infeccioso. De uma forma geral, as gotículas respiratórias são consideradas as maiores secreções (acima de 5-10 μm), sendo liberadas em situações aéreas de alta pressão como tosse, espirro ou falar alto. Por outro lado, os aerossóis são micro-gotículas (abaixo de 1-5 μm) geralmente liberadas em fala normal ou mesmo respiração (OMS, 2020; Howard et al, 2020).

Desde o século passado, os autores tentam descrever a curva de deposição de gotículas respiratórias quando emitidas por espirro ou tosse, e seu padrão de disseminação (Duguid et al, 1946). Recentemente, Anfirud (2020) mostrou como gotículas exaladas durante a fala podem permanecer no ar. Partículas maiores se depositam por causa da gravidade e podem infectar uma pessoa próxima (1-2 m) atingindo suas mucosas (boca e nariz) ou conjuntiva (olhos). A transmissão também pode ocorrer através de objetos ou superfícies contaminadas no ambiente ao redor da pessoa infectada (Ong, 2020).

Respirar e falar também produzem partículas menores e muito mais numerosas (os aerossóis). Estas são muito pequenos para se depositarem por gravidade, sendo transportadas por correntes de ar e podendo permanecer no ar por longos períodos de tempo (Morawska et al., 2009). Há um grande debate se essas partículas de aerossóis têm potencial infeccioso por meio da transmissão aérea. Acredita-se que esse tipo de transmissão pode ocorrer em caso de procedimentos ou tratamentos de apoio que gerem grandes quantidades de aerossol, como procedimentos médicos invasivos, intubação endotraqueal, ventilação manual, broncoscopia e outros. O vírus ainda pode permanecer viável e infeccioso em superfícies por horas a dias (van Doremalen et al., 2020, Bourouiba et al., 2020).

Liu et al. (2020) encontraram importantes fontes de SARS-Cov-2 no banheiro e área de encontro de pacientes COVID-19, e em salas de troca ou retirada de EPIs pela equipe médica. Os autores sugerem melhor ventilação ambiente, fluxo de ar e higienização repetida nessas áreas, bem como aumentar o cuidado quando da retirada dos EPIs.

O fato de a transmissão por gotículas respiratórias ser a principal via de infectividade (Yang et al., 2020), destaca a importância do uso da máscara, não apenas no ambiente médico, mas mesmo em qualquer situação pública que leve ao encontro das pessoas. As máscaras podem ser usadas tanto para o controle da fonte (ou seja, reduzindo a propagação a partir de uma pessoa infectada), quanto para a proteção do usuário (ou seja, prevenindo a propagação para uma pessoa não afetada) (Bourouiba, 2020). Alguns modelos sugerem que essa política é eficaz para impedir a propagação do vírus (Howard, 2020).

Com base nesses achados, o Centro de Controle de Doenças (CDC) sugere fortemente as seguintes medidas de prevenção do COVID-19: (1) usar máscaras faciais; (2) cobrir tosses e espirros com lenços descartáveis; (3) lavar as mãos regularmente com sabão, ou desinfecção com desinfetante para as mãos contendo pelo menos 60% de álcool; (4) evitar o contato com pessoas infectadas; (5) manter uma distância adequada das pessoas; e (6) abster-se de tocar olhos, nariz e boca com as mãos não lavadas.

TRATO GASTROINTESTINAL - FEZES

A infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave – 2 (SARS-CoV-2) é tipicamente caracterizada por sintomas respiratórios, como tosse e falta de ar, o que indica transmissão por gotículas. No entanto, existe evidência de que a doença pode também apresentar-se com sintomas não-respiratórios, principalmente sintomas digestivos, como diarreia, redução de apetite e náusea. Além disso, muitos estudos de caso relataram evidências de que alguns pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 têm RNA viral ou vírus infeccioso vivo presente nas fezes, o que sugere que outra via possível de transmissão seja a fecal-oral.

Em um estudo em um hospital em Zhuhai, China, resultados da Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) de todas as amostras respiratórias e fecais de 74 pacientes com doença do coronavírus-19 (COVID-19) foram apresentados (Wu et al., 2020). Amostras respiratórias e fecais foram coletadas de 74 pacientes. Amostras fecais de 41 (55%) dos 74 pacientes foram positivas para o RNA do SARS-CoV-2 e amostras fecais de 33 (45%) dos 74 pacientes foram negativas para o RNA do SARS-CoV-2. Dos 41 pacientes com amostras fecais positivas, amostras respiratórias permaneceram positivas para o RNA do SARS-CoV-2 por uma média de 16,7 dias e as amostras fecais permaneceram positivas por uma medida de 27,9 dias após início dos primeiros sintomas (ou seja, uma média de 11,2 dias mais longa que amostras respiratórias). Notavelmente, um paciente teve amostras fecais positivas por 33 dias continuamente após amostras respiratórias terem se tornado negativas. Esses dados sugerem a possibilidade de duração prolongada da presença viral nas fezes, por quase 5 semanas após as amostras respiratórias dos pacientes terem resultados negativos para o RNA do SARS-CoV-2, implicando que o vírus está se replicando ativamente no trato gastrointestinal dos pacientes e que a transmissão fecal-oral pode ocorrer após a depuração do vírus no trato respiratório.

Um estudo retrospectivo realizado em um hospital em Wuhan, China, revisou os registros clínicos de pacientes com COVID-19 confirmado em laboratório baseado no ensaio RT-PCR de amostras de swabs nasais e faríngeos (Han et al., 2020). Ele alcançou uma coorte final de 206 pacientes e os dividiu entre aqueles com apenas sintomas digestivos, aqueles com apenas sintomas respiratórios e aqueles com sintomas digestivos e respiratórios, produzindo 3 grupos para comparação, referidos como “Apenas Digestivo”, “Apenas Respiratório” e “Digestivo + Respiratório”. O RNA das fezes foi testado em um subgrupo de 22 pacientes com COVID-19 usando RT-PCR. Doze (54,5%) desses pacientes apresentaram resultado positivo para RNA viral nas fezes. As porcentagens de testes positivos para os grupos “Apenas Digestivo”, “Apenas Respiratório” e “Digestivo + Respiratório” foram 60% (3/5), 14,3% (1/7) e 80% (8/10), respectivamente. Entre os grupos, pacientes que foram positivos para RNA viral nas fezes tiveram um tempo significativamente mais longo para depuração viral em comparação com os 10 pacientes negativos (44,2 x 33,7 dias, $P = 0,003$). Além disso, pacientes que apresentaram sintomas digestivos foram mais propensos a testar positivo para vírus fecal que pacientes com apenas sintomas respiratórios (73,3% x 14,3%, $P = 0,033$). Eles evidenciaram nesse estudo que, em comparação com pacientes com apenas sintomas respiratórios, aqueles com sintomas digestivos são mais propensos a testar positivo para RNA viral do COVID-19 nas fezes, sugerindo infectividade direta do vírus no trato intestinal.

Também há relatos em crianças de sintomas gastrointestinais e da possibilidade de uma via de transmissão fecal-oral. Em uma caracterização clínica de 10 pacientes pediátricos, com idades variando entre 2 meses e 15 anos, infectados pelo SARS-CoV-2 na China, que apresentaram resultados positivos após serem rastreados por RT-PCR em tempo real de swab nasofaríngeo, 8 tiveram swabs retais para RT-PCR (Xu et al., 2020). Além disso, esses 8 pacientes tiveram swabs retais persistentemente positivos mesmo após os exames nasofaríngeos serem negativos, sugerindo que o trato gastrointestinal pode disseminar o vírus e a transmissão fecal-oral pode ser possível.

Os mecanismos precisos pelos quais o SARS-CoV-2 interage com o trato gastrointestinal permanecem desconhecidos. Pensa-se que o SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada para invadir a célula hospedeira (Hoffmann et al., 2020). No entanto, a expressão da ACE2 não está limitada ao pulmão, e disseminação extrapulmonar do SARS-CoV-2 em tecidos ACE2+ foi observada. Um estudo recente mostrou elevadas expressões do receptor ACE2 nas células AT2 do pulmão, células epiteliais estratificadas do esôfago e enterócitos absortivos do íleo e do cólon, indicando que não apenas o sistema respiratório, mas também o sistema digestivo são vias potenciais de infecção (Zhang et al., 2020).

Esses estudos forneceram evidências da via potencial de infecção do SARS-CoV-2 no sistema digestivo juntamente com o trato respiratório.

TRATO GENITOURINARIO

URINA

O receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), como uma molécula de superfície, também é difusamente localizada em células endoteliais de artérias e veias, células epiteliais tubulares dos rins e células epiteliais dos túbulos renais, promovendo uma variedade de tecidos suscetíveis (Guo et al., 2008). Esse fato pode explicar a ocorrência de disfunções renais, incluindo proteinúria, hematúria, elevação dos níveis de uréia sérica, elevação dos níveis de creatinina sérica e injúria renal aguda em pacientes com COVID-19 (Li et al., 2020).

Apesar da possível ocorrência de disfunções renais, estudos não demonstram a presença do RNA do SARS-CoV-2 em amostras de urina.

Swabs orofaríngeos de um total de 19 casos suspeitos de COVID-19 foram coletados em 2 hospitais em Sichuan, China (Xie et al., 2020). De acordo com os resultados do teste de ácido nucléico (NAT) dos swabs orofaríngeos, 9 pacientes foram confirmados como infectados com SARS-CoV-2, e os outros 10 casos foram negativos. RNA foi extraído da urina e das fezes de todos os 19 casos para determinar se o SARS-CoV-2 poderia ser detectado por NAT. Nos 9 pacientes confirmados, 8 amostras de fezes apresentaram resultados positivos. Todos os 19 casos apresentaram resultados negativos em amostras de urina.

Uma série de casos descritivos foi realizada com 18 pacientes diagnosticados com infecção pelo SARS-Cov por PCR em Singapura (Young et al., 2020). Amostras de fezes e urina e swabs nasofaríngeos foram coletados e testados por RT-PCR para a presença de SARS-CoV-2. O vírus foi detectado nas fezes (4/8 [50%]), mas não foi detectado na urina (0/10 amostras).

Um estudo realizado em 3 hospitais nas províncias de Hubei e Shandong e em Pequim, China, investigou a biodistribuição de SARS-CoV-2 entre diferentes tecidos de pacientes com COVID-19 confirmada pela detecção de SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020). Amostras de fezes, urina e nasais foram coletadas durante a doença. Houve 1070 amostras coletadas de 205 pacientes com COVID-19. Fezes apresentaram resultados positivos em 44 de 153 amostras (29%). Nenhuma das 72 amostras de urina apresentou resultado positivo.

Juntos, todos esses dados mostraram a ausência de RNA de SARS-CoV-2 em amostras de urina.

SECREÇÕES VAGINAIS

Até o presente momento, as evidências disponíveis sobre a presença de SARS-CoV-2 no trato genital feminino e secreções genitais são escassas. Entretanto, podem contribuir para o entendimento da fisiopatologia do vírus e detecção de formas não usuais de contágio, como através de intercursos sexual ou transmissão materno-fetal durante o parto.

Algumas publicações recentes avaliaram a possibilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2 em gestantes diagnosticadas com COVID-19, ou relataram os desfechos obstétricos e neonatais nestas gestações. Nesses estudos, em nenhum dos bebês nascidos de parto natural no curso da doença materna, foi encontrada evidência da presença do vírus em secreções de orofaringe logo após o nascimento. Todas as amostras neonatais coletadas e submetidas a RT-qPCR para SARS-CoV-2 foram negativas, sugerindo que não houve contaminação fetal durante sua passagem pelo canal de parto. (Khan et al., 2020; Zhu et al., 2020; Liu et al., 2020).

Duas séries de casos distintas investigaram a presença de SARS-CoV-2 em fluidos vaginais. Em ambos os estudos, mulheres com diagnóstico de COVID-19, todas com RT-qPCR para SARS-CoV-2 de secreções do trato respiratório positivas, foram submetidas à coleta de secreção vaginal para análise. No estudo conduzido por Cui (2020), 35 mulheres, quase todas menopausadas, foram submetidas à coletas de swab vaginal, escovado cervical (ou vaginal em pacientes hysterectomizadas), além de swab anal. Todas as amostras foram testadas por RT-qPCR para SARS-CoV-2. Apenas 1 amostra de swab anal de uma das pacientes foi positiva. Todas as amostras vaginais e cervicais foram negativas. Dez mulheres, todas menopausadas, que participavam do estudo conduzido por Qiu (2020) foram submetidas à coleta de swab vaginal em dois momentos diferentes da internação. As amostras coletadas foram analisadas RT-qPCR para SARS-CoV-2 e todos os resultados foram negativos.

Apesar das limitações decorrentes da escassez de estudos sobre o tema, e do número pequeno de pacientes incluídos nos trabalhos disponíveis, os resultados obtidos nestes estudos permite inferir que SARS-CoV-2 não está presente em fluidos vaginais. Portanto, as evidências sugerem que a transmissão sexual de SARS-CoV-2 através das secreções vaginais, assim como a transmissão intraparto decorrente do contato com tais secreções, não ocorre. Esses resultados podem ser explicados pela baixa expressão do receptor ACE2 no trato genital feminino, especialmente em mucosa vaginal e cérvix uterina (Harmer et al., 2002), justificando um baixo tropismo do vírus por estes tecidos. Porém, um dado recente pode contrapor futuramente esta evidência. Um estudo de série de casos de pacientes com COVID-19 ainda em andamento, que está sendo conduzida por Laura Scorzolini, em Roma, Itália, detectou que em duas das amostras de secreção vaginal de uma paciente de 65 anos submetida a RT-qPCR para SARS-CoV-2, houve detecção de RNA viral. Este resultado é preliminar e não permite conclusões, mas traz a possibilidade de que em breve uma nova rota de transmissão do vírus pode ser confirmada.

SECREÇÃO OCULAR

Embora incomuns, sintomas de conjuntivite, como hiperemia, congestão conjuntival e lacrimejamento, são apresentados por uma pequena parcela dos casos de pacientes diagnosticados com COVID-19, e algumas vezes, podem representar a primeira manifestação clínica da doença, antes mesmo da ocorrência de sintomas respiratórios (Cheema et al., 2020). Alguns estudos foram realizados no intuito de avaliar se esses sintomas podem ser causados por um efeito direto do vírus na conjuntiva, e para tal, buscou-se detectar a presença do vírus nas secreções oculares (Zhou et al., 2020). Os vírus SARS-CoV-2 poderiam adentrar a superfície ocular através da sua ligação ao receptor ACE2, cuja expressão já foi previamente detectada na córnea e conjuntiva humana (Sun et al., 2007), o que torna a superfície ocular uma via em potencial para transmissão do vírus, funcionando não somente como porta de entrada, mas também como fonte de contágio (Li et al., 2020).

De todos os estudos analisados, apenas um não detectou qualquer manifestação ocular nos pacientes avaliados, nem a presença de RNA viral nas amostras coletadas de conjuntiva (Jun et al., 2020). Os demais estudos, em sua totalidade, apontam à presença destes sintomas, embora com baixa incidência, assim como também confirmaram a presença do vírus em secreções oculares. A detecção de RNA SARS-CoV-2 em secreção conjuntival e lacrimal ocorreu majoritariamente em pacientes que manifestaram sintomas oculares em algum momento da evolução da doença, exceto no trabalho conduzido por Zhou (2020), onde as amostras positivas para o vírus foram obtidas de pacientes assintomáticos.

Sun (2020), relatou uma série de 72 casos de pacientes confirmados com COVID-19 através de q RT-qPCR de nasofaringe para SARS-CoV-2. Apenas dois pacientes cursaram com sintomas oculares, e em um deles, a conjuntivite havia sido a primeira manifestação da doença. RNA viral foi detectado por RT-qPCR em secreção ocular de apenas um paciente, e o mesmo estava entre os que apresentaram sintomas oculares. Wu (2020), em análise retrospectiva de 30 pacientes diagnosticados com pneumonia por SARS-CoV-2, confirmados por RT-qPCR de nasofaringe, verificou que onze deles apresentaram algum sintoma ocular no curso da doença, incluindo um caso no qual a conjuntivite foi a manifestação inicial. RNA SARS-CoV-2 foi detectado por RT-qPCR em secreção conjuntival de apenas dois pacientes, e ambos haviam apresentado sintomas oculares.

Em três relatos de caso distintos, quatro pacientes apresentaram conjuntivite como sintoma inicial de COVID-19, posteriormente confirmados através de RT-qPCR de nasofaringe. Amostras de secreção conjuntival foram coletadas e testadas para presença de SARS-CoV-2. Apenas um dos pacientes relatados por Li, (2020) não apresentou RNA viral detectado em secreção conjuntival. Nos demais, o vírus foi confirmado na secreção ocular. (Colavita et al., (2020); Cheema et al., (2020); Li et al., (2020).

Os estudos são escassos e limitados pelo pequeno número de pacientes incluídos para análise. A temporalidade da coleta dos exames de secreção ocular em relação ao início dos sintomas da doença pode influenciar nos resultados, aumentando o número de falso-negativos. Porém, juntos eles apontam a uma forte evidência da ocorrência de transmissão de SARS-CoV-2 através das secreções oculares, sinalizando a necessidade de proteção ocular, principalmente em profissionais de saúde expostos a pacientes com COVID-19.

Referências

- Anfirud P, Stadnytskyi V, Bax C, Bax A. Visualizing speech-generated oral fluids droplets with laser light scattering. *N Engl J Med*. 2020; DOI: 10.1056/NEJMc20077800.
- Bourouiba L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions. Potential implications for reducing transmission of COVID-19. *Jama insights*. 04/26/2020. <https://jamanetwork.com/on04/26/2020>.
- Casella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2020.
- Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Can J Ophthalmol*. 2020
- Chen Y, Li J, Lam S, Ting S. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 297-8
- Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann. Intern. Med*. 2020.
- Cui P, Chen Z, Wang T, Dai J, Zhang J et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: A descriptive study in Wuhan, China. *MedRxiv* 2020.
- Duguid J. The size and the duration of air-carriage of respiratory droplets and droplet-nuclei. *Epidemiol & Infect*. 1946; 44(6): 471-79.
- Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res*. 2008; 133(1):4-12.
- Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020; 00:1-8.
- Harmer D, Gilbert M., Borman R. & Clark, K. L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 532, 107–110. 2002
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2):271-280.
- Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, et al. Face mask against COVID-19: an evidence review. Preprints. 2020: 2020040203.
- Jeong J, Kim K, Jeong S, Park J, Lee S, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swabs for detection of respiratory viruses. *J Med Virol*. 2014;86(12):2122-7.
- Jun I, Anderson D, Kang A, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7). Parte inferior do formulário
- Khan S, Peng L, Siddique R, Nabi G, Han G et al. Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020.
- Li X, Wang M, Dai J, Wang W, Yang Y, Jin W. Novel coronavirus disease with conjunctivitis and conjunctivitis as first symptom: two cases report. *Chin J Exp Ophthalmol*. 2020

- Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *Lancet Infect Dis*. 2020.
- Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, et al. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-CoV-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020: April 16.
- Liu L, Sun Y, Pan X. Binding action between SARS-CoV S666 protein and ACE2 receptor in eyes. *Rec Adv Ophthalmol*. 2007;27(4):250–3
- Liu L, Xia J, Tong J et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection *J Med Virol*. 2020
- Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Series. *Preprints* 2020, 2020020373
- Morawska L, Johnson G, Ristovski Z, Hargreaves M, et al. Size distribution and sites of origin of droplets expelled during expiratory activities. *J Aerosol Science*. 2009; 40(3): 256-69.
- Ong S, Tan Y, Chia P, Lee T, Ng O, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 2020 Mar 4.
- Qiu L, Liu X, Xiao M, Xie J, Cao W et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020
- Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection, *Clinical Infectious Diseases*, , ciaa445, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- To K, Tsang O, Leung W, Tam A, Wu T, Lung D, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020: Mar 23.
- To K, Tsang O, Yip C, Chan K, Wu T, Chan J, et al. Consistent detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin. Infect Dis*. 2020.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020: 382; 16.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020.
- World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *Scientific Brief* 29/03/2020.
- Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature*. 2020: April 1.
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol*. Published online. 2020.
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5):434-435.
- Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*. 2020; 93: 264-267.

Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection. *J Dental Res.*2020: April 9.

Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine.* 2020; 26: 502-505.

Young BE, Ong SX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15):1488-1494.

Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv.* 2020.

Zhang X, Sun X, Chen X et al. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface: a single-center cross-sectional study. *MedRxiv* 2020.

Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv.* 2020

Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020.

Zou L, Ruan F, Huang M, Laing L, Huang H, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020; 382(12):1177-79.

Evolução da disseminação e curvas

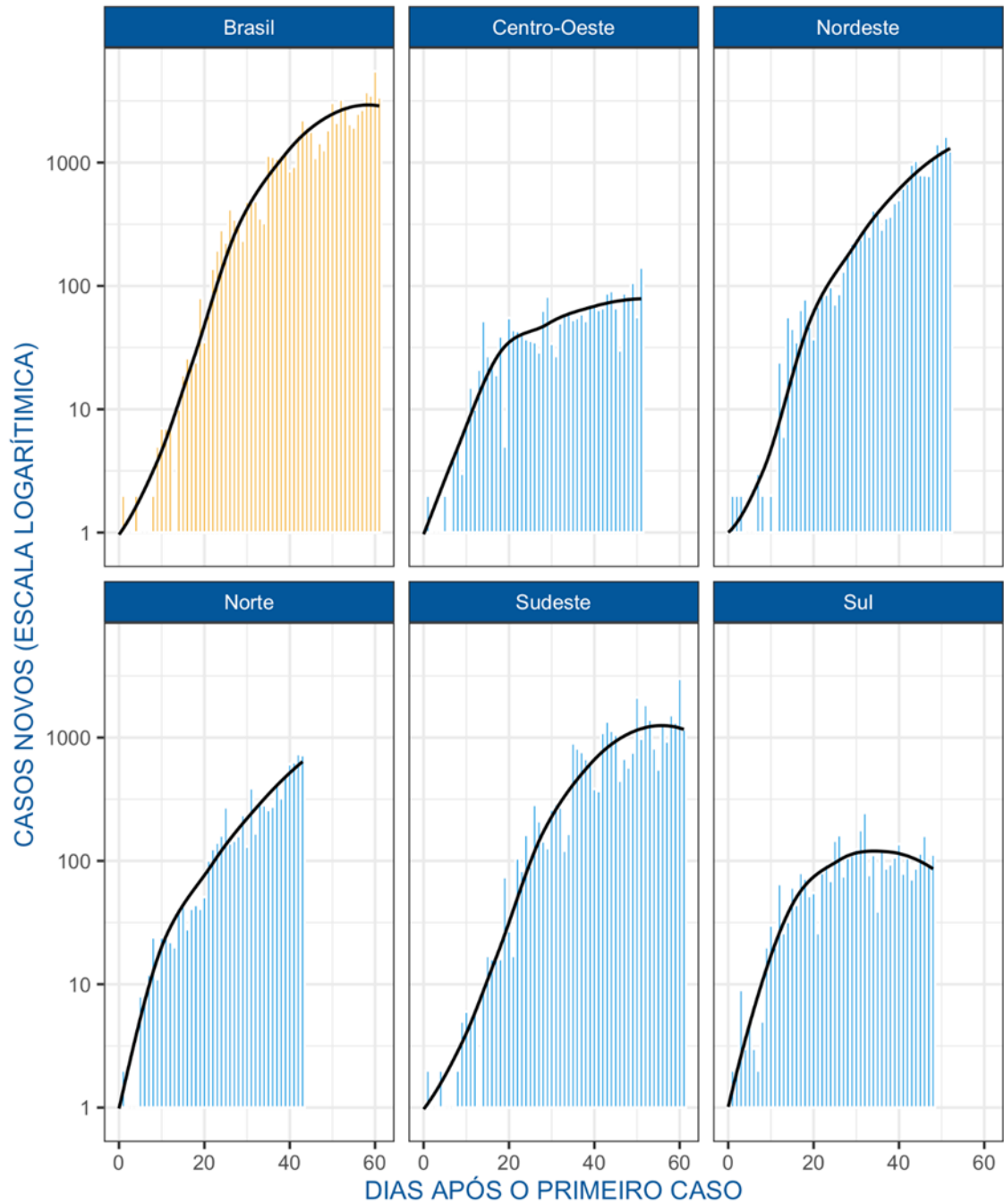
Introdução

A pandemia de COVID-19 afetou de maneira significativa o sistema de saúde de todos os países e conseqüentemente todas as atividades médicas em outras especialidades por conta da necessidade de se implementarem medidas de quarentena e isolamento social. A Reprodução Assistida não poderia escapar ilesa nesta crise; uma vez que para ser exercida, além do contato presencial compulsório dos nossos pacientes, a coleta dos óvulos configura-se em procedimento de altíssimo risco na transmissão do SARS-CoV-2 por conta da necessidade de anestesia geral. Além disso devemos considerar o risco de complicações deste procedimento que eventualmente podem encontrar o sistema hospitalar em colapso pela alta demanda por leitos hospitalares, de unidades de terapia intensiva (UTIs) e respiradores de uma forma geral. Toda a economia dos países foi impactada com a suspensão dos serviços não essenciais e no nosso campo específico, apenas casos de exceção foram permitidos de acordo com as orientações das Sociedades de Reprodução em todo o mundo, sem exceção (ASRM, 2020; ESHRE, 2020). Vivemos agora um momento de retorno às atividades, mesmo que lento e gradual, e para tanto necessitamos de dados e curvas confiáveis no que diz respeito à incidência, propagação e letalidade da doença para que as medidas sejam tomadas apoiadas em informações epidemiológicas minimamente confiáveis (CDC, 2015; Ahn et al., 2020). Neste capítulo, iremos descrever primeiro o que importa em termos de números para que as decisões sejam tomadas e para que tenham a menor chance possível de impactar negativamente no futuro a Reprodução Humana.

Curvas e gráficos

Os gráficos de curvas epidemiológicas transmitem informações que são fundamentais para monitoramento de uma epidemia e assim podem ao mesmo tempo acompanhar medidas já implementadas e guiar outras futuras. O gráfico de incidência da doença representa o número de casos novos (ou óbitos) por dia. É um dos gráficos mais importantes porque apresenta de maneira clara o crescimento da epidemia em um país e o momento atual da mesma. Enquanto uma diminuição de casos novos (ou óbitos) de maneira consistente sugere o descenso da curva e, portanto, saída do pico (ponto de maior número de infectados e óbitos concomitantes), um aumento diário deste número sugere a curva em crescimento podendo ainda não ter alcançado o pico no país. Deve-se ressaltar duas coisas durante a interpretação: o número de casos novos pode não ser confiável a depender do número de testes que o país tem realizado; e o número absoluto deve levar em consideração a população susceptível de cada local. Assim, o número de óbitos tende a representar melhor o estágio epidêmico no país ou estado, independente do número absoluto demonstrado (Saúde, 2020). Na figura 1 observamos que o número de novos casos diários está crescendo no país, porém de maneira desigual em diferentes localidades por região.

INCIDÊNCIA CASOS

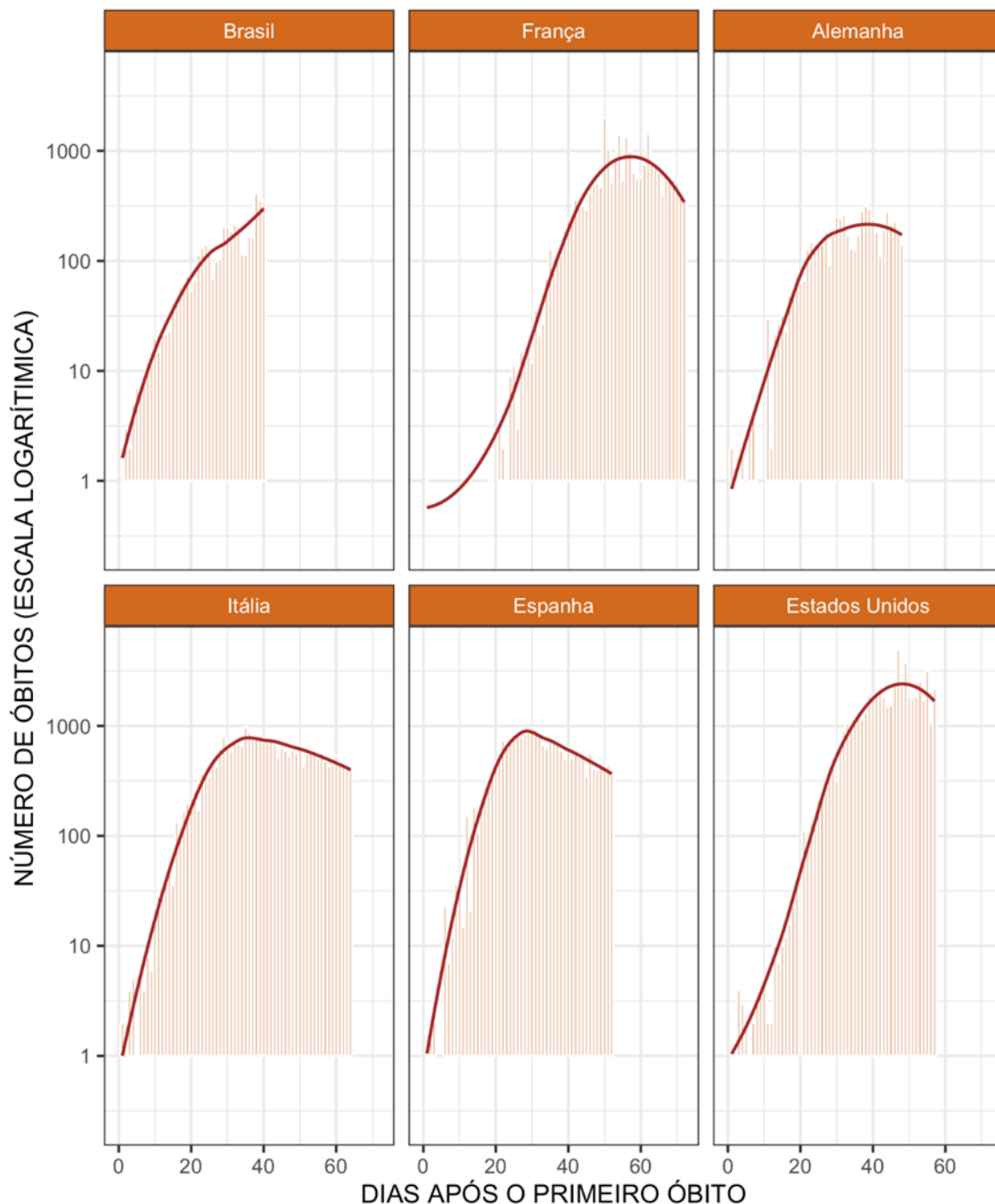


Fonte: Ministério Saúde

Figura 1. Incidência de novos casos de COVID-19, por dia, no Brasil e nas regiões demográficas. Fonte: Ministério da Saúde (Saúde, 2020)

Quando comparado com outros países desenvolvidos com acometimento epidêmico anterior, observamos que o Brasil, conforme esperado devido ao início mais tardio da epidemia, apresenta-se em um estágio mais precoce, e, portanto, encontra-se em ascensão do número de casos e também de novos óbitos (Johns Hopkins University&Medicine, 2020) (Figura 2).

INCIDÊNCIA ÓBITOS



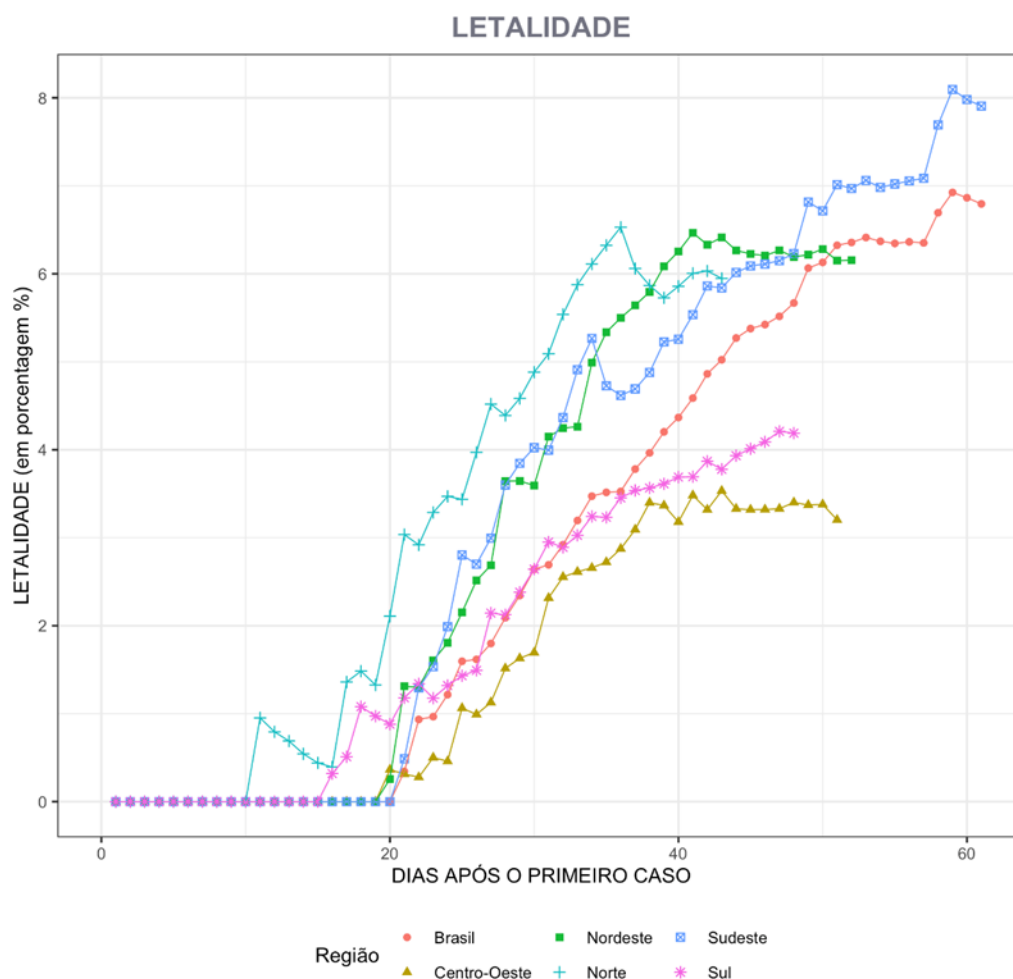
Fonte: Our World in Data Organisation

Figura 2. Incidência de novos óbitos por COVID-19, por dia, no Brasil e em principais países do globo. Fonte: Johns Hopkins University&Medicine – Coronavirus Resource Center (Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

Outro gráfico de extrema relevância no contexto epidêmico é o gráfico de letalidade, que representa o número de mortes sobre o total de infectados (Figura 3). Como essa informação depende do número de casos infectados, ou seja, de casos novos, é possível que esse valor seja diferente entre países que apresentem níveis de testagem diferentes como já foi citado acima. Entretanto, para vias de comparação dentro de um país com testagens similares entre estados, este indicador é importante para avaliação do suporte dados aos pacientes infectados. É importante ressaltar que para esta comparação ser verdadeira, pressupõe-se que os estados tenham distribuição etária e de comorbidades similares entre infectados uma vez que a letalidade depende indiretamente desses dois fatores. No Brasil, a letalidade tem variado

entre os estados, conforme demonstrado na Figura 3.

Figura 3. Letalidade (em porcentagem) da COVID-19 no Brasil e de acordo com a região demográfica. Fonte: Ministério da Saúde (Saúde, 2020).



Fonte: Ministério Saúde

Situação atual – Brasil e mundo

Ao ler este capítulo, as informações aqui contidas no que diz respeito à propagação do SARS-CoV-2 e às suas respectivas curvas de disseminação provavelmente já estarão desatualizadas, tal a velocidade e imprevisibilidade desta pandemia. O que lerão a seguir, portanto, será um retrato do passado que dirá respeito ao período do início da propagação da doença conhecida como COVID-19 (Coronavirus disease) até o dia 01 de maio de 2020.

Deve-se ter muito cuidado ao se interpretar esses dados, principalmente no que diz relação à gráficos e curvas de evolução e disseminação da doença levando-se em conta os números disponíveis sobre a incidência e prevalência. Todos eles dizem respeito à quantidade de casos confirmados, diagnosticados e não representam o número real de pessoas com a Covid-19 uma vez que são dependentes do número de testes realizados em cada país. Isso quer dizer que os gráficos não refletem o estado da pandemia em cada país, mas apenas com que intensidade esses países estão testando seus habitantes para o SARS-CoV-2 (Ahn et al., 2020; Biswas et al., 2020). Isto pode ser demonstrado quando comparamos os números do Japão e da Coreia do Sul. Ambos tiveram a ocorrência dos primeiros 100 casos em época muito próxima; porém em 10 de Março o número de testes realizados no Japão era de 9.600 contra 210.144 na Coreia do Sul que apesar de ter menos da metade da população do Japão já havia testado 20 vezes mais habitantes (Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

O mundo exhibe hoje números alarmantes com relação à pandemia. O total de casos confirmados já chega a 3.343.777, nas últimas 24 horas 2.294 novos casos foram diagnosticados. O número total de óbitos no mundo é de 238.650, sendo 76.026 apenas nas últimas 24 horas (Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

Os EUA, atual epicentro da doença, já contabiliza mais de um milhão de casos, precisamente 1.131.280 com um número de mortos de 65.766 acumulando neste momento 31.100 casos novos da doença por dia e apresentando 4.591 óbitos por dia (recorde de óbitos em um único dia). O estado de Nova York é o mais afetado com 315.222 casos da doença e 24.069 óbitos acumulados até agora (Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

O Brasil apresenta-se atualmente com 92.667 casos confirmados, com a ocorrência até o momento de 6.329 óbitos. A letalidade da doença de uma forma geral é de 6.9%. A região Sudeste responde por 49,3% com 45.137 casos enquanto que a região Centro-Oeste apresenta apenas 3,1% com apenas 2.855 casos. O fato de nosso país ser continental, e apresentar enorme diversidade sócio econômica também faz com que as políticas locais para mitigar a transmissão sejam bastante diversas. Outro ponto importante a ser destacado, é que cada região registrou os primeiros casos em momentos temporais diversos. O estado de São Paulo, na região Sudeste registrou o primeiro caso de Covid-19 no Brasil. Tratava-se de um paciente que havia retornado recentemente da Europa. O homem de 61 anos, ficou na Itália entre 9 e 20 de Fevereiro de 2020. Ele chegou a São Paulo, capital no dia 21 vindo do aeroporto Charles de Gaulle, em Paris, sem sintomas, como tosse, febre ou gripe. No Domingo, 23 começou a ter os primeiros sintomas e na segunda-feira, 24, ele procurou o Hospital Israelita Albert Einstein e foi diagnosticado por RT-PCR com a doença. São Paulo atualmente é o epicentro da doença no Brasil, com um total de 30.374 casos confirmados e 2.511 óbitos. O primeiro óbito por COVID-19 no Brasil ocorreu no dia 17 de Março e para chegar aos atuais 6.329 este número já dobrou 13 vezes. Apenas 3 países exibem números superiores aos nossos, EUA, Espanha e Países baixos (15 vezes cada), conforme figura 4 (FIOCRUZ, 2020; Saúde, 2020).

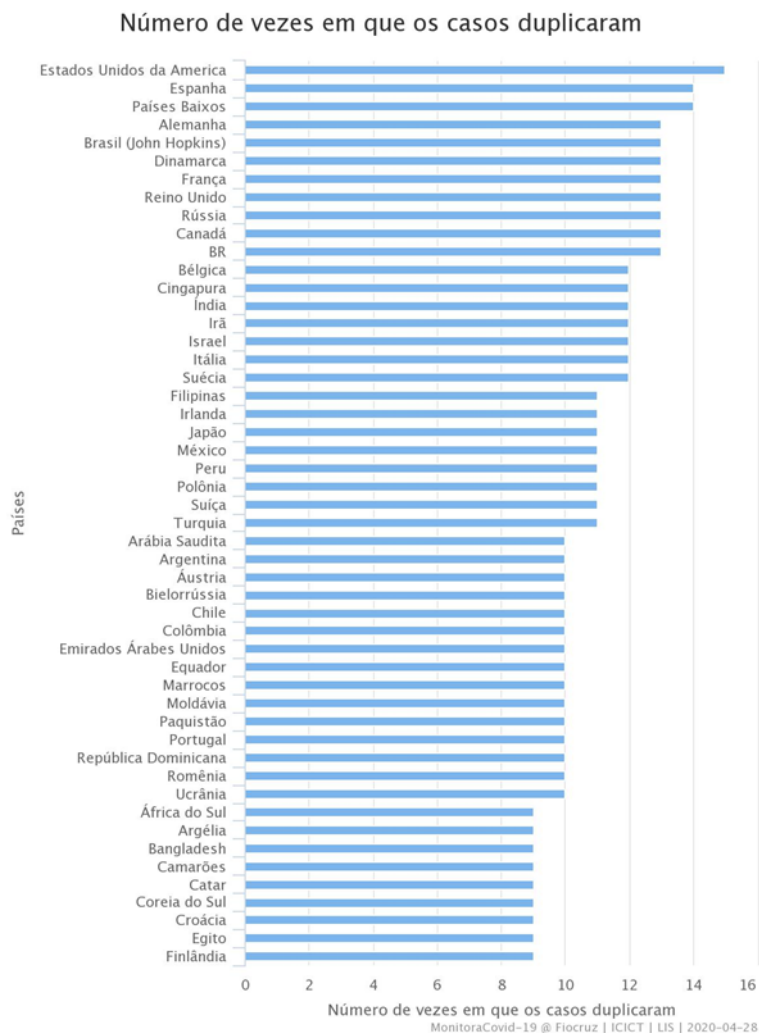


Figura 4. Comparação do ritmo do crescimento de casos da COVID-19 em diversos países do mundo. Fonte: FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2020).

Discussão

Assim como em toda epidemia, no COVID-19 temos indivíduos infectados assintomáticos, os que apresentam quadros leves e aqueles que desenvolvem a forma grave da doença podendo recuperar-se ou evoluir a óbito. Estes normalmente pertencem ao grupo de risco dos idosos ou daqueles portadores de comorbidades. Entretanto, nem todos os portadores de doença grave apresentam esses fatores de risco. Assim como os que se enquadram nos grupos de risco das formas graves podem também evoluir com prognóstico favorável. Mesmo entre indivíduos que pertencem ao mesmo grupo de risco, outros fatores podem determinar a evolução da doença. É certo que estamos diante de uma situação nova, e as previsões de comportamento do SARS-COV-2 tem sido surpreendente para todos os especialistas (FIOCRUZ, 2020; Saúde, 2020; Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

Alguns fatores podem estar relacionados com esses diferentes desfechos em indivíduos do mesmo grupo de risco. A quantidade de partículas virais inoculadas no primeiro contato pode ser um desses fatores determinantes. Quando a quantidade de partículas virais inoculadas no primeiro contato é baixa, a resposta imune inicial pode ser capaz de determinar casos assintomáticos ou com doença leve. Em contrapartida, a inoculação inicial de grande quantidade de partículas pode facilitar que a velocidade de replicação viral seja muito superior a proporcionalidade da resposta imune, determinando formas mais graves da doença. Outras variáveis como estado nutricional e imunológico, polimorfismos genéticos dos receptores da ACE2 no próprio indivíduo e variações do próprio SARS-COV-2 podem explicar essas variações (FIOCRUZ, 2020; Saúde, 2020; Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

Quando uma nova doença infecciosa emerge, é fundamental a definição do que representa *caso diagnosticado* no que diz respeito ao diagnóstico clínico. O rastreamento da progressão dos casos é importante para determinar a velocidade de disseminação e a eficácia das intervenções adotadas. Com a COVID-19 não foi diferente, e vivenciamos diferentes definições do que representa *caso diagnosticado* dependendo do momento em que nos encontramos desde o surgimento da COVID-19. Essas modificações na definição devem ser levadas em consideração quando as curvas epidêmicas forem analisadas de forma temporal. À medida que mais informação está disponível e a capacidade de testes laboratoriais se expande, as definições dos critérios que determinam *caso diagnosticado* também mudaram (Ahn et al., 2020; Huang et al., 2020; Tsang et al., 2020; Zhou et al., 2020).

A primeira orientação nacional na China para o diagnóstico e tratamento de COVID-19 requeria o cumprimento de seis critérios específicos, entre eles a ligação epidemiológica a Wuhan ou ao mercado de Wuhan juntamente com mais quatro critérios clínicos indicativos de pneumonia viral (Tsang et al., 2020). Esse critério tem evoluído e modificado para critérios clínicos típicos com evidência radiológica de pneumonia mesmo sem alguma ligação epidemiológica clara. E, mais recentemente, estamos na sétima edição de critérios diagnósticos de COVID-19 onde a confirmação sorológica laboratorial foi adicionada como parâmetro de confirmação de *caso*. Essa modificação nos critérios de definição de caso tem efeito claro na proporção de infecções contabilizadas e conseqüentemente nas curvas epidemiológicas. Considerando essas modificações apresentadas, foi estimado 232 000 casos até o dia 20 de fevereiro de 2020 na China, aplicando a versão 5 dos critérios de definição de caso para COVID-19 (Tsang et al., 2020).

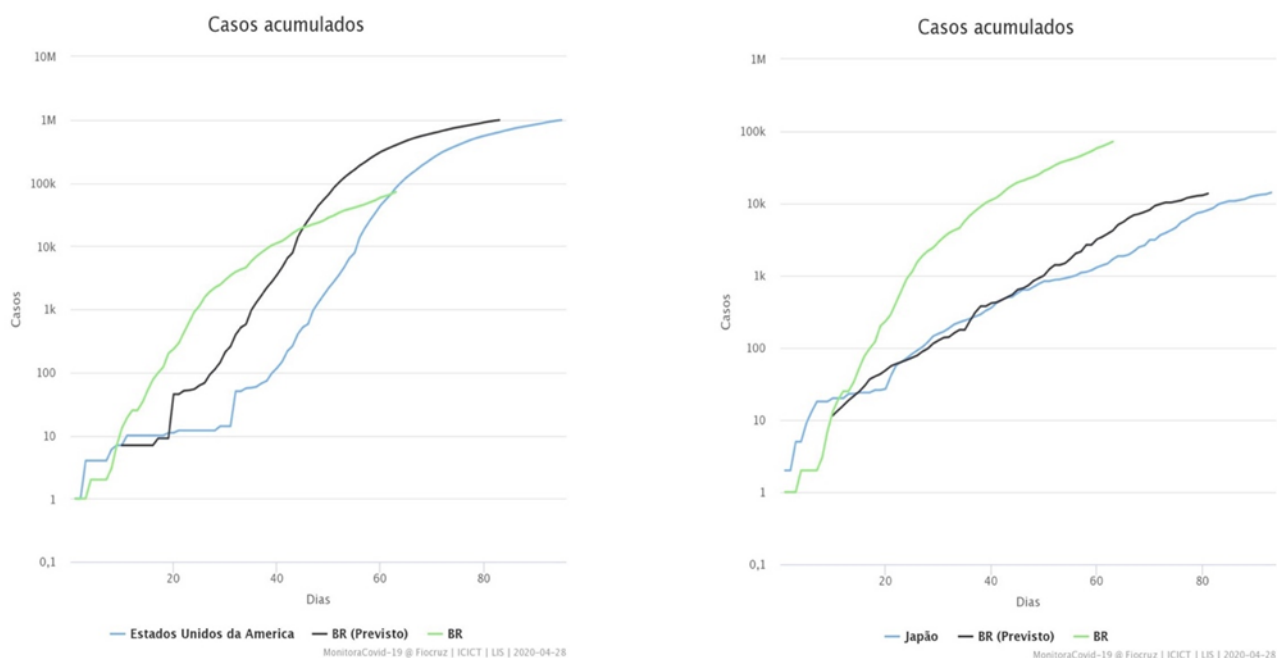
Considerando o fato de estarmos diante de uma doença nova, o estabelecimento de modelos matemáticos de predição da disseminação epidemiológica da COVID-19 é fundamental para elaboração de estratégias voltadas para a contenção da propagação e planejar tratamento dos indivíduos afetados. Estes modelos podem ser construídos considerando características pertinentes às infecções virais, baseados no número de indivíduos: Susceptíveis – Infectados – Recuperados – Susceptíveis. Alguns autores propõem a adoção de modelos que consideram também o compartimento Quarentena nessas estimativas (Rocha, 2012). O compartilhamento de informações científicas é um método eficiente de reduzir o pânico da população e a disseminação de informações em tempo real promove direcionamento aos epidemiologistas no sentido de contenção da pandemia. Entender os efeitos das intervenções permite aos clínicos desenvolver as futuras estratégias de tratamento para os pacientes (Song, Karako, 2020).

A estimativa de parâmetros chave é fundamental para monitorizar e prever o curso da pandemia. Essa responsabilidade epidemiológica dos cientistas de saúde pode ser comprometida pela cobertura incompleta na realização dos testes diagnósticos na população. O número de mortes atribuídas ao COVID-19 também é problemático porque também depende de saber se a morte ocorreu em alguém que teve resultado positivo para síndrome respiratória aguda grave SARS-CoV2. Enquanto a pandemia progride, a estimativa da sua escala deve ser prioridade e as dificuldades práticas listadas acima torna a avaliação desses dados problemáticos. A estimativa do excesso de mortes por semana pode ser um parâmetro numérico útil para acessar a escalada da pandemia. Essa medida por ser construída comparando o número de mortes semanais no período de pandemia de 2020 com a experiência do mesmo período dos anos prévios sem pandemia. Essa abordagem permite estimar o efeito total da mortalidade da pandemia em diferentes locais em larga escala, após o tratamento dos dados excluindo as demais causas não relacionadas (Leon et al., 2020).

Curvas epidemiológicas para infecções virais em geral são secundárias as formas de contaminação e propagação do patógeno. A facilidade do contato com o vírus e o desenvolvimento do quadro infeccioso são dependentes das características virais, ambientais e populacionais. Em relação a COVID-19, muito tem se estudado e estabelecido na tentativa de se criar um modelo razoavelmente previsível para sua propagação (CDC, 2015; Chen et al., 2020).

A determinação do fator de crescimento é um modelo de estimativa estatística que permite comparar os dados brasileiros com o cenário de outros países levando em consideração a propagação de casos diariamente daqueles países. No Brasil, apesar do primeiro caso diagnosticado ter ocorrido no dia 26 de fevereiro, o início da epidemia com 6 casos diagnosticados foi no dia 26 de março. A figura 5 mostra a projeção comparativa de propagação de casos entre o Brasil, Japão e Estados Unidos. Considerando o momento epidemiológico próprio de cada país, Japão e EUA tiveram a incidência de seus primeiros casos cerca de 15 dias antes do Brasil. O fator de crescimento no Japão foi menor do que o dos EUA. A figura 4 demonstra que o fator de crescimento brasileiro se mostra maior do que o identificado no Japão, assemelhando-se ao fator de crescimento registrado nos EUA (FIOCRUZ, 2020). Essa estimativa do número de casos está relacionada a quantidade de testes disponíveis em cada região.

Figura 5. Fator de crescimento da propagação de casos novos diários da COVID-19 no Brasil, comparado com os países de referência Estados Unidos da América do Norte (EUA) e Japão. Fonte FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2020).



Uma das grandes questões nesse momento é se o novo SARS-CoV2 conseguirá se estabelecer na população de forma endêmica ou se extinguirá a seu tempo. Isso também dependerá da eficiência da pré imunidade adquirida nesse primeiro momento para permanecer na população. Outros fatores importantes são a taxa de mortalidade de caso (TMC), hospedeiros de reservatório e disponibilidade de imunização. A experiência pregressa de outras epidemias virais mostrou que vírus com alta TMC (>5%) sucumbem após algumas passagens pela população cedo ou tarde. Enquanto que vírus com baixa TMC permanecem na população como epidemia sazonal. Como os cálculos atuais sugerem alta contagiosidade e baixa mortalidade da COVID-19, existem indícios que ele possa permanecer ainda no mundo. Pode permanecer na sua forma original pela aquisição de pré-imunidade fraca. É possível especular também que o vírus pode adaptar-se para produzir infecção na população de já infectados recuperados para sustentar sua presença no ambiente. A habilidade do vírus causar infecção em hospedeiros com imunidade pré-existente deverá ser o principal critério para que ele possa ainda se estabelecer em circulação. Dentro dessas possibilidades teóricas teremos que aguardar para saber se a SARS-CoV2 associada a COVID-19 se estabelecerá como a nova gripe do século 21 (Biswas et al., 2020).

Referências Bibliográficas

Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020; v. 30(3): p. 313-324.

ASRM [site in the Internet]. American Society For Reproductive Medicine (Asrm) Patient Management And Clinical Recommendations During The Coronavirus (Covid-19) Pandemic Available at: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate3.pdf>.

Bastos LS, Niquini RP, Lana RM, Villela DAM, Cruz OG, Coelho FC, Codeço CT, Gomes MFC. COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica de 2020. *Cadernos de Saúde Pública.* 2020; v. 36: p.

Biswas A, Bhattacharjee U, Chakrabarti AK, Tewari DN, Banu H, Dutta S. Emergence of Novel Coronavirus and COVID-19: whether to stay or die out? *Crit Rev Microbiol.* 2020; v.: p. 1-12.

CDC (2015). Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases - Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., U.S.Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; v. 395(10223): p. 507-513.

ESHRE [site in the Internet]. ESHRE guidance on recommencing ART treatments. Available at: <https://www.eshre.eu/>. FIOCRUZ [site in the Internet]. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Monitora COVID-19. Available at: <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; v. 395(10223): p. 497-506.

Leon DA, Shkolnikov VM, Smeeth L, Magnus P, Pechholdova M, Jarvis CI. COVID-19: a need for real-time monitoring of weekly excess deaths. *Lancet*. 2020; v.: p.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; v. 382(13): p. 1199-1207.

Rocha D (2012). Modelos matemáticos aplicados à epidemiologia Mestrado, Universidade do Porto.

Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020; v.: p. 1-3.

Saúde BMd [site in the Internet]. Painel Coronavírus. Available at: <https://covid.saude.gov.br/>.

Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends*. 2020; v. 14(1): p. 1-2.

Tsang TK, Wu P, Lin Y, Lau EHY, Leung GM, Cowling BJ. Effect of changing case definitions for COVID-19 on the epidemic curve and transmission parameters in mainland China: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020; v.: p.

Johns Hopkins University&Medicine JH [site in the Internet]. Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

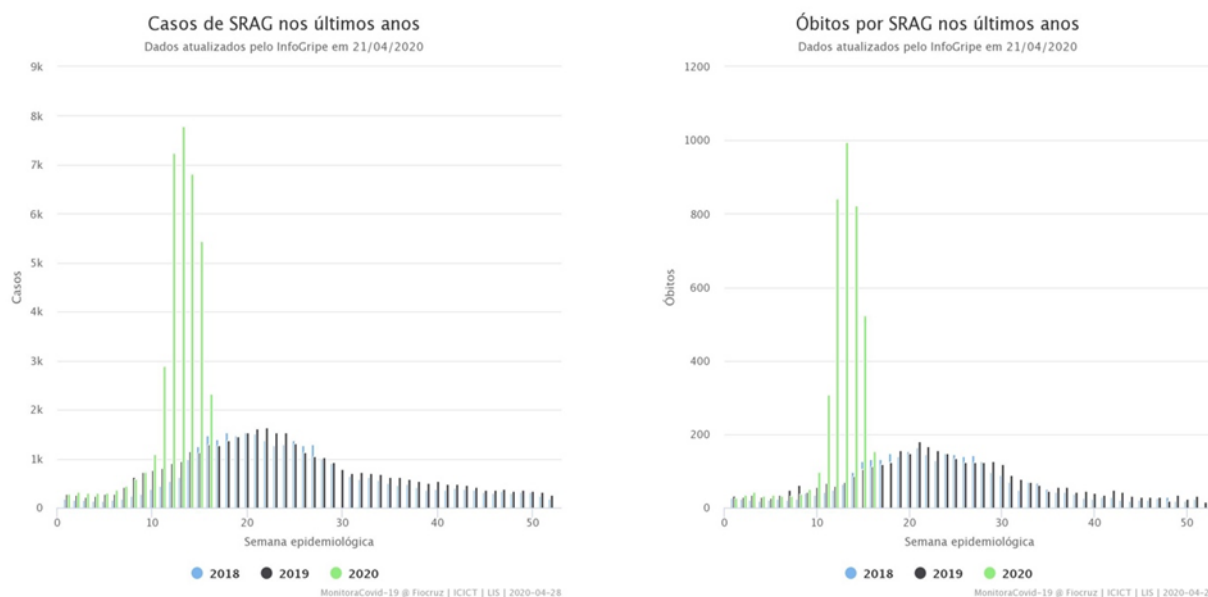
Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; v. 395(10229): p. 1054-1062.

De acordo com a experiência de Wuhan, o modelo matemático elaborado de propagação da epidemia parte do número reprodutivo básico (R0), que é definido como o número possível de casos de infecção gerados a partir de uma única pessoa infectada em um determinado momento durante um surto, capaz de descrever a dinâmica de transmissão ao longo de uma epidemia de doença. O período médio de incubação é de 5,2 dias (intervalo de confiança de 95% [IC]: 4,1-7,0), próximo a de 5 dias entre o início dos sintomas e a detecção ou hospitalização de um caso (os casos detectados na Tailândia e no Japão foram hospitalizados de 3 a 7 dias após o início, respectivamente). A duração de início da doença para a primeira visita médica é estimado em média de 5,8 dias (95% CI : 4.3-7.5) (Chen et al., 2020; Li et al., 2020; Ruan et al., 2020).

Curvas epidemiológicas sugerem que o valor inicial R0 foi de 2,2 (intervalo de confiança de 95%, 1,4 a 3,9), devido ao pouco tempo de surgimento da epidemia as variações dos modelos de propagação estão longe de ser estabelecidos. Além disso, a capacidade de se transmitir de pacientes para profissionais de saúde fomenta erros de avaliação no desenho das curvas de forma significativa. Em diversos centros até 15% da população acometida são dos profissionais envolvidos no atendimento dos pacientes. Portanto, parece ser razoável tratar a curva epidemiológica para a população nosocomial diferente do público em geral. Em pacientes com pneumonia induzida pela COVID-19 a OMS informou na reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional uma estimativa preliminar de R0 de 1,4 a 2,5, possivelmente as medidas de controle subsequentes, como as rígidas restrições de mobilidade social possam alterar ou reduzir o R0 (Johns Hopkins University&Medicine, 2020).

A introdução do teste reação de polimerização de cadeia em tempo real para SARS-CoV2 (RT-PCR SARS-Cov2) ocorreu em meio à crescente disseminação do vírus no Brasil e com os desafios para mitigação da pandemia. A hospitalização por SARS-Cov2 já superou o observado no mesmo período em cada um dos 10 anos anteriores mesmo considerando o atraso de notificação existente, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Esses dados já representam numa sobrecarga para o sistema de saúde (Figura 6). Neste momento sazonal, estamos numa época em que a atividade de infeções por vírus respiratórios é baixa. Sendo assim, esse aumento atual nos casos de síndrome respiratória aguda grave chama a atenção pois existe também o aumento desses casos nos períodos de outono e inverno (FIOCRUZ, 2020). A persistência de casos de COVID-19 ao longo das estações do ano preocupa pela possível sobreposição com os picos de infecção pelo Influenza sobrecarregando ainda mais o sistema de saúde. Essas percepções justificam a antecipação da campanha de vacinação contra a Influenza no Brasil em 2020 (Bastos et al., 2020).

Figura 6. Incidência de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) de acordo com as semanas epidemiológicas do ano de 2020, comparativo com os anos de 2019 e 2018. Fonte FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2020).



RESPOSTA IMUNOLÓGICA

No enfrentamento a este desafio mundial da saúde, o conhecimento tem se desenvolvido diariamente. Sabemos que a resposta imune contra o vírus é determinante na progressão da patologia, porém, por ser uma doença-recente, ainda não é totalmente compreendida.

De fato, a maior parte do conhecimento físico-químico deste vírus recente vem do coronavírus da síndrome da angústia respiratória do adulto (SARS-CoV) e do vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). O perfil similar entre eles é demonstrado inclusive pela via de entrada celular. Assim como para o SARS-CoV, o “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) também utiliza o receptor de enzima convertora de angiotensina (ECA-2) para entrar nas células (Jin et al., 2020).

Tanto a imunidade inata quanto a adaptativa estão envolvidas na história natural da COVID-19. Em uma infecção viral habitual, monócitos e macrófagos são ativados pela expressão desse RNA viral. Ocorre produção de interferon-1 (IFN-1), seguido de um aumento das citocinas inflamatórias como a interleucina-1, 6 e 10, monócitos e fator de necrose tumoral (TNF α) (Infantino et al., 2020). Nessa fase, os sintomas começam a aparecer (Huang et al, 2020).

Espera-se um aumento da imunidade adaptativa cerca de uma semana da infecção. Ocorre um aumento dos linfócitos B, com a produção de anticorpos específicos e linfócitos T CD8+ citotóxicos para a eliminar células infectadas. O linfócito T helper e o CD4+ tem um papel garantindo o equilíbrio de todos esses processos, para então termos a inibição da replicação viral. Após essa sequência de eventos, teríamos uma diminuição da viremia e uma melhora da saúde do portador (Infantino et al., 2020).

Porém, de uma maneira similar ao que ocorre na SARS-CoV e MERS-CoV, parece ocorrer uma diminuição da eficácia do interferon-1. Esse fato, acrescido de fatores de risco como idade, sexo masculino e comorbidades levam a uma latência do vírus e persistência de ativação de células inatas, sem uma mudança para a imunidade adaptativa. Isso pode ser a principal causa das complicações pelo COVID-19, cerca de 12 dias após os primeiros sintomas. Nesse momento, o aumento das citocinas inflamatórias circulantes prejudica os órgãos-alvo, causando dano tissular sem conseguir um controle sobre a infecção (Infantino et al., 2020).

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO APÓS O DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de COVID 19 na fase aguda é eminentemente clínico ou através de exames específicos utilizando métodos de identificação molecular dos antígenos virais. As técnicas utilizadas para diagnóstico etiológico retrospectivo das pneumonias virais são os testes sorológicos convencionais ou por metodologia rápida. A precisão destes testes depende de uma coleta bem feita das amostras, transporte e refrigeração adequada desse material, solicitação e realização no tempo correto (Loeffelholz & Tang, 2020).

O teste *Real-Time Reverse-Transcriptase–Polymerase-Chain-Reaction* (RT-PCR) é atualmente o teste diagnóstico mais aceito para a identificação da fase aguda de Covid-19. Ele apresenta uma alta especificidade e valor preditivo positivo, permitindo a confirmação do diagnóstico etiológico de Covid-19 através da identificação de partículas virais do SARS-CoV-2 (Chan et al, 2020). O primeiro RT-PCR para Covid-19 foi descrito por Corman e atualmente é o teste mais utilizado, compondo o protocolo proposto por várias agências sanitárias, dentre elas o americano *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Corman et al, 2020).

A utilização de RT-PCR como teste diagnóstico garante uma especificidade de 100%, afastando outras infecções do painel viral disponível para outros coronavírus endêmicos. Assim, testes positivos deverão ser interpretados como casos positivos para Covid-19 (Loeffelholz & Tang, 2020). A positividade para o SARS-CoV-2 não afasta a coinfeção por outros vírus respiratórios, relatada em até 20% dos casos de quadros infecciosos respiratórios (Ahn et al, 2020).

A sensibilidade do RT-PCR varia com o tempo de infecção (Huang et al, 2020). Um trabalho descritivo chinês que comenta o uso de RT-PCR para detecção do SARS-CoV-2 apresentou 38% de positividade em um total de 4880 espécimes coletados em sintomáticos ou contactantes. Homens e idosos sintomáticos febris apresentaram taxas de positividade de 57% (Liu et al, 2020). Entre pacientes hospitalizados com Covid-19, a alta replicação viral foi demonstrada em sítio nasofaríngeo por até 1 semana, com pico nos primeiros 4 dias após início dos sintomas (Wölfel et al, 2020).

Na COVID 19, as amostras são coletadas diretamente em nasofaringe e/ou orofaringe ou, em casos mais graves e selecionados, através de broncoscopia (CDC, 2020). Espécimes coletados deverão ser mantidos em refrigeração por 72h ou congelados a 70 graus centígrados negativos. Eventualmente, com sintomatologia evidente, casos negativos em primeira amostragem deverão coletar nova amostra em 24h. Coletas de soro e fezes para análise RT-PCR não foram preditivas o suficiente para uso corrente, sendo opções alternativas em estudos específicos. A auto coleta para análise de saliva está em processo de validação, com a promessa de ser um exame menos invasivo para diagnóstico, monitoramento e controle de infecção pelo SARS-CoV-2 (Loeffelholz & Tang, 2020).

Em pacientes recuperados da doença pode haver PCR positivo persistente, fato novo frente a história das doenças infecciosas (Jin et al., 2020). Wölfel demonstrou que alguns casos podem manter PCR positivo nas amostras de fezes e escarro apesar da completa resolução dos sintomas (Wölfel et al, 2020).

Para uso em rastreamento populacional, o RT-PCR apresenta limitações de custo e de sensibilidade que variou na literatura de 60 a 95%, não sendo recomendado para este fim. Pessoas assintomáticas, mesmo com perfil de risco, podem ter exames falsos negativos. Trata-se de um exame caro e com logística própria, exigindo coleta adequada e boa conservação, estrutura apropriada e profissionais capacitados para manuseio e interpretação, em laboratório com acreditação em nível de biossegurança categoria 3 (BSL 3) (Loeffelholz & Tang, 2020).

Os testes sorológicos têm apresentado alguns avanços. Os testes rápidos são realizados por ensaio imunocromatográfico de fluorescência (FIA), apresentam rapidez no resultado e baixo custo, porém sua baixa sensibilidade ainda é um fator limitante (Diao et al, 2020). Os testes rápidos com amostras sorológicas apontam se a pessoa teve ou não contato com o vírus, mensurando a produção de anticorpos, os quais surgem a partir do sétimo dia de sintomas de Covid-19. Porém, como os níveis de anticorpos podem demorar a subir, é possível termos resultados falso negativos em pacientes com sintomas leves ou assintomáticos. Embora esses testes ainda tenham um valor limitado para o diagnóstico de uma pessoa com suspeita de Covid-19, podem ajudar a entender melhor como a resposta imune se desenvolve ao longo do tempo (Whitmann et al., 2020).

Os anticorpos séricos IgG e IgM do SARS-CoV-2 podem ser medidos por “enzyme-linked immunosorbent assays” (ELISA), quimioluminescência e eletroquimioluminescência. São métodos com boa relação custo benefício, além de auxiliarem na interpretação de casos de RT-PCR falsos positivos (Zhong et al., 2020). Existem incertezas com relação a esse vírus, o que implica na necessidade de ampliar o uso desses testes de anticorpos e o seguimento dos pacientes, para fornecer à comunidade médica mais informações sobre sua recuperação e riscos de reinfeção pela exposição ao vírus, além de auxiliar na definição de políticas públicas (ANVISA, 2020).

Um estudo comparativo entre testes rápidos sorológicos para SARS-CoV-2 mostrou que dentre 130 amostras sorológicas de 80 pacientes sabidamente positivos para o coronavírus detectados pelo RT-PCR (padrão ouro) houve concordância de 75,8 a 94,8% entre os testes rápidos imunocromatográficos e o método de ELISA, em especial quando a análise era realizada após 20 dias do início dos sintomas, portanto após a fase estimada de eliminação de partículas virais infectantes e transmissão de 14 dias (Whitman J et al 2020). Outro estudo analisou 535 amostras de 173 pacientes infectados, comparando sensibilidade e especificidade ao mensurar anticorpos totais, IgM, IgG, ou a combinação de RT-PCR e anticorpos totais. Os resultados também sugeriram que os testes sorológicos têm seu papel no seguimento de indivíduos infectados e no estudo epidemiológico da doença (Zhao et al, 2020).

Tabela 1:

Adaptado de Zhao et al,2020

Dias da realização dos exames após início dos sintomas	N	RT-PCR		Ac totais		IgM		IgG		RT-PCR + Ac totais	
		N*	S	N	S	N	S	N	S	N	S
Total	173	11 2	67,1 (59,4-74,1)	16 1	93,1 (88,2-96,4)	14 3	82,7 (76,2-88)	112	64,7 (57,1-71,8)	17 2	99,4 (96,8-100)
1-7	94	58	66,7 (55,7-76,4)	36	38,3 (28,5-48,9)	27	28,7 (19,9-39)	18	19,1 (11,8-28,6)	74	78,7 (69,1-86,5)
8-14	135	67	54 (44,8-63,0)	12 1	89,6 (83,2-94,2)	99	73,3 (65-80,6)	73	54,1 (45,3-62,7)	13 1	97 (92,6-99,2)
15-39	90	25	45,5 (32,0-59,5)	90	100 (96-100)	83	94,3 (87,2-98,1)	71	79,8 (69,9-87,6)	90	100 (96-100)

*N – número de pacientes; S – sensibilidade (% década método e intervalo de confiança de 95%); Ac totais – anticorpos totais; *7, 11 e 35 pacientes não fizeram o teste de RNA para os intervalos de 1-7, 8-14 e 15-39 dias de início dos sintomas.*

Os testes de anticorpos podem ser recomendados para rastreamento populacional visando: (a) definir a prevalência da infecção por Coronavírus; (b) realizar a busca ativa dos infectados assintomáticos ou levemente sintomáticos e isolá-los; (c) planejar a demanda por serviços, insumos e equipamentos de saúde; (d) obter a incidência da infecção, ou seja, número de casos novos; (e) planejar medidas de isolamento social, para evitar os surtos de rebote. Neste momento, em função da transmissão exponencial do coronavírus, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi clara em recomendar inicialmente a Estratégia da Supressão. Outras estratégias possíveis seriam a mitigação, com isolamento vertical por grupos de risco ou ainda o sequenciamento natural da doença, aguardando a chamada “imunidade de rebanho” (WHO Interim Guidance 2020).

Reusken mostrou em 786 profissionais de saúde com sintomas respiratórios leves uma prevalência de 4,1% (45/786) infectados, variando de 1.1% (1/87) a 16.2% (16/99) entre os diversos serviços pesquisados (Reusken et al, 2020). Uma revisão retrospectiva de casuística chinesa citada neste mesmo trabalho em 476 hospitais da China com 2.055 pessoas testadas positivas, mostrou que o isolamento de categorias específicas da população não foi efetivo. Outro estudo utilizando RT-PCR para identificar casos entre profissionais de saúde apontou que a infecção pode variar significativamente dependendo do uso apropriado ou não de equipamentos de proteção individual ou contato domiciliar (Keeley et al, 2020).

A realização destes testes não substitui as medidas de precaução recomendadas aos serviços de saúde, o autocuidado, etiqueta respiratória e higiene pessoais. As recomendações técnicas para serviços de saúde e convívio social permanecem em voga até o momento. Os preceitos recomendados pelos órgãos de vigilância epidemiológica como CDC e ANVISA, entre outros, devem ser seguidos nos diversos países afetados, de acordo com seu contexto epidêmico, realidade social e sistema de saúde. A exemplo do documento recente de Yale, validando as orientações do CDC para os Estados Unidos da América (EUA), onde as sorologias não devem ser utilizadas para rastreamento e ratifica a importância de adotar as medidas protetivas individuais e as precauções específicas para os serviços de saúde (YNHHS, 2020a) (YNHHS, 2020b).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, existe uma utilidade prática em manter o rastreamento epidemiológico sistematizado. O rastreamento essencialmente clínico deve ser implementado em consultas, exames e procedimentos, tanto presenciais quanto teleatendimento. As medidas de precaução recomendadas universalmente aos indivíduos assintomáticos e não contactantes, e entre membros da equipe de saúde e pessoas assistidas circulando no serviço são fundamentais. Lembrar da importância de notificar aos órgãos de vigilância sanitária, os casos identificados nos serviços. Tais medidas estão em concordância com as atuais recomendações das entidades representativas da área de atuação, à exemplo do último guideline da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (ESHRE, 2020).

Entre os exames disponíveis, é cabível realizar coleta de RT-PCR apenas em casos suspeitos e sintomáticos. Atentar para o momento ideal de coleta entre 3º e o 7º dia de início dos sintomas, podendo ser ampliado com margens entre 1º e 12º dia, para subsidiar condutas na fase aguda da doença. Os exames sorológicos não se aplicam para rastreamento de indivíduos assintomáticos. Poderão ser utilizados para seguimento clínico de casos suspeitos e confirmados e estudos de caráter epidemiológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn DG, Shin HJ, Kim Mi-hwa, Lee, S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). J. Microbiol. Biotechnol. (2020), 30(3), 313–324 <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>

ANVISA [site na internet]. **Testes para COVID-19: perguntas e respostas**. Brasília, Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020 [Publicado em 17/04/2020, acessado em 30/04/2020] Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?ppid=101&pplifecycle=0&ppstate=maximized&ppmode=view&ppcolid=column-1&ppcolcount=1&101strutsaction=%2Fassetpublisher%2Fviewcontent&101assetEntryId=5851843&101type=content&101groupId=2%3E)

[ppid=101&pplifecycle=0&ppstate=maximized&ppmode=view&ppcolid=column-1&ppcolcount=1&101strutsaction=%2Fassetpublisher%2Fviewcontent&101assetEntryId=5851843&101type=content&101groupId=2%3E](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?ppid=101&pplifecycle=0&ppstate=maximized&ppmode=view&ppcolid=column-1&ppcolcount=1&101strutsaction=%2Fassetpublisher%2Fviewcontent&101assetEntryId=5851843&101type=content&101groupId=2%3E)

CDC [site na internet]. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Atlanta, USA: Centers for Disease Control and Prevention, 2020 [Publicado em 29/04/2020, acessado em 30/04/2020] Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>

Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, Fung AY-F, Ng AC-K, Zou Z, Tsoi H-W, Choi GK-Y, Tam AR, Cheng VC-C, Chan K-H, Tsang OT-Y, Yuen K-Y. 2020. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. J Clin Microbiol 58(5):1-10. 2020

Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, Fung AY-F, Ng AC-K, Zou Z, Tsoi H-W, Choi GK-Y, Tam AR, Cheng VC-C, Chan K-H, Tsang OT-Y, Yuen K-Y. 2020. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 58(5):1-10. 2020

Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 25(3):pii//2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.

Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, Chen J, Pan Y, Chen L, Dan Y, Wang J, Chen Y, Deng G, Zhou H, Wu Y. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv*, p. 2020.03.07.20032524, 1 jan. 2020. "In Press".

ESHRE [site na internet] Grimbergen, Belgium, 2020. ESHRE guidance on recommencing ART treatments . Publicado em 23/04/2020. Acessado em 30/04/2020. Disponível em: [http://ESHRE%20Guidance%20on%20Recommencing%20ART%20treatments%20\(3\).pdf](http://ESHRE%20Guidance%20on%20Recommencing%20ART%20treatments%20(3).pdf)

Huang, C, Wang Y, Xingwang L, Ren L, Zhao J, HU Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, n. february, p. 497–506, 2020.

Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, Casprini P, Veneziani F, Villalta D, Bizzaro N, Cappettetti P, Fabris M, Quaruccio L, Benucci M, Mandredi M. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 2020; 22:203-210.

JIN Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, v. 12, n. 4, p. 1–17, 2020.

Keeley A, Evans C, Colton H, Ankcorn M, Cope A, State A, Bennet T, Giri P, Silva, TI, Raza M. Roll-out of SARS-CoV-2 testing for healthcare workers at a large NHS Foundation Trust in the United Kingdom, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(14):pii=2000433. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.14.2000433> A

Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, Feng Y, Zhu C. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020, *Clinica Chimica Acta* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.009> "In Press"

Loeffelholz M & Tang, YM. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging Microbes and Infections*, v. 9, n. 1, p. 747–756, 2020.

Reusken, CB, Buiting A, Bleeker-Rovers C, Diederens B, Hooiveld M, Friesema I, Koopmans M, Kortbeek T, Lutgens SPM, Meijer A, Murk JL, Overvest I, Trienekens T, Timen A, Bijllaardt WV, Dissel JV, Gageldonk-Lafeber AV, Van der Vegt D, Wever PC,

Capítulo 3. Aspectos clínicos

Adriana Cristine Arent, Amanda Barreto Volpato Alvarez, Ana Luiza Berwanger, Arnaldo Schizzi Cambiaghi, Frederico José da Silva Corrêa, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Jean Pierre Barguil Brasileiro, Larissa Maciel Ribeiro, Leilane Gabriele Noletto Lima, Lizandra Moura Paravidine Sasaki, Luiz Guilherme Louzada Maldonado, Marta Ribeiro Hentschke, Natalia Ivet Zavattiero Tierno, Paula Bortolai Martins Araújo, Paula Gabriela Marin Figueira Petersen, Paula Vieira Nunes Brito, Rogerio de Barros Ferreira Leão, Thais De Grande Cambiaghi, Valéria Leal Mathias, Vinicius Medina Lopes

A. Diagnóstico laboratorial

Frederico José da Silva Corrêa, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Paula Vieira Nunes Brito, Paula Gabriela Marin Figueira Petersen

B. Sintomatologia geral

Adriana Cristine Arent, Natalia Ivet Zavattiero Tierno, Jean Pierre Bargull Brasileiro, Vinicius Medina Lopes

C. Sintomatologia na gravidez

Amanda Barreto Volpato Alvarez, Ana Luiza Berwanger, Luiz Guilherme Louzada Maldonado, Marta Ribeiro Hentschke

D. Evolução contaminados assintomáticos, sintomáticos e com evolução grave

Larissa Maciel Ribeiro, Leilane Gabriele Noletto Lima, Lizandra Moura Paravidine Sasaki, Valéria Leal Mathias

E. Impacto da Covid-19 na gestação e RN

Arnaldo Schizzi Cambiaghi, Paula Bortolai Martins Araújo, Rogerio de Barros Ferreira Leão, Thais De Grande Cambiaghi

Diagnóstico do COVID-19 / SARS-CoV-2

Na atual irrupção da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2, enormes desafios foram colocados à comunidade médica e à economia do mundo. Um dos motivos é por se tratar de um vírus novo, da família Coronavírus, sobre o qual pouco se sabe do comportamento biológico e patológico, bem como os métodos de diagnóstico e tratamento. Por outro lado, um intenso trabalho científico global vem desvendando várias etapas da patologia, diagnóstico e do manejo clínico (Cimerman, 2020). No momento da formulação desse capítulo, ainda restam muitas dúvidas sobre essas etapas. Um dos maiores desafios diz respeito ao diagnóstico acurado da infecção e da doença que foi denominada COVID-19. O objetivo deste capítulo é orientar médicos e profissionais de saúde na solicitação e interpretação dos testes diagnósticos. Por restrições de espaço e pelo foco da publicação não serão discutidos métodos de imagem, nem os demais métodos laboratoriais de condução de pacientes graves, tratados em unidades de terapia intensiva.

Diagnóstico molecular

Os primeiros testes a serem implementados foram aqueles que fazem identificação do RNA Viral. O RNA é uma molécula de fita única, instável, portanto necessita ser convertido em dupla fita, mais estável, chamada DNA complementar (ou cDNA). Esse processo é feito por um método denominado transcrição reversa (RT, *reverse transcription*). Posteriormente, esse material viral necessita ser amplificado para ser identificado. Essa etapa é feita por meio do método reação de cadeia de polimerase (PCR, *polymerase chain reaction*). Assim, o método molecular é chamado reação de cadeia de polimerase após transcrição reversa (RT-PCR)(Iyer, 2020).

Embora o PCR seja extremamente específico e sensível quando se trata da identificação de patógenos infecciosos, no caso específico desse vírus, há vários desafios a que tivera que ser contornados: 1) trata-se de um vírus novo, cuja sequência foi decifrada muito recentemente, 2) todo processo ocorreu no meio de uma das maiores pandemias da história moderna, gerando uma grande pressão de tempo para realização dos estudos, 3) a maioria das etapas da fisiopatologia do vírus eram desconhecidas, 4) o vírus é pesquisado em secreções de vias aéreas superiores e sua detecção depende, em parte, da quantidade adequada de material coletado, 5) o impacto econômico da pandemia limitou globalmente o uso de recursos para se entender todos os detalhes da doença. Além disso, por se tratar de um vírus de RNA, cuja detecção se faz quase que exclusivamente em secreções respiratórias, o processo foi ainda mais complexo. Como vantagem, além da precocidade da detecção, a possibilidade de se identificar várias regiões do genoma do vírus faz desse método o teste de eleição para infecção aguda. Atualmente existem numerosas plataformas comerciais e outras desenvolvidas pelos laboratórios (*in house*) com eficácia comprovada (Iyer, 2020).

Acurácia

Embora, hipoteticamente, a sensibilidade do RT-PCR seja muito elevada, podendo atingir até 100%, vários fatores podem alterar essa acurácia. O limite de detecção é de cerca de 100 cópias/ ml. Em secreção de nasofaringe, o pico de sensibilidade ocorre no 4o. dia de sintomas. Na secreção traqueal ou escarro, o pico de sensibilidade ocorre no 11o. dia. A depender da quantidade do material obtido na coleta, o teste pode sofrer limitações. Vários estudos também mostram que em indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos as taxas de detecção são mais baixas. Embora o período de transmissão seja de cerca de 14 dias, ainda assim, há casos em que o RT-PCR pode resultar positivo após este período, pela detecção de material genético do vírus inativado (To, 2020).

Material de coleta

Para testagem e identificação do vírus SARS-CoV-2 por meio de RT-PCR são obtidas secreções nasofaríngea e orofaríngea. O material é coletado por meio de swab introduzido nas cavidades nasal e oral e obtenção da secreção. Nos pacientes com pneumonia, secreções do trato respiratório baixo como escarro e lavagem do fluido broncoalveolar podem ser testados (Patel, 2020). É possível também fazer o teste em material de autópsia. Assim, o teste tem um papel importante nos casos de esclarecimento da causa de óbito. No entanto, não se deve assumir que a taxa de detecção para cada espécime seja equivalente. A depender do grau de acometimento do paciente, da quantidade de secreção e mesmo da técnica de coleta, das condições da amostra, os resultados podem variar de sobremaneira.

Vantagens

- Alta sensibilidade e especificidade
- Detecção precoce
- Testes com alvos padronizados
- Primeira linha de diagnóstico
- Possível monitoramento da progressão
- Confirmação nos casos de óbito

Limitações

- Pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos
- Baixa quantidade de material coletado
- Necessidade de pessoal e laboratórios especializados
- Custo

Testes sorológicos

Os membros da família coronavírus possuem quatro proteínas estruturais principais: a espícula (S), membrana (M), envelope (E) e proteínas do nucleocapsídeo (N). As proteínas N e S parecem ser importantes sítios antigênicos e têm sido utilizadas para o desenvolvimento de testes sorológicos para a detecção da covid-19. Anticorpos contra a proteína N são frequentemente encontrados em pacientes com covid-19, sugerindo que esta proteína pode ser um dos sítios imunodominantes na produção de antígenos no diagnóstico precoce da doença. O segundo local antigênico é a proteína S e S1 (Stratton, 202). (Stratton, 202). Muito do conhecimento sobre a patogenia é proveniente de estudos prévios no SARS-CoV. Uma vez que o SARS-CoV-2 pertence à grande família dos vírus também causadores dos surtos de MERS e SARS, pode-se assumir que o processo de produção dos anticorpos é semelhante (Infantino,202). Tal fato permitiu os testes sorológicos fossem desenvolvidos de forma mais rápida durante o surto de sars-cov-2 (Stratton, 202).

Várias plataformas imunométricas foram desenvolvidas para a detecção dos anticorpos produzidos após a infecção pelo vírus. Ensaio baseado em ELISA, eletroquimioluminescência, quimioluminescência, entre outros. Há um grande número de anticorpos desenvolvidos, com diferentes alvos. Se por um lado traz opções de uso e maior disponibilidade de insumos, por outro torna-se difícil averiguar a acurácia de todos os testes, frente à sua grande heterogeneidade (Stratton, 202).

Segundo dados do INCQS/Fiocruz, em abril de 2020, 25 testes estavam disponíveis para detecção de anticorpos, sendo 7 testes-rápidos. As amostras a serem avaliadas são em sua maioria de sangue total, soro ou plasma, e o tempo para a leitura dos resultados varia de 10 a 20 minutos. O tempo máximo para limite de leitura variou de 15 até 30 minutos (Brasil, MS, 2020).

Estudos iniciais da pandemia reportaram que indivíduos que não foram expostos ao vírus são completamente “virgens” à proteína espiculada do vírus. Suas amostras séricas mostraram mínima ou não nenhuma reatividade em testes sorológicos por ELISA (Daniel, 2020; Ting, 2020). Dessa forma, torna-se fácil a distinção entre indivíduos expostos/imunes daqueles não-expostos.

A covid-19 apresenta vários fenótipos clínicos, desde portadores assintomáticos a pacientes com pneumonia intersticial, falência múltipla de órgãos e óbito. Ambas as imunidades inata e adquirida estão envolvidas no curso da história natural da covid-19 (Infantino, 2020).

A produção de anticorpos do hospedeiro para um vírus específico durante uma infecção de fase aguda é consistente na maioria dos pacientes, exceto naqueles com imunodeficiência. No caso do sars-cov-2, os estudos iniciais sugerem que a maioria dos pacientes apresentou soroconversão entre 7 e 11 dias após exposição ao vírus, apesar de alguns pacientes poderem desenvolver anticorpos precocemente (Patel, 2020). A demora natural na produção de anticorpos torna este método inadequado para o diagnóstico de doença aguda (Patel, 2020).

A partir da observação dos casos iniciais da infecção pelo sars-cov-2, durante a fase aguda da infecção, não há detecção de anticorpos. A soroconversão ocorre geralmente entre 4 e 9 dias do início dos sintomas, com aumento dos títulos em torno do 20º dia (Patel, 2020).

Entre eles, o 2019-nCoV IgM aparece mais cedo, sendo majoritariamente positivo após 3 a 5 dias de início dos sintomas. Em seguida, as titulações de IgM do 2019-nCoV diminuem e a potência de IgG do 2019-nCoV aumenta rapidamente. A titulação deste anticorpo durante a fase de recuperação pode aumentar 4 vezes ou mais em comparação com a fase aguda. O requisito para a qualidade da amostra é menos rigoroso do que para os ensaios baseados em RNA (Brasil MS, 2020).

A média de soroconversão para detecção de anticorpos IgM e IgG foi de 18 e 20 dias pós-exposição e 10 a 12 dias após o início dos sintomas, respectivamente. Os níveis de anticorpos aumentaram rapidamente após 6 dias após o início dos sintomas, mas acompanhado de queda da carga viral, mostrando sua complementariedade (Luo et al. 2020).

A combinação dos dois anticorpos IgM e IgG na detecção da SARS-CoV-2 mostrou melhor sensibilidade comparada com os testes isolados para cada anticorpo, bem como testes RT-PCR isolados (Li, Infantino, 2020). Um estudo mostrou que entre os pacientes suspeitos para infecção por SARS-CoV-2 com teste de ácido nucleico negativo foi de 72,73% e de 87,50% naqueles com este teste positivo (Infantino, 2020).

Até o momento, não se sabe ao certo se os indivíduos infectados com sars-cov-2 que se recuperaram estarão protegidos, quer inteira ou parcialmente, de futuras infecções com este mesmo vírus ou quanto tempo a imunidade protetiva adquirida pode durar. Evidências recentes provenientes de pesquisas em macacos Rhesus sugerem desenvolvimento de imunidade protetiva após a resolução da infecção primária, entretanto, mais estudos são necessários para confirmar tal hipótese (Patel, 2020).

Considerando-se a premissa de imunidade protetiva, a informação sorológica pode guiar as decisões relativas ao retorno ao trabalho, principalmente aqueles indivíduos cujo ambiente de trabalho pode ser uma potencial fonte de reexposição ao sars-cov-2 (por exemplo, profissionais de saúde) (Cimerman, 2020; Li, 2020) .

Os estudos retrospectivos após a pandemia propiciarão informações mais precisas sobre a cinética dos anticorpos isolados durante o curso da doença. Uma vez que a experiência e compreensão foram adquiridas usando anticorpos sars-cov-2, os testes podem ser complementados com biomarcadores como aqueles de prova inflamatória, como D-dímero, LDH e CK para predição mais precisa de citocinas inflamatórias, permitindo a intervenção medicamentosa específica.

Acurácia

Há vários estudos – e testes – com diferentes sensibilidades e especificidades de acordo com os fabricantes. A sensibilidade para os anticorpos IgM varia entre 85% e 90% e para os anticorpos do tipo IgG entre 95% e 100%, na maioria dos testes. A especificidade citada para os anticorpos do tipo IgM varia entre 94% a 98%. Para os anticorpos do tipo IgG, observou-se uma oscilação entre 97% e 98%.

Material de coleta

Sangue / Soro. Uma das vantagens dos testes sorológicos é a praticidade da coleta e a segurança de padronização do material.

Vantagens

- Material de coleta padronizado
- Identifica pacientes que tiveram a infecção pregressa
- Identifica a fase aguda e pós-infecção

Limitações

- Tempo para soroconversão
- Heterogeneidade dos testes
- Acurácia limitada em alguns casos
- Limitação reportada em indivíduos assintomáticos (baixos títulos)

Soroconversão

- IgM – 3-5 dias após o início dos sintomas
- IgG – 10-12 dias após o início dos sintomas

Testes rápidos

O mapeamento da sorologia em larga escala na população pode auxiliar epidemiologistas a suprimir a transmissão homem-a-homem e proporcionar imediata terapia aos pacientes (Infantino, 2020), além da determinação das reais taxas de infecção e fatalidade em determinada população. Um grande número de pessoas não foram testadas para o RNA viral por razões práticas, desse modo mascarando a taxa de infecção real da população (Cassaniti, 2020).

Em geral, os testes possuem um sistema que consiste em uma membrana na qual são imobilizados anticorpos anti-IgG e anti-IgM humanos na região teste IgG e na IgM, respectivamente. Na execução do ensaio, a amostra é colocada para reagir com o conjugado, que contém partículas de ouro coloidal ligadas aos antígenos recombinantes do 2019-nCoV. O conjugado se acopla aos anticorpos presentes na amostra e, após adição do tampão, o complexo anticorpo-conjugado migra cromatograficamente através da membrana e encontra a região teste, na qual os anticorpos anti-IgG e anti-IgM humanos estão imobilizados, formando uma linha colorida. A presença desta linha indica um resultado positivo e a sua ausência indica um resultado negativo.

Os testes rápidos são ferramentas essenciais no caso de ampla testagem populacional e rapidez nos resultados (U.S. Food & Drug Administration, 2020). Apesar das limitações de sensibilidade, seu uso intensivo é uma das estratégias dos governos para controlar a pandemia. Devido à grande demanda e necessidade de rápida entrada de novos testes sorológicos no mercado, há um número crescente de empresas de diagnóstico in vitro desenvolvendo ou que desenvolveram testes para detecção de anticorpos. Assim, é importante realizar uma consulta quanto à validade e confiabilidade dos mesmos juntamente ao Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)/Fiocruz/Ministério da Saúde (Brasil MS, 2020).

Acurácia

Há vários estudos – e testes – com diferentes sensibilidades e especificidades de acordo com os fabricantes. A sensibilidade para os anticorpos IgM variou entre 53 a 85% e para os anticorpos do tipo IgG entre 95% e 98%, na maioria dos testes (Fleury, 2020).

Material de coleta

Sangue

Vantagens

- Tempo de processamento (1 hora)
- Disponibilidade
- Dispensa necessidade de laboratório de apoio

Limitações

- Menor acurácia
- Heterogeneidade dos testes

Conclusão

Dadas as limitações e vantagens de cada teste e, acima de tudo, as lacunas de conhecimento que ainda estão por ser preenchidas, o cenário ideal pressupõe uma combinação dos testes moleculares associado ao uso de ensaios de anticorpos IgM-IgG (**Tabela 1**). Acima de tudo, deve-se observar que nenhum teste laboratorial, seja RT-PCR ou sorologia, deve substituir a observação clínica e a experiência prática. Se há suspeita, um teste negativo não deve excluir a presença da doença. Tal fato é verdadeiro para todas as doenças e ainda mais real na situação crítica em que nos encontramos, quando pode ser perdida a oportunidade de tratamento adequado e contenção da cascata de contágio por um paciente positivo.

Referências

Brasil, Ministerio da Saúde. Fiocruz. Plano de contingência da Fiocruz. 2020. Available at <https://portal.fiocruz.br/coronavirus-2019-ncov-publicacoes-da-fiocruz>

Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department. J Med Virol. 2020 Mar 30.

Cimerman S, Chebabo A, Cunha CAD, Rodríguez-Morales AJ. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. Braz J Infect Dis. 2020 Apr 23. pii: S1413-8670(20)30032-5. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.005.

Daniel SJ. Education and the COVID-19 pandemic. Prospects (Paris). 2020 Apr 20:1-6. doi: 10.1007/s11125-020-09464-3. [Epub ahead of print]

Fleury, 2020. Conheça os diferentes tipos de teste para COVID-19. Available at <https://www.fleury.com.br/noticias/conheca-os-diferentes-tipos-de-teste-para-covid-19>

Infantino M, Grossi V, Lari B, Bambi R, Perri A, Manneschi M, Terenzi G, Liotti I, Ciotta G, Taddei C, Benucci M, Casprini P, Veneziani F, Fabbri S, Pompetti A, Manfredi M. Diagnostic accuracy of an automated chemiluminescent immunoassay for anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: an Italian experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1002/jmv.25932.

Iyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, Vellingiri B. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. *BMB Rep.* 2020 Apr;53(4):191-205.

Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020 Feb 27.

Lu H, Stratton CW, Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25954. [Epub ahead of print] Review.

Luo Y, Trevathan E, Qian Z, Li Y, Li J, Xiao W, Tu N, Zeng Z, Mo P, Xiong Y, Ye G. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of a Healthcare Provider, Wuhan, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 24;26(8).

Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020 Mar 26;11(2). pii: e00722-20.

Stratton SJ. COVID-19: Not a Simple Public Health Emergency. *Prehosp Disaster Med.* 2020 Apr;35(2):119.

<https://www.fda.gov/media/135659/download>.

Ting DSW, Carin L, Dzau V, Wong TY. Digital technology and COVID-19. Nat Med.

2020 Apr;26(4):459-461. doi: 10.1038/s41591-020-0824-5.

To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM,

Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of

viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses

during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis.

2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1.

U.S. Food & Drug Administration, Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus

Disease-2019 during the Public Health Emergency (Mar. 16, 2020),

<https://www.fda.gov/media/135659/download>.

Tabela 1 – Resumo dos testes diagnósticos de COVID-19

	PCR	Sorologia IgM e IgG	Sorologia IgA e IgG	Teste rápido IgM e IgG
MÉTODO				
MATERIAL	Swab de nasofaringe Escarro Secreção traqueal Lavado de nasofaringe Lavado broncoaspirado	Soro	Soro	Soro
ALVOS PESQUISADOS				
TEMPO PARA RESULTADO	Até dois dias	Até dois dias	Até dois dias	Até uma hora

<p>INDICAÇÕES</p>	<p>- Para diagnóstico da doença aguda sintomática (Coletar a partir do 3º-4º dia dos sintomas. Se envolvimento pulmonar, coletar escarro ou secreção traqueal a partir da 2ª semana.)</p>	<p>Para diagnóstico da doença aguda sintomática aguda, com PCR negativo (coletar a partir do 10º dia dos sintomas) Para diagnóstico da infecção pregressa em expostos, como profissional da saúde (coletar a partir do 14º dia dos sintomas)</p>	<p>Para diagnóstico da doença aguda sintomática aguda, com PCR negativo (coletar a partir do 10º dia dos sintomas) Para diagnóstico da infecção pregressa em expostos, como profissional da saúde (coletar a partir do 14º dia dos sintomas)</p>	<p>Para diagnóstico da doença aguda sintomática aguda, com PCR negativo (coletar a partir do 10º dia dos sintomas) Para diagnóstico da infecção pregressa em expostos, como profissional da saúde (coletar a partir do 14º dia dos sintomas)</p>
<p>VANTAGENS</p>	<p>Padrão-ouro no diagnóstico (muito alta especificidade)</p>	<p>Diagnóstico em casos de PCR negativo com suspeita mantida (a partir da 2ª-3ª semana)</p>	<p>Diagnóstico em casos de PCR negativo com suspeita mantida (a partir da 2ª-3ª semana)</p>	<p>- Resultado rápido</p>

<p>DESVANTAGENS</p>	<p>Sensibilidade variável, dependendo dos sintomas, do dia da coleta e do tipo de amostra (pico de sensibilidade no 4º dia se swab nasofaríngeo e no 11º dia se escarro ou secreção traqueal). Baixo valor preditivo negativo em pacientes oligossintomáticos Ainda incerto seu papel em assintomáticos e na suspensão da indicação de isolamento</p>	<p>Não utilizada para diagnóstico na 1ª semana de doença e sensibilidade variável na 2ª semana (80-90%) Em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, sensibilidade e especificidade pouco conhecidos IgM menos específico que IgG (maior valor preditivo positivo do IgM se o IgG vier positivo também)</p>	<p>Não utilizada para diagnóstico na 1ª semana de doença e sensibilidade variável na 2ª semana (80-95%) Em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, sensibilidade e especificidade pouco conhecidos Reação cruzada para IgA (principalmente) e IgG IgA tem maior valor preditivo positivo se o IgG vier positivo também</p>	<p>Não utilizada para diagnóstico na 1ª semana de doença e sensibilidade variável na 2ª semana Sensibilidade mais baixa do IgM Em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, sensibilidade e especificidade pouco conhecidos</p>
----------------------------	---	---	--	---

MODIFICADO FLEURY, 2020

3B- Sintomatologia geral

O período de incubação do SARS-CoV-2 pode se estender por até 14 dias, com média estimada em 4-6 dias. Calcula-se que menos do que 2,5% dos pacientes sintomáticos manifestam a doença em 2,2 dias e que 97,5% apresentarão a doença em até 11,5 dias (Guan *et al*, 2020; Lauer *et al*, 2020).

Em fevereiro de 2020, um cruzeiro com 3.711 passageiros, no Japão, ficou em quarentena por 15 dias devido a um desses viajantes ter tido resultado positivo para Covid-19. Após realizar 3.063 testes, dos quais 634 foram positivos, a proporção estimada de portadores assintomáticos foi de 17,9% (95%CrI:15.5-20.2%). A maioria dos passageiros tinha 60 anos ou mais, sendo assim, essa proporção poderia ser ainda maior na população em geral (Mizumoto *et al*, 2020). Foi estimado, mediante um modelo matemático com pacientes na China, que aproximadamente 44.46% dos casos são assintomáticos. O estudo sugere testar principalmente a população que participa de aglomerações, como estudantes, professores e profissionais de saúde, para evitar a transmissão do vírus (Sun & Weng, 2020).

Os sintomas da Covid-19 podem variar de um simples resfriado, com quadro de febre, fadiga e tosse seca, até uma pneumonia, com presença de dispneia que pode evoluir a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Todavia, a metade das infecções é assintomática e 44% dos pacientes no exame são afebris. Os fatores de risco para a apresentação sintomática grave são comorbidades cardiovasculares e pulmonares, idade superior a 60 anos, nefropatias, hepatopatias, obesidade, diabetes, câncer e tabagismo (Wang *et al*, 2020; Joseph, 2020).

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), os sintomas mais comuns são febre (83–99%), tosse (59–82%), astenia (44–70%), anorexia (40–84%), falta de ar (31–40%), produção de escarro (28–33%) e mialgia (11–35%). Outros sintomas menos comuns, presentes em <10% dos pacientes, são cefaleia, confusão mental, rinorreia, hemoptise, vômitos, diarreia e dor de garganta. (CDC, 2020). No quadro 01 estão demonstrados os sintomas mais frequentes.

Um estudo realizado com 204 pacientes diagnosticados com Covid-19 na China mostrou que 103 deles (50,5%) apresentavam pelo menos um sintoma digestivo. Em 6 pacientes (2,9%) a única apresentação clínica foram os sintomas digestivos durante toda a evolução (Pan *et al*, 2020). Cabe ressaltar que em pacientes imunossuprimidos graves (transplantados), a manifestação inicial pode ser gastrointestinal (diarreia e febre), evoluindo para quadro respiratório em 48 horas. Uma coorte com 99 pacientes em Wuhan identificou alteração em enzimas hepáticas e canaliculares (GGT, AST e bilirrubinas) em até 54% dos pacientes (Wong *et al*, 2020).

2 Sintomas atípicos

Com a evolução da pandemia e melhor estudo da doença, novos sintomas, além daqueles típicos de infecção viral respiratória, vêm sendo apontados na literatura.

2.1 Sintomas dermatológicos

Manifestações cutâneas no curso da infecção por SARS-CoV-2 foram estudadas. As lesões mais encontradas foram erupção cutânea eritematosa, urticária generalizada e vesículas do tipo varicela, sendo o tronco a principal região envolvida. Prurido foi baixo ou ausente e geralmente as lesões, curadas em poucos dias. Alguns pacientes podem manifestar *rash* cutâneo com petéquias, o que pode confundir com dengue, em que as pessoas também apresentam plaquetopenia. As manifestações dermatológicas não foram correlacionadas com gravidade da doença (Joob & Wiwanitkit, 2020; Recalcati, 2020).

2.2 Sintomas neurológicos

Um estudo realizado em Wuhan, China, avaliou dados de 214 pacientes hospitalizados, com diagnóstico confirmado laboratorialmente de síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2. Os sintomas neurológicos foram enquadrados em três categorias: sintomas ou doenças do sistema nervoso central (SNC) (dor de cabeça, tontura, prejuízo da consciência, ataxia, doença cerebrovascular aguda e epilepsia), sintomas do sistema nervoso periférico (SNP) (hipogeusia, hiposmia, hipopsia e neuralgia) e sintomas musculares esqueléticos. Dos 214 pacientes, 78 (36,4%) apresentaram sintomas neurológicos: SNC (53 [24,8%]), SNP (19 [8,9%]) e sistema músculo-esquelético (23 [10,7%]). Os autores sugerem que o mecanismo patológico seja a invasão do SARS-CoV-2 no SNC (Mao *et al*, 2020).

Foi relatado um caso de encefalite e outro de meningite, ambos causados pela Covid-19. O vírus já foi encontrado no líquido e estudos de autópsia em pacientes falecidos por essa doença mostraram comprometimento cerebral, com inflamação e edema (Poyadji *et al*, 2020).

Também foram relatados cinco casos da síndrome de Guillain-Barré associados à Covid-19, apoiando a ligação entre o vírus e as complicações neurológicas (Toscano *et al*, 2020).

2.3 Sintomas oftalmológicos

Embora não sejam comuns, manifestações oculares também podem acometer pacientes com Covid-19, com aparecimento de vermelhidão ocular, lacrimejamento e secreção. Ao exame ocular, os achados são compatíveis com uma conjuntivite folicular e é indistinguível de outras formas de conjuntivite viral. Em alguns casos de Covid-19 as manifestações oculares surgiram antes dos demais sintomas da doença (Wu *et al*, 2020). Conquanto exista baixa prevalência de SARS-CoV-2 em lágrimas, é possível que ele seja transmitido pelos olhos.

2.4 Sintomas do trato urogenital

Há evidências de comprometimento do trato urogenital pela Covid-19, e pacientes com a síndrome podem desenvolver insuficiência renal aguda (IRA). Em uma coorte de 1.099 pacientes chineses, 93,6% foram hospitalizados, 91,1% tiveram pneumonia, 5,3% foram encaminhados para unidade de tratamento intensivo (UTI), 3,4% estavam com SARS e 0,5% com IRA (Guan *et al*, 2020). Dados de outra publicação recente indicam IRA em 25% das pessoas severamente acometidas (Zhou *et al*, 2020). Outra análise de mais de 2.000 pacientes na Itália demonstrou a presença de IRA em 27,8% dos hospitalizados por Covid-19 (Fanelli *et al*, 2020).

Foi relatado um quadro atípico de Covid-19 caracterizado por dor testicular e abdominal em um homem de 42 anos (Kim *et al*, 2020). Outro estudo sugeriu possível dano na função gonadal masculina (Ma *et al*, 2020). A barreira hematotesticular não protege contra a Covid-19, então os autores sugerem que homens interessados em prole devam ser orientados a avaliar possível dano na fertilidade.

2.5 Sintomas cardiológicos

Alterações cardiológicas têm sido associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Em um estudo chinês que avaliou 138 pacientes internados por Covid-19, 16,7% desenvolveram arritmia e 7,2% apresentaram lesão cardíaca aguda (Wang *et al*, 2020). Em outro estudo com 187 indivíduos internados também em Wuhan, na China, 20% dos infectados apresentavam algum tipo de lesão cardíaca. Muitos deles não tinham doenças cardiovasculares anteriores e só desenvolveram o OX depois de serem infectados pelo vírus (Guo *et al*, 2020). Na Itália foi relatado o caso de uma paciente que desenvolveu miocardite, e ela não apresentava outros sintomas de gravidade da doença (Inciardi *et al*, 2020).

Recentemente foi relatada a ocorrência de cinco casos de acidente vascular cerebral de grandes vasos em pacientes com menos de 50 anos, em um período de duas semanas na cidade de Nova Iorque. Essa taxa é muito acima da ocorrência nessa localidade. Todos os pacientes testaram positivo para SARS-CoV-2, o que reforça a associação de coagulopatia e disfunção endotelial que tem sido proposta como complicações da Covid-19 (Zhou *et al*, 2020; Oxley *et al*, 2020).

Quadro 01– Sintomas dos pacientes diagnosticados com Covid-19

Sintomas frequentes	Sintomas menos frequentes
Febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)	Anorexia
Tosse	Produção de escarro
Dispneia	Dor de garganta
Fadiga	Confusão mental
Mialgia	Dor de cabeça
	Hemoptise
	Diarreia
	Náusea/vômito
	Dor abdominal
	Congestão conjuntival
	Anosmia súbita ou hiposmia

Fontes: Joseph , 2020; *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC.

3 Necessidade de internação

Aproximadamente 14% dos pacientes vão precisar de internação hospitalar para acompanhamento e suporte com oxigênio. O quadro clínico que requer esses cuidados é dispneia, frequência respiratória >22 irpm, saturação de O₂ $<94\%$ em ar ambiente e infiltrado pulmonar $>50\%$ nos exames de imagem. Em torno de 5% vão precisar de ventilação mecânica por insuficiência respiratória (Joseph, 2020).

4 Quadros clínicos de acordo com a região

Existem algumas divergências na apresentação clínica da Covid-19 de acordo com a região. Vários países como Alemanha, Itália e Inglaterra começaram a notar um aumento em sintomas neurológicos como anosmia e hiposmia. Mais recentemente, no Chile, verificou-se que somente 8,5% dos pacientes apresentavam febre e 49%, tosse no momento do diagnóstico. Uma hipótese para essas diferenças é a diversidade genética do vírus, que sofre mutações e assim gera diferentes manifestações (Alfonso *et al*, 2020).

Quadro 2 – Diferentes quadros clínicos por região

Nova York		Singapura e China		Chile	
Taquicardia (acima de 100)	43,1%	Febre	85,6%	Cefaleia	64,8%
Febre ≥ 38	30,7%	Tosse	65,7%	Dispneia	54,0%
Taquipneia (acima de 24)	17,3%	Astenia	42,4%	Dor torácica	44,1%
		Dispneia	21,4%	Dor de garganta	42,7%
				Febre	8,5%
				Dor abdominal	4,4%
				Mialgia	3,5%

Fonte: Alfonso *et al*, 2020; [Richardson et al](#), 2020; Hu *et al*, 2020.

5 Quadros clínicos conforme idade

Os sintomas do Covid-19 são semelhantes em todas as idades, porém crianças geralmente apresentam sintomas leves e recuperação entre 7 e 14 dias. Os sintomas mais relatados em crianças são os de um resfriado como febre, tosse seca, dor de garganta, coriza e espirros. Manifestações gastrointestinais como diarreia e vômitos também podem ocorrer. Pacientes com mais de 60 anos apresentam maior risco de desenvolver pneumonia grave e insuficiência respiratória aguda (Joseph, 2020).

Referências:

[Alfonso J. Rodriguez-Morales](#), [Andrea Gabriela Rodriguez-Morales](#), [Claudio A. Méndez](#) and [Sebastián Hernández-Botero](#). Tracing New Clinical Manifestations in Patients with COVID-19 in Chile and Its Potential Relationship with the SARS-CoV-2 Divergence. *Curr Trop Med Rep*. 2020 Apr 18:1-4.

CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Revisions were made on April 3, 2020, Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed 20/04/2020.

Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, Castellan G. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care*. 2020;24(1):155. doi:10.1186/s13054-020-02872-z.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, PEng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SG, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

Guo T, Fan Y, Chen M, [Wu X](#), [Zhang L](#), [He T](#), [Wang H](#), [Wan J](#), [Wang X](#), [Lu Z](#). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; Mar 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.

Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020. Apr 14;127:104371. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.

Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; Mar 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.

Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e177. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.036.

Joseph T, ed. *International Pulmonologist's Consensus On Covid-19 2nd Edition.* April 2020.

Kim J, Thomsen T, Sell N, Goldsmith AJ. Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;S0735-6757(20)30194-7. doi:10.1016/j.ajem.2020.03.052.

Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zeng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020; Mar 10. doi: 10.7326/M20-0504.

Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, Zhang Y, Zhang M. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. medRxiv. 2020. doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267.

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020; Apr 10 DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020; Mar 25(10) doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.

Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;Apr 28. DOI: 10.1056/NEJMc2009787

Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, Tu L Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;Apr 14. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.

Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features [published online ahead of print, 2020 Mar 31. *Radiology.* 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187.

Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;Mar 26. doi:10.1111/jdv.16387.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; and the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Sun T, Weng D. Estimating the Effects of Asymptomatic and Imported Patients on COVID-19 Epidemic Using Mathematical Modeling *J Med Virol*. 2020; Apr 24. doi: 10.1002/jmv.25939.

Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009191.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 new coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive. *J Gastro enterol Hepatol*. 2020; Mar 25. doi:10.1111/jgh.15047.

Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020;Mar 31,. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Evolução de contaminados assintomáticos, sintomáticos e com evolução grave

As manifestações clínicas do SARS-CoV-2 são bastante variáveis, com pacientes apresentando desde um quadro assintomático, oligossintomático até um quadro de insuficiência respiratória grave, choque, falência múltipla dos órgãos ou morte (Casella et al, 2020).

Pacientes contaminados assintomáticos

Os pacientes contaminados assintomáticos apresentam teste confirmatório para a doença, não manifestam sintomas clínicos, mas são capazes de disseminar a doença (He et al, 2020; Lai et al, 2020a). Este é um ponto chave para controle da disseminação, já que a carga viral detectada nos pacientes assintomáticos se assemelha à dos sintomáticos e, por serem assintomáticos, podem não adotar mecanismos de segurança, como o isolamento social, favorecendo a transmissão do vírus. (Zhou et al, 2020; Zou et al, 2020).

Os casos assintomáticos são diagnosticados, na maioria das vezes, devido à história epidemiológica positiva. Portanto, a prevalência de pacientes assintomáticos com COVID-19 varia de acordo com a população estudada. O centro chinês de controle de doenças (CDC China) estima uma prevalência de 1,2%, enquanto um estudo realizado em Wenzhou, China, fala em prevalência de 5.8% (95% CI: 3.4-9.9%) de casos assintomáticos (He et al, 2020).

De acordo com dados atuais, não sabemos se esses pacientes são assintomáticos somente inicialmente (estavam no período de incubação) desenvolvendo os sintomas com o passar do tempo ou se permanecem totalmente assintomáticos durante o curso natural da doença e, provavelmente ainda desenvolverão algum sintoma ou apresentarão algum sinal radiológico ou laboratorial (Lai et al, 2020a).

Assim, o portador assintomático na verdade pode ter 3 tipos de apresentações (todas com teste específico para a COVID-19 positivos):

Fase de incubação da doença: definida como o tempo entre a infecção e o início da doença (Linton et al, 2020). Estima-se que cerca de 44% da transmissão ocorra durante esta fase (Siordia JA Jr., 2020);

Doença subclínica: sem sintomas, porém exames de imagem (por exemplo Tomografia computadorizada - TC - de tórax) e laboratoriais (leucograma, LDH, etc) com alterações compatíveis com a doença;

Portador crônico assintomático: sinais e sintomas ausentes até a negatificação do PCR-RT para SARS-CoV-2.

Siordia estima que somente cerca de 18% dos casos permanecem assintomáticos, evolução mais comum em pacientes jovens (30-49 anos) (Wang et al, 2020). 90% destes casos apresentam resolução completa com negatificação do PCR-RT após 10 dias de evolução e quase 100% deles após 15 dias (Siordia JA Jr., 2020). A partir daí, não são mais considerados transmissores.

Wang et al acompanharam 55 pacientes assintomáticos e com PCR-RT positivo para SARS-CoV-2 que foram internados em um hospital na cidade de Shenzhen, na China. Na admissão, destes 55 pacientes considerados assintomáticos, 29,1% apresentavam TC de tórax normal e 67,3% já apresentavam pneumonia na TC. Durante a internação, todos manifestaram sintomas, com 96,4% desenvolvendo a forma leve ou moderada da doença (Wang et al, 2020).

Em Nanjing, China, outros 24 pacientes assintomáticos e com PCR-RT positivo para SARS-CoV-2 foram internados e, no momento da internação, 70,8 % destes já apresentavam achados tomográficos relacionados a doença. Os demais 29.2% apresentavam TC normais. 16.7% apresentavam linfopenia na admissão hospitalar, mostrando que este é um achado incomum em pacientes assintomáticos. Durante a internação 20,8% evoluíram com sintomas (forma leve) e 29,2% permaneceram sem sintomas, alterações tomográficas ou laboratoriais. Este último grupo de pacientes era mais jovem, com idade média de 14 anos (Hu et al, 2020).

Pacientes contaminados sintomáticos

Em pacientes sintomáticos, o curso clínico da doença pode ser dividido em três fases distintas: fase inicial (ou doença leve), fase pulmonar e fase hiperinflamatória severa (ou doença crítica/sepse) (Tinku et al, 2020).

A fase inicial, que corresponde a 81% dos casos sintomáticos, caracteriza-se por uma resposta inflamatória inicial ao vírus com sintomas leves como irritação nasal ou febre, mialgia, cefaleia, tosse seca sem pneumonia ou pneumonia leve (Tinku et al, 2020).

Na fase pulmonar, o vírus se infiltra no parênquima deste órgão e começa a proliferar causando lesão e levando à vasodilatação, permeabilidade endotelial aumentada e recrutamento de leucócitos, culminando em um dano pulmonar adicional, hipoxemia e estresse cardiovascular. Ela pode se apresentar como pneumonia moderada ou como pneumonia severa (ou Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG) (Tinku et al, 2020).

A pneumonia moderada caracteriza-se por sintomas respiratórios como tosse e dispneia leve, sem sinais de pneumonia grave. A SRAG apresenta-se como uma grave insuficiência respiratória e caracteriza-se por dispneia intensa, frequência respiratória ≥ 30 irpm, saturação de oxigênio no sangue (SpO₂) $\leq 93\%$, razão PaO₂/FiO₂ < 300 e/ou infiltração pulmonar $> 50\%$ em 24 a 48 horas (McIntosh, 2020).

Em um estudo realizado em Wuhan contendo 138 pacientes hospitalizados, 20% dos pacientes desenvolveram a SRAG, com uma média de oito dias após o início dos sintomas, sendo a ventilação mecânica implementada em 12,3% dos casos (Wang, 2020). Em outro estudo, de 201 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, 41% dos pacientes desenvolveram SRAG, especialmente aqueles com idade superior a 65 anos, diabetes mellitus e hipertensão. (Wu et al, 2020).

A fase hiperinflamatória severa ocorre em 5% dos casos e caracteriza-se por insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos. E embora o local proeminente da infecção e da inflamação sejam os pulmões, a resposta inflamatória pode ter efeitos deletérios sobre outros órgãos, incluindo o coração, rins e fígado (Tinku et al, 2020). Assim, outras possíveis complicações incluem: arritmias - 44% dos pacientes; lesão cardíaca aguda - 22-31%; choque - 23 - 30%; lesão renal aguda - 8 - 23%; infecção secundária – 31%; miocardiopatia – 33% (Huang et al, 2020; Arentz et al, 2020; Wang D et al, 2020). Complicações tromboembólicas, incluindo embolia pulmonar e acidente vascular cerebral agudo, também foram relatados em casos de COVID-19, com início 5 a 10 dias após os sintomas iniciais (Huang et al, 2020).

Complicações neurológicas em pacientes críticos são comuns, especialmente delirium ou encefalopatia, que se manifestam com agitação, confusão proeminentes e hiperreflexia. Em uma série de 58 pacientes com SRAG relacionada ao COVID-19, delirium/encefalopatia estava presente em aproximadamente dois terços dos pacientes. Além disso, três dos treze pacientes que realizaram ressonância magnética cerebral tiveram acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Não está claro se as complicações neurológicas observadas neste e em outros relatórios são devido a doenças críticas, efeitos de medicamentos ou se representam efeitos de citocinas ou do próprio vírus (Helms et al, 2020; Mao et al, 2020). A encefalite, assim como a síndrome de Guillain-Barré embora relatadas, não são comuns (Poyiadji et al, 2020; Huang et al, 2020).

Risco de gravidade da doença COVID-19

Estudos atuais sugerem que a gravidade ou morbimortalidade da doença COVID-19 está relacionada à idade avançada e comorbidades associadas como: hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doença pulmonar e renal crônicas, obesidade e doenças malignas (Huang et al, 2020). Entre 2634 pacientes internados em hospital de Nova Iorque, 14,2% foram encaminhados para unidade de terapia intensiva, 12,2% receberam ventilação mecânica invasiva, 3,2% fizeram diálise e 21% morreram. A mortalidade para aqueles que receberam ventilação mecânica foi de 88,1% (Richardson, 2020).

Tempo de evolução da doença

Alguns pacientes com sintomas inicialmente não graves podem progredir para sintomas mais graves ao longo de uma semana. Em um estudo realizado em Wuhan com 138 pacientes hospitalizados por pneumonia por SARS-CoV-2, a dispneia e a internação hospitalar ocorreram após aproximadamente cinco e sete dias, respectivamente, após o início dos sintomas (Wang D et al, 2020). Em outro estudo, o tempo médio de evolução para dispneia foi de oito dias (Huang et al, 2020). A variação desse intervalo está relacionada à idade do paciente e disfunção respiratória, ou seja, quanto mais idoso e com maior diminuição da capacidade pulmonar menor será esse intervalo de tempo para evolução para dispneia (Casella et al, 2020). Segundo Lai et al, o número médio de dias desde o aparecimento do primeiro sintoma até a morte foi de 14 dias, sendo significativamente menor entre os pacientes com idade ≥ 70 anos (11,5 dias) do que entre aqueles com idade < 70 anos (20 dias) (Lai et al, 2020b).

Alterações laboratoriais

A COVID-19 pode causar danos na função hepática, renal, no músculo cardíaco e alterações na coagulação, levando a alterações laboratoriais nas dosagens de transaminases hepáticas, desidrogenase lática, D- dímero, procalcitonina, miohemoglobina e creatinoquinase (Du et al, 2020). Pode ocorrer ainda aumento das citocinas inflamatórias como, interleucina 6, ferritina, e proteína C reativa, sendo essas anormalidades laboratoriais associadas a doenças mais graves (Huang et al, 2020; Wang D et al, 2020, Chen 2020). A linfopenia é especialmente comum e parece mais pronunciada nos mais idosos, embora a contagem total de glóbulos brancos possa variar.

Alterações radiológicas

Com relação aos exames de imagem, as radiografias de tórax podem ser normais em doença precoce ou leve. Em um estudo retrospectivo com 64 pacientes em Hong Kong com COVID-19, 20% dos pacientes não apresentaram anormalidades na radiografia de tórax em nenhum momento da doença. Os achados radiográficos anormais comuns foram consolidação e opacidade em vidro fosco, bilateral, periférica e localizada nos lobos inferiores. (Wong et al, 2019; Simpson et al, 2020).

A prevalência de alterações na tomografia computadorizada (TC) de tórax é muito alta entre indivíduos sintomáticos de alto risco (provavelmente porque este é um exame mais sensível que a radiografia de tórax). Os achados mais frequentemente encontrados em pacientes afetados por SARS-CoV2 são opacidades em vidro fosco e consolidação envolvendo os pulmões bilateralmente em uma distribuição periférica. Achados menos comuns incluem espessamento pleural, derrame pleural e linfadenopatia. Entretanto, nenhuma alteração radiológica pode excluir ou confirmar o diagnóstico de COVID-19. (Bao et al, 2020). Anormalidades na TC de tórax também foram identificadas em pacientes antes do desenvolvimento dos sintomas ou da detecção do RNA viral (Huang et al, 2020; McIntosh, 2020). Entretanto, o American College of Radiology recomenda não usar a TC do tórax para triagem ou diagnóstico do COVID-19 e reservá-la para pacientes hospitalizados (ACR recommendations, 2020).

Considerações finais

A real prevalência dos casos verdadeiramente assintomáticos é imprecisa e estudos mostram que parte do grupo considerado assintomático apresentava doença subclínica ou ainda em fase de incubação. Somente a minoria dos casos que inicialmente se apresenta como assintomática permanece assim até a negatificação do PCR-RT para COVID-19. Considerando que estes pacientes são importantes fontes de propagação do vírus e que um grande problema no cenário atual é a limitação na realização de testes diagnósticos, a maioria deles permanecerá sem diagnóstico e, portanto, disseminando a doença.

Nos pacientes sintomáticos, estudos sugerem que a gravidade da doença está relacionada à idade avançada e comorbidades associadas, sendo estes grupos de maior risco para morbimortalidade global pela infecção por SARS-CoV2.

Referências bibliográficas

- ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (Accessed on April 01, 2020).
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020.
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Eglin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie F, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology*. 2020.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507.
- Cuiping Bao, Xuehuan Liu, Han Zhang, Yiming Li, Jun Liu. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection., *N Engl J Med*. 2020.
- He G, Sun W, Fang P, Huang J, Gamber M, Cai J, Wu J. The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. *J Med Virol*. 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497.
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, Ma H, Chen W, Lin Y, Zheng Y, Wang J, Hu Z, Yi Y, Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706-711.

- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020a; pii: S1684-1182(20)30040-2.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020b;55(3):105924.
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020; 9(2). pii: E538.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
- McIntosh K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. In Hirsch MS, Bloom A (Ed.), *UpToDate*. Retrieved April 26, 2020, from www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020.
- Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging.* 2020.
- Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020; 127:104357.
- Tinku Joseph et al International pulmonologist's consensus on COVID-19 2nd edition. Amrita Institute of Medical Sciences, Kochi, Kerala, India, Published on 22nd April 2020.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020; pii: jiaa119.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung T, Lee EYP, Wan EYF, Hung FNI, Lam TPW, Kuo M, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* 2019.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
- Zhou X, Li Y, Li T, Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020; pii: S1198-743X(20)30169-5.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020; 382:1177.

C) SINTOMATOLOGIA NA GRAVIDEZ

A pandemia causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) inspira especial preocupação no meio obstétrico, pois as gestantes são particularmente suscetíveis a patógenos respiratórios e a desenvolver pneumonia grave devido a seu estado de imunossupressão e às adaptações pulmonares fisiológicas da gravidez (Chen *et al.*, 2020). Gestantes portadoras de H1N1 tiveram 4 vezes mais internações hospitalares que não gestantes. Epidemias prévias causadas por outros coronavirus também tiveram maus resultados em gestantes. Na SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), aproximadamente 50% das gestantes acometidas necessitaram de suporte intensivo, sendo que 33% necessitou ventilação mecânica. A mortalidade foi de 25%. Na MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), as taxas de mortalidade foram ainda piores (Liu *et al.*, 2020^a). Entretanto, até o presente momento, não há evidências de que as mulheres grávidas seriam mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 (Rasmussen *et al.*, 2020). Apesar de menor frequência de casos graves, os achados clínicos durante a gravidez podem variar de pacientes assintomáticas a doença severa, e até mesmo levar à morte (Rasmussen *et al.*, 2020). Até o presente, não há dados que relatem infecção em gestantes de primeiro trimestre (Mullins *et al.*, 2020).

Apesar do grande e rápido aumento do número de casos e mortes relacionados ao COVID-19 mundialmente, existem poucos dados referentes a características clínicas da gestante infectada pelo vírus. A tabela 1 mostra os principais sinais e sintomas em gestantes com SARS-CoV-2 (Chen L *et al.*, 2020)

É importante ressaltar que a testagem para COVID-19 está reservada, na maioria das vezes, para pacientes sintomáticos. As gestantes, por serem mulheres e jovens, têm menos chance de apresentarem os sintomas típicos da doença, fazendo com que muitas vezes não sejam testadas (Tekbali *et al.*, 2020). Estudos anteriores mostraram ainda baixas taxas de doença grave em mulheres e pacientes jovens, quando comparadas a homens e pessoas mais idosas (Chen L *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020)

Um estudo foi realizado em Wuhan, China, incluindo 118 gestantes com diagnóstico de COVID-19 (71% com reação em cadeia da polimerase, PCR, positivo, e 29% com achados em tomografia de tórax, TC, muito típicos para COVID-19). A média de idade foi de 31 anos, sendo 52% das pacientes nulíparas e 64% infectadas no terceiro trimestre. Os autores observaram que os sintomas mais comuns foram febre e tosse (em 75% e 73% das pacientes, respectivamente) (Chen L *et al.*, 2020).

Em relação a exames laboratoriais, as alterações mais frequentes observadas em gestantes com COVID-19 foram linfopenia, aumento de enzimas hepáticas, elevação do dímero D e aumento dos níveis de provas inflamatórias, como proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação (Yu *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020^a). Em relação a exames de imagem, 79% das pacientes que realizaram TC de tórax apresentavam infiltrados em ambos pulmões. As principais alterações descritas foram: imagem em vidro fosco, padrão de pavimentação em mosaico e consolidações. Um estudo que comparou imagens de TC de tórax de gestantes com COVID-19 com não gestantes mostrou que consolidação foi a imagem mais comum em gestantes enquanto que, em não gestantes, predominou a imagem em vidro fosco (Liu *et al.*, 2020^a).

No estudo realizado em Wuhan, previamente citado, as pacientes podem ser divididas em doença leve/moderada, grave e crítica. Dentre as gestantes, 92% apresentaram a doença de forma leve/moderada, com apenas 8% delas apresentando a forma grave, com hipoxemia, sendo que somente uma evoluiu para quadro crítico, necessitando de ventilação mecânica. A doença grave se desenvolveu em 6 mulheres após o parto, não havendo óbitos. A exacerbação da doença respiratória, observada após o parto, pode estar relacionada a mudanças fisiopatológicas deste período, como aumento do volume sanguíneo circulante (Chen L *et al.*, 2020).

Em outra revisão incluindo 51 gestantes de segundo e terceiro trimestre, com idade média de 30 anos, os sintomas foram reportados em 35 pacientes e não foram diferentes das pacientes não grávidas, sendo os mais comuns: febre (48%) e tosse seca (46%). Oito pacientes apresentaram somente febre no pós-parto. Outras queixas menos frequentes também foram relatadas, tais como dor de garganta, dispnéia, fadiga, mialgia, mal-estar e diarreia. Nas pacientes de terceiro trimestre, a idade gestacional média ao diagnóstico foi de 36 semanas. O intervalo entre o surgimento dos sintomas e o parto foi descrito em 22 gestantes, variando entre 1 a 7 dias (Della Gatta *et al.*, 2020).

Chen *et al.* observaram que as gestantes diagnosticadas com pneumonia por COVID-19 demonstraram quadro clínico semelhante a pacientes não grávidas. Os autores estudaram 9 gestantes, sendo que nenhuma desenvolveu o quadro grave da doença. Cinco das nove pacientes apresentaram linfopenia. Os autores identificaram também alterações laboratoriais como aumento de proteína C reativa e de transaminases hepáticas (Chen *et al.*, 2020).

Outro estudo observacional chinês incluindo 13 pacientes identificou apenas uma gestante com quadro clínico grave, necessitando de ventilação mecânica, sendo que as demais apresentaram apenas sintomas brandos da doença. Os autores sugerem ainda que a infecção por COVID-19 possa ter contribuído para a exacerbação de condições obstétricas que levaram ao nascimento de urgência, como ruptura prematura das membranas e sofrimento fetal agudo (Liu *et al.*, 2020^b). O mesmo achado é sugerido por Wang *et al.*, os quais observaram a ocorrência de parto prematuro em quase metade das gestantes infectadas (Wang *et al.*, 2020).

As pacientes infectadas com COVID-19 tiveram o parto em média após 13 dias do início da infecção, não sendo possível avaliar se o crescimento fetal foi afetado neste período (Chen *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020, Liu *et al.*, 2020^b). Chen *et al.* relataram nove gestantes com COVID-19 dando à luz por cesariana a partir de 36 semanas, das quais duas foram partos prematuros. Em duas mulheres a termo, foi relatado sofrimento fetal. Em seis mulheres com COVID-19 que deram à luz por cesariana e, posteriormente, foram submetidas a testes, não havia evidência de COVID-19 nas amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaço da garganta neonatal ou leite materno. Foi reportado um bebê infectado com resultado positivo após 30 horas do nascimento e não relatado neste artigo (Chen *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Sinais e sintomas em gestantes com COVID-19, conforme a gravidade dos casos.

	Todos os pacientes no./total no. (%)	Não graves no./total no. (%)	Graves no./total no. (%)
Febre	84/112 (75)	77/103 (75)	7/9 (78)
Tosse	82/112 (73)	73/103 (71)	9/9 (100)
Aperto no peito	20/112 (18)	15/103 (15)	5/9 (56)
Fadiga	19/112 (17)	17/103 (17)	2/9 (22)
Dispneia	8/112 (7)	5/103 (5)	3/9 (33)
Diarreia	8/112 (7)	6/103 (6)	2/9 (22)
Cefaleia	7/112 (6)	5/103 (5)	2/9 (22)

(Dados foram extraídos dos prontuários médicos, e podem não representar todos os sintomas apresentados).

Adaptado de (Chen L et al., 2020).

REFERÊNCIAS

Chen H, Guo J, Wang C, Yu F, Zhang W, Li J, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395: 809-15.

Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases., *Am J Obst Gynecol*. 2020, DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.013

Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020³ Mar 18;1-6. PMID: 32186894. DOI: 10.2214/AJR.20.23072

Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020^b. pii:S01634453(20)30109-2. [Epub ahead of print] PMID:32145216. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028

Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2020 DOI: 10.1002/uog.22014

Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know . *AJOG*. 2020 DOI:10.1016/j.ajog.2020.02.017

RCOG - The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy [Internet]. 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>

Tekbali A, Grünebaum A, Saraya A, McCullough L, Bornstein E, Chervenak FA, Pregnant versus non-pregnant SARS-CoV-2 and COVID-19 Hospital Admissions: The first 4 weeks in New York. *Am J Obst Gynecol.* 2020, DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.012.

Wang X, Zhou Z, Jianping Z, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis.* 2020^a; pii: ciaa200. [Epub ahead of print] PMID: 32119083.
DOI:10.1093/cid/ciaa225

Yang N, Che S, Zhang J, Wang X, Tang Y, Wang J, et al. Breastfeeding of COVID-19 Mothers Breastfeeding of Infants Born to Mothers with COVID-19: A Rapid Review. preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064378>.

Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D, Chen S, Zeng W, Feng L, Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 24. pii: S1473-3099(20)30176-6. [Epub ahead of print]

PMID: 32220284 PMCID: PMC7158904 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6

Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9:51–60.

PMID: 321544135 DOI:10.21037/tp.2020.02.06

2.e. Impacto da COVID-19 na gestação e RN

Dados na literatura ainda são escassos e baseados em séries e relatos de casos. Até o momento, foram publicados 25 artigos disponíveis no *Pubmed* com séries e relatos de casos de COVID-19 na gestação, somando um total de 175 gestantes com COVID-19, com 132 evoluindo para parto e 134 recém-nascidos de mães com COVID-19 (2 gemelares) (Tabela 1). Todas gestantes incluídas tiveram swab de nasofaringe positivo para SARS-Cov-2, com exceção de 10 gestantes de uma série de 19 casos publicados por Liu W *et al.* em que o diagnóstico foi somente com tomografia computadorizada (TC) de tórax com padrão típico de COVID-19 (Liu W *et al.*, 2020).

Não há publicações de casos de COVID-19 no primeiro trimestre de gestação, não se podendo afirmar se há interferência na gestação inicial. Em relação a gestações de segundo trimestre, há poucos casos distribuídos em quatro estudos. Liu Y *et al.* incluíram 2 casos de segundo trimestre; Liu D *et al.*, em sua série de 16 gestantes, descrevem que 4 mulheres estavam entre 12 e 32 semanas (não especificando quais destas estavam no segundo ou terceiro trimestre); e Breslin *et al.* e Liu H *et al.* incluíram em suas séries de 43 e 16 casos, respectivamente, gestantes de segundo e terceiro trimestre, não especificando o número exato de cada. Todos os casos de segundo trimestre foram leves, não evoluíram para parto e seguiram sem repercussões para a gestação até data da publicação, Não há dados sobre o desfecho destas gestações (Liu Y *et al.*, 2020; Liu D *et al.*, 2020; Breslin W *et al.*, 2020; Liu H *et al.*, 2020).

A maioria dos casos descritos são gestantes de terceiro trimestre. Em relação à gravidade de COVID-19 na gestação, diferente do observado na SARS e MERS, gestantes não parecem ter maior gravidade que a população geral. A maior série de casos, de um grupo de Nova York, avaliou 43 gestantes com pesquisa de SARS-Cov-2 positiva em swab de nasofaringe. Destas, 37 permaneceram assintomáticas ou com sintomas leves, representando 86% dos casos. Enquanto, 4 (9,3%) tiveram caso grave e 2 (4,7%), estado crítico, necessitando suporte intensivo em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Breslin *et al.*, 2020). Os dados são similares a uma publicação de dados da Comissão Nacional de Saúde da China, com registros de 50 hospitais da cidade de Wuhan. Nesta publicação, em um total de 118 gestantes, 109 (92%) tiveram quadros leves enquanto que 8 (7%) tiveram quadro severo e uma (1%), quadro crítico (Chen L *et al.*, 2020).

Essas porcentagens são pouco melhores que as descritas para não-gestantes (80% leve, 15% severa e 5% crítica), mas tem a ressalva que todas as pacientes estão entre 22 a 42 anos, idade onde há menor gravidade em geral (Wu *et al.*, 2020). Em nossa revisão, de 155 gestantes que tiveram COVID-19, com informação de estado clínico materno, 144 (92,9%) tiveram quadros leves/moderados, 5 (3,2%) tiveram casos severos e 6 (3,8%) necessitaram de suporte intensivo de UTI (casos críticos), sendo quatro delas com necessidade de ventilação mecânica (Alzamora *et al.*, 2020; Breslin *et al.*, 2020; Karami *et al.*, 2020; Liu Y *et al.*, 2020).

Das 6 gestantes com quadro crítico, uma delas tinha 31 anos, 34 semanas de gestação, sem comorbidades e evoluiu para síndrome respiratória aguda grave e disfunção de múltiplos órgãos, com necessidade de intubação e ventilação mecânica. Evoluiu com óbito fetal e posterior cesárea. Até o momento da publicação, permanecia internada (Liu Y *et al.*, 2020). Outra publicação é uma gestante de 41 anos, com 33 semanas de gestação, com obesidade e diabetes mellitus, que apresentou acidose metabólica e insuficiência respiratória, com necessidade de entubação. Evoluiu para cesárea de urgência por descompensação materna, sem intercorrências. Não há informação da evolução materna no puerpério e a evolução neonatal estará descrita a frente (Alzamora *et al.*, 2020). Outra caso de quadro crítico ocorreu em uma gestante de 28 anos, sem comorbidades, que estava com 30 semanas. Evoluiu com insuficiência respiratória e sofrimento fetal (pela hipoxemia materna), sendo submetida a cesárea de urgência. Não houve necessidade de ventilação mecânica e mãe e RN já receberam alta (Wang X *et al.*, 2020). Na série de Breslin *et al.*, duas gestantes assintomáticas, que internaram para indução de parto evoluíram com quadro crítico no puerpério. Uma delas, 38 anos, com índice de massa corpórea (IMC) de 38 kg/m² e diabetes mellitus de difícil controle, internou com 37 semanas para indução de parto mas cesárea foi indicada por não evolução do trabalho de parto. Antes da cesárea apresentou febre e, durante o procedimento, evoluiu com atonia uterina importante e broncoespasmo, necessitando entubação.

Permaneceu por 8 horas em UTI, evoluindo bem e recebendo alta no quarto dia. A outra gestante desta série tinha 33 anos, IMC: 47 kg/m² e internou com 37 semanas para indução de parto por hipertensão materna e diabetes mellitus. Evoluiu para cesárea por falha de indução. Após 25 horas, apresentou insuficiência respiratória, febre alta, queda na saturação de O₂ e aumento de níveis pressóricos, necessitando suporte intensivo, sem ventilação mecânica. Evoluiu com insuficiência renal aguda e segue internada estável (Breslin *et al.*, 2020). O caso mais grave ocorreu no Irã. Uma paciente de 27 anos, com 30 semanas e 3 dias sem comorbidade, evoluiu com insuficiência respiratória, com óbito fetal (nascido espontaneamente via vaginal) e morte materna (Karami *et al.*, 2020).

Assim, apesar da maioria dos casos descritos em gestante serem quadros leves, há o risco de evolução para quadros críticos, com risco de óbito fetal e morte materna, mesmo em gestantes sem comorbidades prévias (Karami *et al.*, 2020; Liu Y *et al.*, 2020; Wang X *et al.*, 2020). Vale lembrar que a gravidez e puerpério levam sabidamente a um estado de hipercoagulabilidade e há evidência que a doença também leva a essa alteração (RCOG, 2020). É frequente o aumento de Dímero D em pacientes com COVID-19 e há muitos relatos de melhora clínica com uso de anticoagulação (Alzamora *et al.*, 2020; Chen S *et al.*, 2020^a; Yu *et al.*, 2020; Tang *et al.* 2020). Acrescenta-se o fato destas pacientes estarem muitas vezes com mobilidade reduzida pelas condições clínicas. Portanto, o risco de tromboembolismo deve ser considerado (RCOG, 2020).

Ainda tem que se destacar que, apesar da maioria ter excelente evolução no puerpério, dos dois dos casos críticos que descrevemos, agravaram após o parto. Na série de Breslin *et al.*, houve ainda um caso assintomático que evoluiu para parto e recebeu alta, mas reinternou com quadro grave seis dias após o parto (Breslin *et al.*, 2020). Entre os 9 casos graves/severos descritos pela Comissão Nacional de Saúde da China, já mencionados, 6 se agravaram no puerpério (Chen L *et al.*, 2020). Isso pode ser somente devido à evolução natural da doença, uma vez que a maioria interrompeu a gestação quando o quadro começou a se agravar ou pode ser devido a alterações fisiológicas deste período, como alterações hemodinâmicas e o estado de hipercoagulabilidade. Isso mas mostra que o puerpério destas pacientes merece muita atenção e controle (RCOG, 2020).

Em relação aos efeitos da COVID-19 na gravidez, ainda não há dados sobre teratogenicidade ou efeitos no desenvolvimento fetal. A principal repercussão nos casos até agora publicados está no aumento da prematuridade. Enquanto a taxa geral de parto prematuro é estimada em 10% na população geral, em pacientes com COVID-19, essa taxa foi de 28,3% (34/120) (WHO, 2018). A maioria dos partos pretermos ocorreram próximo do termo. Entre as indicações de interrupção precoce estão sofrimento fetal, descompensação materna, razões obstétricas (pré-eclâmpsia, placenta prévia, trabalho de parto prematuro e rotura prematura de membranas), embora a maioria dos relatos não descrevem as indicações. Acredita-se que muitas interrupções se devem ao fato de que muitas gestantes hospitalizadas próximas do termo com sintomas de COVID-19 tiveram sua gestação interrompida por uma decisão médica influenciada pelas incertezas em relação a um novo vírus e a pressão da pandemia, muito mais que pela doença em si. Importante ressaltar que somente 3 partos ocorreram antes de 33 semanas: um óbito fetal de 30 semanas (uma gestante em caso crítico que evoluiu para óbito) e dois trabalhos de partos prematuros que nasceram via vaginal (gemelar de 31 semanas e gestação única de 32 semanas, ambas com quadros leves) (Karami *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Zambrano *et al.*, 2020). Ainda há 43 gestantes em segundo e terceiro trimestre que tiveram COVID-19 e receberam alta bem sem evoluir para parto e seguem a gestação sem complicações até o momento (Breslin W *et al.*, 2020; Liu D *et al.*, 2020; Liu H *et al.*, 2020; Liu Y *et al.*, 2020).

Considerando o risco de hipóxia materna pela COVID-19, outra preocupação que surge é com a vitalidade fetal. Sinais de sofrimento fetal ocorreram em 20/116 casos (17,2%), tendo 16 evoluído para cesárea de urgência e dois casos, mesmo com sinais de sofrimento, evoluíram para parto normal sem intercorrências. Todos estes neonatos tiveram Apgar de quinto minuto maior que 7. Os outros dois evoluíram para óbito fetal (1,1% das gestações)(Chen H *et al.*, 2020; Chen S *et al.*, 2020^a; Liu Y *et al.*, 2020; Peng *et al.*, 2020; Wang X *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020).

Em relação à via de parto, 20/126 pacientes evoluíram para parto normal (15,8%) e 106/126 (84,1%) foram submetidas a parto cesárea (em 6 não havia informação sobre a via de parto). As indicações de cesárea são semelhantes às descritas para prematuridade e também, em muitos casos, não consta a indicação. Acredita-se que grande parte se deveram a preocupações com a evolução da doença e incerteza sobre o risco de transmissão vertical durante o parto. Entretanto, das 19 pacientes que evoluíram para parto normal (excluindo um já em óbito fetal), nenhuma apresentou intercorrências e todos recém-nascidos tiveram Apgar de quinto minuto maior que 7, mostrando a possibilidade de parto normal, se bom estado materno (Chen S *et al.*, 2020^a; Liu D *et al.*, 2020; Liu w *et al.*, 2020; Iqbal *et al.*, 2020; Zambrano *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). Em relação a maior risco de transmissão vertical no parto, 4 estudos pesquisaram SARS-Cov-2 na secreção vaginal, com resultados negativos (Fan *et al.*, 2020; Gidlöf *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Peng *et al.*, 2020). Na nossa revisão, nenhum dos RNs nascidos de parto vaginal tiveram sinais de infecção vertical (Chen S *et al.*, 2020^a; Liu D *et al.*, 2020; Liu w *et al.*, 2020; Iqbal *et al.*, 2020; Zambrano *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020).

Quanto aos resultados neonatais, excetuando 2 óbitos fetais, todos os RNs nasceram com boa vitalidade (Apgar de quinto minuto maior que 7), independente da via de parto. Na evolução a maioria foi assintomática e evoluiu bem, sem intercorrências. Contrastando com este achado, na série de Zhu *et al.*, 6 de 10 neonatos apresentaram desconforto respiratório e necessitaram suporte intensivo. Dois destes evoluíram com trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas. Um deles, que nasceu com 34 semanas e 5 dias foi a óbito no nono dia, único caso de morte neonatal descrita em nossa revisão. O outro caso, de 34 +6 semanas, evoluiu bem e recebeu alta com 14 dias. Nesta série, dos 10 neonatos, 5 foram de alta, 1 a óbito e 4 permaneceram internados estáveis até a publicação. Todos neonatos desta série tiveram Swab de orofaringe negativo para SARS-Cov-2 não sendo possível associar os quadros graves neonatais desta série com uma possível infecção por coronavírus no RN. Ressalta-se que nesta série, 6 RNs eram prematuros (Zhu *et al.*, 2020).

Fan *et al.* também descreveram casos de 2 neonatos de mães com COVID-19, nascidos de cesárea por febre materna persistente, que evoluíram com quadro sugestivo de pneumonia com linfopenia, mas que regrediu com antibióticos. Um deles era de termo e o outro tinha 36 semanas e 5 dias. A pesquisa de SARS-Cov-2 foi negativa na nasofaringe dos neonatos, soro materno, swab vaginal, líquido amniótico, cordão umbilical e placenta (Fan *et al.*, 2020). Outros cinco neonatos necessitaram de UTI neonatal somente pela prematuridade, evoluindo de forma satisfatória (Breslin *et al.*, 2020; Chen S *et al.*, 2020^b; Peng *et al.*, 2020; Wang X *et al.*, 2020; Zambrano *et al.*, 2020). E houve cinco neonatos que foram isolados em UTI neonatal por indícios de infecção vertical (Alzamora *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020; Wang S *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

A infecção vertical pela placenta ou por contato com sangue e secreções maternos durante o parto é outra grande preocupação em gestantes com COVID-19. Em nossa revisão, identificamos 5 (3,7%) neonatos com possível infecção por SARS-CoV-2 (Alzamora *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020; Wang S *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

No primeiro caso, uma gestante de termo, hipotireoidea, com diagnóstico laboratorial de COVID-19, internou com febre e TC de tórax com áreas de vidro-fosco. Foi optado por cesárea eletiva. A criança nasceu bem, mas apresentou leve desconforto respiratório e raio-x sugestivo de pneumonia leve. Swab de orofaringe do neonato colhido 36 horas após nascimento mostrou positivo para SARS-CoV-2. Mãe e neonato evoluíram bem, tendo o último recebido alta após 14 dias com PCR negativo para SARS-CoV-2. Apesar da confirmação da infecção da criança, interroga-se o momento em que ocorreu pois não há informações se criança ficou isolada da mãe, cuidados durante a cesárea e após nascimento (Yu *et al.*, 2020).

Outro caso é de uma gestante de 34 anos, hipotireoidea, com 40 semanas que internou com quadro de pneumonia leve por COVID-19 (confirmado por swab de nasofaringe). Apresentava somente febre, boa vitalidade fetal e foi optado por cesárea de urgência. Mãe utilizou máscara N95 durante todo procedimento, o bebê não teve contato com a mãe depois do nascimento e foi transferido após 10 minutos para o departamento de neonatologia. Mãe não amamentou e não teve contato com a criança. Trinta minutos após o parto, a criança teve um episódio de vômito após ingerir fórmula. Nos exames laboratoriais, apresentava linfopenia, aumento de enzimas hepáticas e aumento de creatina fosfoquinase, sendo introduzido antibioticoterapia profilática. Foi colhido swab de nasofaringe do neonato 36 horas após nascimento, que mostrou positivo para SARS-CoV-2. Outras pesquisas vieram todas negativas: *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia*, adenovirus, vírus sincicial respiratório, influenza A, influenza B e parainfluenza 1–3. Raio-x mostrou alterações leves de textura e TC de tórax realizada 5 dias após mostrava alterações sugestivas de pneumonia viral. Mãe e bebê evoluíram bem. Neonato manteve boa saturação sem necessidade de oxigênio. Recebeu alta 17 dias após, com swab negativo. Como a pesquisa de secreção do RN foi colhida somente após 36 horas, não se pode afirmar com certeza que foi infecção vertical, apesar de todos os cuidado com neonato após nascimento. Foi realizada pesquisa de SARS-Cor-2 em placenta, sangue de cordão e leite materno, com resultados negativos (Wang S *et al.*, 2020).

O terceiro caso foi publicado por Alzamora *et al.* e já foi descrito nesta revisão como um caso crítico em que ocorreu cesárea de urgência com a mãe, diabética e obesa, entubada. Foram tomadas medidas para evitar infecção intraparto e o RN foi imediatamente isolado. Necessitou ser entubado pela sedação materna mas foi extubado com 12 horas. Foi detectado SARS-CoV-2 em swab de nasofaringe do RN colhido 16 horas após parto e em nova amostra após 48 h. Sorologia do RN foi negativa (IgM e IgG, colhida na hora do parto). Mãe, que tinha PCR positivo para SARS-CoV-2, também apresentava sorologias negativas no primeiro dia pós-parto mas ambas ficaram positivas após 4 dias do parto (9 dias do início dos sintomas). A criança apresentou leve tosse e dispnéia, necessitando oxigênio em cânula nasal, mas sem alteração laboratorial e de imagem. A sorologia permanecia negativa até o quinto dia de vida. Estes casos confirmam a infecção do neonato, entretanto, há dúvidas se foi intraútero, durante a cesárea ou após o nascimento, uma vez que a pesquisa no RN não foi imediata (Alzamora *et al.*, 2020).

Além destes três casos de PCR positivos, há mais três em que, apesar do swab de nasofaringe colhido no neonato para pesquisa de SARS-CoV-2 vir negativo, apresentaram sorologia IgM positiva. Zeng *et al.* publicaram uma série de 6 casos de neonatos nascidos de mães com quadros leves de COVID-19. Todas eram de termo e foram submetidas a cesárea. Mães usaram máscara e RN foi isolado imediatamente. Foi pesquisada sorologia para SARS-Cov-2 IgM e IgG nos RNs. Três deles apresentavam somente IgG positivo. Dois deles apresetavam IgM e IgG positivos. As respectivas mães dos últimos apresentavam altos índices de IgM e IgG. Um dos RNs que apresentava somente aumento de IgG, sua mãe tinha também IgM positivo em nível menor. Pesquisa de SARS-CoV-2 em nasofaringe do RN foi negativa em todos os casos e todos apresentaram-se assintomáticos. Não há dados sobre líquido amniótico, cordão, placenta ou leite materno (Zeng *et al.*, 2020).

Outro relato de caso semelhante foi publicado por Dong *et al.* Este caso é de uma gestante com 34 semanas e quadro de pneumonia leve por COVID-19 e sorologia para SARS-CoV-2 positiva (IgM e IgG) em altos níveis. Foi submetida a cesárea em sala com pressão negativa, máscara N95 para a mãe e RN isolado após parto. Após duas horas do nascimento, sorologia mostrou positiva para SARS-CoV-2: IgG: 140.32 AU/mL e IgM: 45.83 AU/mL, além de haver aumento de IL-6 e IL-10, leucocitose, aumento de AST e bilirrubinas. TC de tórax normal. Colhido swab de nasofaringe cinco vezes e todos negativos. RN evoluiu assintomático, repetindo sorologia 14 dias após com IgM=11.75 AU/mL e IgG=69.94 AU/mL. Pesquisa de SARS-CoV-2 em secreção vaginal foi negativa. Como no caso anterior, não há dados sobre líquido amniótico, cordão, placenta ou leite materno (Dong *et al.*, 2020).

Considerando que IgG é transferida passivamente pela placenta, mas IgM geralmente não passa pela placenta por sua grande estrutura macromolecular e este foi detectado no sangue fetal logo após o nascimento, levanta-se a hipótese de que estivesse sendo produzido pelo feto intraútero. Entretanto, não temos informação sobre integridade da placenta, o que poderia alterar a passagem de IgM para o feto e o PCR não detectou o vírus nos neonatos, gerando dúvidas sobre a possibilidade de infecção intraútero (Dong *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

Frente a tudo isso, a hipótese de infecção vertical não pode ser descartada, embora seja um evento raro em gestantes com COVID-19 (3,7% dos casos). De 104 RNs onde foi pesquisado PCR para SARS-CoV-2, somente 3 (2,8%) vieram positivos. Um explicação para baixa transmissão vertical poderia ser o fato de a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), descrita como receptor para SARS-CoV-2 em humanos, ter baixa expressão em quase todas as células da interface materno-fetal, sugerindo uma baixa susceptibilidade da placenta ao vírus (Alzamora *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

Apesar dos achados descritos sugerirem a possibilidade de transmissão intraútero, a pesquisa de SARS-CoV-2 em placenta (10 casos), cordão umbilical (33 casos) e líquido amniótico (32 casos) vieram todas negativas, inclusive em 2 casos com PCR positivo em nasofaringe do RN (Chen S *et al.*, 2020^b; Chen H *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020; Gidlöl *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Liu W *et al.*, 2020; Peng *et al.*, 2020; Wang S *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020). Ainda assim, a possibilidade de transmissão transplacentária deve ser considerada. Ressalta-se que os casos de RN com infecção confirmada tiveram boa evolução, o que pode ser explicado em parte pela passagem placentária de anticorpos maternos com efeito protetor no RN (Alzamora *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2020; Wang S *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020; Zeng *et al.*, 2020).

Em relação ao aleitamento, em 32 casos foi pesquisado SARS-CoV-2 no leite materno e todos demonstraram resultados negativos, não parecendo haver transmissão pelo leite. Entretanto, o contato com da mãe com RN no momento da amamentação merece cuidado pelo risco de transmissão pelo contato próximo (Chen H *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2020; Gidlöl *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Liu W *et al.*, 2020; Wang S *et al.*, 2020).

Em conclusão, ainda há muitas incertezas sobre o efeito da COVID-19 na gravidez e RN, uma vez que os dados são baseados em poucos relatos e séries de casos. Avaliando o que se tem publicado até o momento, podemos afirmar que a COVID-19 não parece ter uma evolução pior em gestantes do que na população geral de adultos jovens, mas há possibilidade de evoluir para quadros muito graves mesmo em pacientes sem comorbidades. Importante dizer que alguns casos assintomáticos que evoluíram para parto, desenvolveram quadros graves no puerpério, mostrando que este período também merece muita atenção. Atenção especial deve ser dada ao risco de tromboembolismo uma vez que a doença leva a um estado de hipercoagulabilidade.

Não há dados sobre efeito da infecção no primeiro trimestre e, apesar dos casos descritos no segundo trimestre não demonstrarem complicações, não sabemos o efeito na evolução da gestação a longo prazo, nem algum possível efeito sobre o feto. No terceiro trimestre, foi observado maior risco de prematuridade, embora não se pode atribuir totalmente à doença, uma vez que parte das interrupções foi motivada pelas incertezas em relação a um novo vírus. Isso também justifica o alto índice de cesárea observado nestas pacientes, embora, não haja uma contraindicação para parto normal se a gestante estiver em boas condições clínicas, além de não existir evidência de efeito protetor da cesárea para o risco de infecção neonatal. Apesar de ainda haver dúvidas, a transmissão vertical parece uma possibilidade, tanto intraútero como intraparto, embora o risco de transmissão parece baixo. Em geral, os bebês nascidos de mães com COVID-19 tem boa evolução, mesmo quando confirmada infecção fetal. Em relação à amamentação, até agora não foi detectada a presença viral no leite materno de pacientes com COVID-19. O contato íntimo com o bebê, porém, o torna suscetível à contaminação, mesmo se tomando as medidas preventivas apropriadas. Por outro lado, a maioria dos casos de crianças infectadas trata-se de pacientes com quadro leve ou atípico da doença. Dessa forma, considerando os benefícios da amamentação, aleitamento pode ser considerado .

Tabela 1. Séries e realtos de casos descrevendo gestantes com COVID-19

	Gestantes	Neonatos	Doença Severa/	Óbito Pe-	Transmissão
Breslin <i>et al.</i> , 2020	43	18	6	0	0
Liu W <i>et al.</i> , 2020	19	19	0	0	0
Liu H <i>et al.</i> , 2020	16	6	0	0	0
Zhang <i>et al.</i> , 2020	16	16	1	0	0
Liu D <i>et al.</i> , 2020	15	11	0	0	0
Liu Y <i>et al.</i> , 2020	13	10	1	1 ^b	0
Zhu <i>et al.</i> , 2020	9	10	0	1 ^c	0
Chen H <i>et al.</i> , 2020	9	9	0	0	0
Yu <i>et al.</i> , 2020	7	7	0	0	1
Zeng <i>et al.</i> , 2020	6	6	0	0	1
Chen S <i>et al.</i> , 2020	5	5	0	0	0
Chen S <i>et al.</i> , 2020	3	3	0	0	0
Fan <i>et al.</i> , 2020	2	2	0	0	0
Alzamora <i>et al.</i> , 2020	1	1	1	0	1
Dong <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	1
Gidlöf <i>et al.</i> , 2020	1	2	0	0	0
Igbal <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Karami <i>et al.</i> , 2020	1	1	1 ^a	1 ^b	0
Lee <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Li <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Peng <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Wen <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Wang S <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	1
Wang X <i>et al.</i>	1	1	1	0	0
Zambrano <i>et al.</i> , 2020	1	1	0	0	0
Total	175	134	11	3	5

^amorte materna

^bóbito fetal

^cóbito neonatal neonatal

Referências Bibliográficas

Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol*. 2020 Apr 18.

PMID: 32305046 DOI: 10.1055/s-0040-1710050

Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, Ring L, Landau R, Purisch S, Friedman AM, Fuchs K, Sutton D, Andrikopoulou M, Rupley D, Sheen J, Aubey J, Zork N, Moroz L, Mourad M, Wapner R, Simpson LL, D'Alton ME, Goffman D. COVID-19 Infection Among Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women: Two Weeks of Confirmed Presentations to an Affiliated Pair of New York City Hospitals. *Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr 9;100118.

PMID: 32292903 PMCID: PMC7144599 DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118

Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, Li J, Zhao D, Xu D, Gong Q, Liao J, Yang H, Hou W, Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *et al*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815.

PMID: 32151335 PMCID: PMC7159281 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3

Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou Li, Feng L, Xiong G, Sun G, Wang H, Zhao Y, Qiao J. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020. Apr 17;NEJMc2009226.

PMID: 32302077 PMCID: PMC7182016 DOI: 10.1056/NEJMc2009226

Chen S, Liao E, Cao D, Gao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J Med Virol*. 2020^a Mar 28. doi: 10.1002/jmv.25789.

PMID: 32222119

Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, Zhao Y, Nie X, Huang BX. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020^b. 49: E005.

PMID: 32114744. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138

Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020 Mar 26;e204621

PMID: 32215581 PMCID: PMC7099527 DOI: 10.1001/jama.2020.4621

Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, Bao Y, Sun Y, Huang J, Guo Y, Yu Y, Wang S. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis*. 2020. pii: ciaa226 [Epub ahead of print]

PMID: 32182347 DOI: 10.1093/cid/ciaa226

- Gidlöf S , Savchenko J , Brune T, Josefsson H. COVID-19 in pregnancy with comorbidities: More liberal testing strategy is needed. *Acta Gynecol Scand*. 2020 Apr 6. PMID: 32249924 DOI: 10.1111/aogs.13862
- Iqbal SN, Overcash R, Mokhtari N, Saeed H, Gold S, Auguste T , Mirza MU, Ruiz ME, Chahine JJ, Waga M, Wortmann G. An Uncomplicated Delivery in a Patient with Covid-19 in the United States. *N Engl J Med* . 2020 Apr 16;382(16):e34. Epub 2020 Apr 1 PMID: 32237670 PMCID: PMC7153431 DOI: 10.1056/NEJMc2007605
- Karami P, Naghavi M, Feyzi A, Aghamohammadi M , Novin MS , Mobaien A , Qorbanisani M, Karami A , Norooznehad. AH. Mortality of a pregnant patient diagnosed with COVID-19:A case report with clinical, radiological, and histopathological findings.*Travel Medicine and Infectious Disease* 2020:101665. PMID: 32283217 PMCID: PMC7151464 DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101665
- Lee DH, Lee J, Kim E, Woo K, Park HY, An J. Emergency cesarean section on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) confirmed patient. *Korean J Anesthesiol*. 2020 Mar 31.PMID: 32229802 DOI: 10.4097/kja.20116
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382:1199-207. PMID:31995857. DOI:10.1056/NEJMoa2001316
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 18;1-6. PMID: 32186894. DOI: 10.2214/AJR.20.23072
- Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT Imaging Features of the COVID-19 Pneumonia: Focus on Pregnant Women and Children. *J Infect* . 2020 May;80(5):e7-e13. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32171865 PMCID: PMC7156118 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.007
- Liu W , Wang J , Li W , Zhou Z , Liu S , Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med* . 2020 Apr 13;1-6. PMID: 32285380 PMCID: PMC7152620 DOI: 10.1007/s11684-020-0772-y
- Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2020. pii:S01634453(20)30109-2. [Epub ahead of print] PMID:32145216. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
- Monteleone PA, Nakano M , Lazar V, Gomes AP, de Martin H, Bonetti TC. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 out- break: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist Reprod* . 2020 May 1;24(2):219-225. PMID: 32301600 PMCID: PMC7169922 DOI: 10.5935/1518-0557.20200030
- Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, Bao L, Shi Y. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health*. 2020 Apr 11. pii: S1876-0341(20)30439-1. [Epub ahead of print] PMID:32305459 PMID: 32305459 PMCID: PMC7151521 DOI: 10.1016/j.jiph.2020.04.004
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Information for healthcare professionals - version 8. 17 April 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>

Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes From (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons From SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* . 2020 Feb 10;12(2):194. PMID: 32050635 PMCID: PMC7077337 DOI: 10.3390/v12020194

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32220112 DOI: 10.1111/jth.14817

Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, Feng L. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa225. [Epub ahead of print] PMID: 32161941 PMCID: PMC7108144 DOI: 10.1093/cid/ciaa225

Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 28. pii: ciaa200. doi: 10.1093/cid/ciaa200. [Epub ahead of print] PMID: 32119083 PMCID: PMC7108126 DOI: 10.1093/cid/ciaa200

Wen R, Sun Y, Xing QS. A patient with SARS-CoV-2 infection during pregnancy in Qingdao, China. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 10. pii: S16841182(20)30061-X. [Epub ahead of print] PMID:32198004PMCID: 32198004 PMCID: PMC7128446 DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.004

WHO - World Health Organization. Preterm birth. 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

Wu Z, McCoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (CPVOD -19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. PMID: 32091533 DOI: 10.1001/jama.2020.2648

Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D, Chen S, Zeng W, Feng L, Wu J. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 24. pii: S1473-3099(20)30176-6. [Epub ahead of print] PMID: 32220284 PMCID: PMC7158904 DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6

Zambrano LI, Fuentes-Barahona IC, Bejarano-Torres DA, Bustillo C, Gonzales G, Vallecillo-Chinchilla G, Sanchez-Martínez FE, Valle-Reconco JA, Sierra M, Bonilla-Aldana DK, Cardona-Ospina JA, Rodríguez-Morales AJ. A pregnant Woman with COVID-19 in Central America. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 25:101639. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101639. [Epub ahead of print] PMID: 3222420 DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101639

Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 2020 Apr 7. doi: 10.1111/aogs.13867.

PMID: 32259279 DOI: 10.1111/aogs.13867

Zeng H, Xu Cfan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020 Mar 26. [Epub ahead of print] PMID: 32305459 PMCID: PMC7151521 DOI: 10.1016/j.jiph.2020.04.004

Zhang I, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, Tian JH, Dong L, Hu RH. [Analysis of pregnancy outcomes of pregnant women during the epidemic of new coronavirus pneumonia in Hubei]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(0):E009. (in Chinese) PMID: 32145714 DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111

Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, Xia S, Zhou W. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9:51-60. PMID: 32154135 PMCID: PMC7036645 DOI: 10.21037/tp.2020.02.06

4. Tratamentos

André Luiz Eigenheer da Costa, Altina Castelo Branco , Artur Dzik, Carlos Link, Cibél Valverde França Genevieve Coelho, Julio M. Voget, Líliam Calafell Araújo Luciana Furtado Ayres Leuzzi Maria Eduarda Bonavides Amaral, Mariangela Badalotti, Marina Wanderley Paes Barbosa Martins, Natália Paes Barbosa Valadares, Nelson Abou Saab, Patrícia Toniolo Varella Costa, Rafaela Gehm Petracco, Simone Nogueira, Simone Mattiello, Suely de Souza, Tatiana Estela Dzik, Waldemar de Almeida Pereira de Carvalho

A. Imunização

Artur Dzik, Carlos Link, Genevieve Coelho, Suely Resende, Maria Eduarda Amaral , Tatiana Estela Dzik

B. Medicamentos

Altina Castelo Branco, André Eigenher, Cibél Valverde França, Mariangela Badalotti, Nelson Abou Saab, Rafaela Petracco, Waldemar Pereira de Carvalho

C. Técnicas alternativas (Soro, células tronco, etc.)

Líliam Calafell, Marina Barbosa, Luciana Furtado Ayres Leuzzi, Natalia Barbosa, Patrícia Toniollo Varella

4. Tratamento Coronavírus

Os protocolos clínicos para o manejo dos pacientes com COVID-19 sugerem prevenção de infecção, medidas de suporte respiratório incluindo oxigênio complementar e suporte ventilatório quando necessário. Assim sendo, o primeiro passo seria pensar na prevenção da doença, garantindo o isolamento adequado e impedir a transmissão exponencial a outros indivíduos (Jin et al., 2020)

O tratamento atual, tendo em vista não haver um antiviral eficaz contra a COVID-19, se concentra principalmente no suporte sintomático e respiratório, de acordo com o diagnóstico e tratamento da pneumonia causada pela COVID-19, emitida pela Comissão Nacional de Saúde do Povo República da China (2020). Na fase leve da doença deve ser tratada em casa com aconselhamento sobre sinais de perigo e o uso de antibióticos, antifúngicos e antivirais deve ser evitado, exceto em casos de diagnóstico de coinfeções presentes. As condutas usuais são manter a hidratação e nutrição e controlar a febre e a tosse com medicamentos sintomáticos (Chen et al., 2020; WHO, 2020).

Até o presente momento, apesar de não haver drogas disponíveis e aprovadas para tratar especificamente os pacientes acometido pela COVID-19, diversas publicações têm surgido mostrando resultados promissores com diversos medicamentos (2020; Sanders et al., 2020; Wu et al., 2020).

Cloroquina e Hidroxicloroquina

A cloroquina e a hidroxicloroquina têm sido usadas no tratamento da malária há muitos anos. São medicações bastante discutidas em relação ao tratamento da COVID-19 (Cheng et al., 2013; Russell et al., 2020; Sanders et al., 2020; Zhao et al., 2020). A cloroquina parece exercer sua atividade antiviral por aumentar o pH endossomal interferindo no processo de fusão vírus/célula, bloqueando a entrada viral. Além disso, tem efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção/liberação de TNF- α e IL-6. Também funciona como uma nova classe de inibidor de autofagia, que pode interferir na infecção e replicação viral. Vários estudos descobriram que ela interferiu na glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV e funcionou nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção por COVID-19 nas células Vero E6 (Cheng et al., 2013).

Um estudo chinês testou o uso em mais de 100 pacientes e teve resultados superiores quando comparado ao grupo controle em relação a exacerbação da pneumonia, melhorando os achados pulmonares nos exames de imagem, promovendo a redução da viremia e diminuindo o tempo de doença. No entanto não está indicado seu uso profilático, mesmo alguns protocolos sugerindo o uso em profissionais da saúde, muito se discute sobre os possíveis efeitos adversos deste medicamento e a segurança nesses casos (Russell et al., 2020; Zhao et al., 2020)

Uma metanálise de sete estudos que incluiu 1358 pacientes, mostrou que aqueles que usaram hidroxicloroquina tiveram menor progressão radiológica da doença pulmonar, sem diferença na cura virológica, na mortalidade ou na piora clínica comparados com os controles (Sarma et al., 2020). A hidroxicloroquina apresenta menos efeitos colaterais que a cloroquina.

Antivirais

O Lopinavir é um antiviral de segunda geração bem conhecido que inibe a protease do vírus do HIV. Em combinação com o Ritonavir tem diminuído significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes com HIV/AIDS. Esta combinação tende a ser promissora no combate ao COVID-19, baseada na sua comprovada eficácia contra o SARS-COV (Chu et al., 2004).

Alguns estudos recomendam o uso precoce da terapia com antivirais (lopinavir/ritonavir e remdesivir) sugerindo que esta medida reduz o risco de complicações da doença, especialmente da falência respiratória aguda. O tratamento está indicado em pacientes com infecção comprovada e sintomas leves, mas com algumas comorbidades que aumentam risco de mortalidade, ou com manifestações moderadas ou severas da doença. Em caso de demora para confirmação de diagnóstico devido a inviabilidade na realização de testes, recomenda-se o uso de antivirais em pacientes com quadro clínico de pneumonia intersticial (WHO, 2020).

Para avaliar a eficácia do lopinavir/ritonavir em pacientes com SARS-CoV-2, foram tratados 199 pacientes e não foi visto benefício em relação ao tratamento padrão (Cao et al., 2020). A OMS sugere a combinação de antivirais em associação a outras drogas como interferon- β , oseltamivir ou ribavirina (Elfiky, 2020).

Alguns estudos referem que antivirais como ribavirina, lopinavir/ritonavir foram utilizados com base na experiência com SARS e MERS. Em um estudo de controle histórico em pacientes com SARS, os pacientes tratados com lopinavir-ritonavir com ribavirina tiveram melhores resultados em comparação com aqueles que receberam apenas ribavirina, porém mais evidências são necessárias antes que esses medicamentos sejam recomendados (Stockman et al., 2006; Cao et al., 2020; Chen et al., 2020).

Oseltamivir é um inibidor da neuraminidase usado na profilaxia e tratamento da influenza. Baseado na especificidade de ação em uma enzima que não é encontrada no Coronavírus, é pouco provável que traga qualquer benefício nos pacientes com COVID-19, no entanto a combinação desta droga com outras terapias antivirais foi largamente utilizada em Wuhan e continua sendo estudada. Nenhum dos estudos que avaliou a eficácia desta droga a avaliou como monoterapia, mas é provável que não tenha nenhuma eficácia a partir do momento que a infecção por influenza for excluída (Chen et al., 2020; Sanders et al., 2020).

A ribavirina causa toxicidade hematológica severa, dose dependente. Pela inconclusiva eficácia em COVID-19 e a elevada taxa de toxicidade, tem valor limitado para tratamento em questão (Stockman et al., 2006).

O Remdesivir (GS-5734) é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo de adenosina 1'-ciano-substituído e mostra atividade antiviral de amplo espectro contra vários vírus de RNA. Com base nos dados coletados da linha celular *in vitro* e do modelo de camundongo, o remdesivir pode interferir com a polimerase NSP12, mesmo na configuração da atividade de revisão de ExoN intacta (Agostini et al., 2018). Esse é o mecanismo que provavelmente comprove sua eficácia no tratamento do dano respiratório causado pelo coronavírus. Foi comprovado que uma combinação de remdesivir e cloroquina inibem efetivamente o SARS-CoV-2, dados recentemente obtidos por observações *in vitro*. Em estudo randomizado comparando uso intravenoso de remdesivir ou de placebo, não houve diferença estatística nos benefícios clínicos do grupo de pacientes graves que utilizou remdesivir. Todavia, ocorreu uma redução no tempo de recuperação clínica no uso de remdesivir, sem aumento dos efeitos colaterais em relação ao placebo (Wang et al., 2020).

O Arbidol ou Umifenovir é um agente antiviral mais promissor devido ao seu mecanismo de ação único que tem como alvo a interação proteína S/enzima conversora de angiotensina 2, inibindo a fusão da membrana com o vírus. Estudos *in vitro* mostraram eficácia contra SARS. Dados limitados foram divulgados na China no tratamento da COVID-19; um estudo com 67 pacientes mostrou menor mortalidade no grupo de pacientes que usou a medicação (Khamitov et al., 2008; Wang et al., 2020).

Outros Fármacos

Tocilizumab é um medicamento usado para tratar artrite reumatoide severa, para diminuir sinais inflamatórios. É um anticorpo monoclonal antagonista para os receptores de IL6. Acredita-se que o mecanismo de ação seja pelo antagonismo aos receptores de IL-6 que atenuam a liberação de citocinas em pacientes com doença severa. Um *trial* inicial realizado na China, avaliou 20 pacientes com COVID-19 tratados com Tocilizumab, e todos tiveram recuperação total com alta hospitalar em duas semanas. O FDA aprovou oficialmente um *trial* em fase 3 com essa droga em pacientes com sintomas severos de COVID-19 (Zhang et al., 2020).

A ivermectina apareceu recentemente como opção terapêutica. É uma droga bem conhecida e largamente usada em humanos com muita segurança e aprovada para diversas infecções parasitárias. Em estudos *in vitro*, a ivermectina pareceu inibir a ação do SAR-CoV-2; uma única dose reduziu em 500 vezes a replicação do vírus em 48 horas nas culturas *in vitro*. Sem dúvida ainda é um medicamento que precisa maiores estudos em humanos, mas sua segurança já conhecida e resultados *in vitro* mostra ser uma droga promissora (Caly et al., 2020).

Um estudo internacional multicêntrico que se encontra em processo de revisão no Social Science Research Network avaliou uma coorte de 794 pacientes com diagnóstico de COVID-19 que utilizaram ivermectina em comparação com 704 pacientes controle em 169 hospitais distribuídos em três continentes. Os pacientes foram pareados para características demográficas, assim como, em relação a comorbidade e severidade da doença. Os resultados apresentados foram que em relação aos pacientes que necessitaram ventilação mecânica, houve menos morte no grupo que usou Ivermectina (7.3% x 21.3%) e o número total de mortes também foi menor no grupo que usou Ivermectina (1.4% x 8.5%; HR 0.20 CI 95% 0.11-0.37, $p < 0.0001$) (Patel, 2020).

Não existem estudos conclusivos sobre a eficácia do uso da azitromicina de forma isolada na literatura no tratamento da COVID-19. Existe um estudo que demonstrou, que a administração da azitromicina de forma combinada a hidroxicloroquina, em ambiente hospitalar, mostrou-se eficaz em pacientes com infecção do trato respiratório superior e inferior, comparados a pacientes não tratados com esta combinação. Concluiu-se, que embora feito em uma pequena amostragem, houve uma diminuição significativa da carga viral em pacientes com COVID-19, depois que foi acrescentado ao tratamento a administração de azitromicina (IDSA, 2020).

Recentemente, o periódico científico *Journal of Thrombosis and Hemostasis* publicou artigos abordando a relação complexa e ainda pouco compreendida entre a Covid-19 e tromboembolismo. O que se sabe até agora é que uma tempestade de citocinas é que leva à ativação dos fenômenos tromboembólicos. O aumento de concentrações plasmáticas do dímero-D é um achado comum e parece ser um preditor independente de mortalidade (Tang et al., 2020; Thachil et al., 2020; Zhai et al., 2020).

Para a utilização da heparina é preciso avaliar o risco de tromboembolismo e de hemorragia de cada paciente, a fim de fornecer a tromboprofilaxia adequada. Devemos considerar que os tempos de recuperação, e portanto, a hipomobilidade de um paciente com COVID-19 são longos (pelo menos 15 dias em formas leves e até 6 semanas em formas graves/críticas) e a coagulação intravascular disseminada (CIVD) pode complicar o curso da doença. Alguns serviços têm utilizado a heparina em doses profiláticas de 40-60 mg de enoxaparina/dia ou 10.000 UI-15.000UI/dia da heparina não fracionada. A anticoagulação terapêutica plena só deverá ser administrada na presença de indicações definidas como trombose venosa, tromboembolismo pulmonar, embolias arteriais e coagulação intravascular disseminada com fenômenos isquêmicos graves, mas pode potencialmente reduzir a cascata tromboinflamatória associada à COVID-19. O risco da terapêutica anticoagulante deverá ser sempre ponderado caso-a-caso com o risco hemorrágico (Umemura et al., 2016; Iba et al., 2019; Zhou et al., 2020).

O uso de corticoesteroides traz ainda grandes dúvidas no tratamento da COVID-19. Nenhum estudo foi encontrado avaliando especificamente o benefício do seu uso no tratamento das manifestações agudas da doença. Na China, sua administração foi feita para prevenir síndrome da angústia respiratória aguda. Quatro estudos de coortes retrospectivas examinaram severas intervenções na área de Wuhan e os resultados são variáveis em relação ao seu benefício para os pacientes (Liu et al., 2020; Sun et al., 2020; Wang et al., 2020; Wu et al., 2020).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas publicou um *guideline* em relação ao tratamento e manejo dos pacientes com COVID-19 e se posicionou dizendo que, devido às limitações dos dados diretos do tratamento para COVID-19 e dados indiretos do uso para SARS e MERS, os corticoesteroides não devem ser usados a não ser em pacientes participantes de *trials* (IDSA, 2020)

Uma revisão sistemática avaliou 15 estudos e em 13 deles os resultados foram inconclusivos em relação ao benefício dos corticosteroides na infecção por SARS. Os autores concluem que as evidências do benefício são fracas, mesmo no uso indiscriminado durante a infecção por SARS, e que o uso precoce de esteroides (antes da replicação viral) pode retardar o *clearance* viral (Stockman et al., 2006).

Nitazoxanide, um agente anti-helmíntico, mostrou uma ampla ação antiviral com relativa segurança. Mostrou *in vitro* atividade antiviral contra MERS e SARS-CoV-2 (Rossignol, 2016; Wang et al., 2020).

Existem outros medicamentos propostos para as terapias com imunoglobulina intravenosa, interferons e plasma de pacientes recuperados do COVID-19. Além disso, recomendações sobre o uso de ervas chinesas tradicionais encontram-se nas diretrizes chinesas (2020; Jin et al., 2020; Singhal, 2020; Zhang, Liu, 2020).

Assim, hoje os tratamentos se limitam ao suporte sintomático e, em casos de gravidade moderada a severa, são associadas drogas antivirais com outros fármacos. Isso têm surtido efeito positivo no tratamento de pacientes com COVID-19, contudo ainda não há terapia efetiva demonstrada, sendo necessário mais ensaios clínicos, com dados mais sólidos. Estudos que explorem o mecanismo molecular de entrada e replicação viral, poderão fornecer a base de futuras pesquisas sobre o desenvolvimento de medicamentos antivirais e vacinas direcionados.

Tabela 1. Tabela resumida das medicações.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA USO DE MEDICAÇÕES NO COVID-19 sujeito a mudanças de acordo com o aparecimento de novas medicações					
DROGAS	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS	EFEITOS COLATERAIS	OUTRAS CONSIDERAÇÕES
HIDROXICLOROQUINA	400 mg 12/12 por 24h e após 200 mg 12/12h por mais 4 dias	previne a acidificação dos endossomas interrompendo a replicação e função celular; previne a entrada viral via ligação ACE2; reduz a infectividade viral; imunomodulador	dados in vitro mostraram o potencial de inibição SARS-CoV-2; potencial benefício na clínica inicial; hidroxycloquina se mostrou mais eficiente do que a cloroquina para inibição do SARS COV 2 in vitro	prolonga o intervalo QT; RASH cutâneo; raros casos de retinopatia	existe aumento do potencial da hidroxycloquina quando em associação com atazanavir ou com azitromicina, porém é necessário monitorizar o prolongamento do intervalo QT; tratamento pode ser prolongado por mais 5 dias, não devendo exceder 10 dias
TOCILIZUMAB	8 mg/Kg IV 1x (dose máx 800mg) 1 a 2 doses. Caso resposta inadequada, a segunda dose é aplicada 8 a 12 horas após a primeira dose.	anticorpo monoclonal para receptor de IL6	antagonista de receptor IL6 atenua a liberação de citocinas em casos graves; dados retrospectivos sugerem possível benefício	cefaléia; aumento de enzimas hepáticas; reações à infusão	não se deve usar os níveis de IL6 para decisão da administração de tocilizumab; não estão indicadas dose adicionais

MEDICAÇÕES DISPONÍVEL PARA ENSAIOS CLÍNICOS					
REMDESERVIR	dose do ensaio clínico (200mg x 1) (100mg IV a cada 24 hs)	RNA viral, inibidor de polimerase RNA dependente	dados in vitro mostram o potencial benefício de inibição de SARS-CoV-2 nos estágios clínicos iniciais	náusea; vômito; elevação das enzimas hepáticas; sangramento retal	só está disponível para os ensaios clínicos; uso experimental em gestantes e menores de 18 anos

MEDICAÇÕES NÃO RECOMENDADAS COMO PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO COVID-19 em alguns casos pode ser usada após discussão de caso				
DROGAS	DOSE	MECANISMO DE AÇÃO	RAZÃO DO POSSÍVEL USO	RAZÃO PARA NÃO USAR COMO PRIMEIRA LINHA
LOPINAVIR/RITONAVIR	400mg/100mg VO 12/12hs por até 14 dias	inibidor de protease viral	dados in vitro revelam potencial inibidor de SARS-CoV-2	baixa tolerância; disponibilidade limitada; dados recentes mostram eficácia clínica questionável
ATAZANAVIR	sem informações	inibidor de protease viral	maior ligação com o vírus comparado a outros inibidores de protease in vitro (menor do que lopinavir); melhor tolerância e maior disponibilidade	moderada hiperbilirrubinemia indireta é comum, podendo afetar o fígado; inibidor de enzima cyp 3a4, 2c8; risco de interação medicamentosa; necessidade de ambiente ácido para melhor absorção, assim não pode ser usado com bloq H+inibidor de bomba de prótons
AZITROMICINA	500 mg 1o. dia e após 250 mg/dia por 4 dias	não bem definido, pode agir como imunomodulador	inibidor de protease viral; dados in vitro revelam potencial inibidor de SARS-CoV-2	muito poucos dados sobre a azitromicina sozinha; combinação com hidroxycloquina e atazanavir pode aumentar o intervalo QT
RIBAVIRINA	sem informações	inibidor de RNA polimerase e aumento de fragmentação de RNA	inibidor de protease viral, dados in vitro revelam potencial inibidor de SARS-CoV-2 e MERS-COV, indica possível atividade	poucas evidências para SARS-CoV-2 e risco de toxicidade elevado
OSELTAMIVIR	sem informações	inibidor do vírus Influenza, neuraminidase libera bloqueador viral	atividade contra Influenza	não tem dados que suportam o uso desta droga; SARS-CoV-2 não usa neuraminidase no ciclo de replicação viral
NITAZOXANIDE	sem informações	aumenta resposta antiviral do hospedeiro	dados in vitro revelam inibição do SARS-CoV-2	sem dados clínicos disponíveis
IVERMECTINA	sem informações	antiparasitário de amplo espectro	dados in vitro revelam atividade antiviral e pode inibir SARS-CoV-2	tem receptores GABAérgicos e pode passar a barreira hematoencefálica; efeitos colaterais indesejáveis como náuseas e vômitos; sem evidências clínicas
ARBIDOL (Umifenovir)	200mg 3x/dia	antiviral do vírus Influenza	dados in vitro revelam atividade antiviral e pode inibir SARS-CoV-2	poucas evidências clínicas para SARS-CoV-2
HEPARINA/ENOXAPARINA	dose profilática 10.000 - 15.000UI/dia ou 40-60 mg/dia	prevenção de fenômenos tromboembólicos	potencialmente reduz a casacata tromboinflamatória	poucas evidências clínicas para SARS-CoV-2

Referências Bibliográficas

- Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; v. 43(3): p. 185-188.
[Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; v. 43(3): p. 185-188.
- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS, Denison MR. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; v. 9(2): p.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020; v. 178: p. 104787.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. 2020; v.: p.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; v. 395(10223): p. 507-513.
- Cheng VC, Chan JF, To KK, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral Res*. 2013; v. 100(2): p. 407-419.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; v. 59(3): p. 252-256.
- Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*. 2020; v. 248: p. 117477.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; v. 17(11): p. 1989-1994.
- IDSA [site in the Internet]. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>.
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, Fang C, Huang D, Huang L-Q, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li B-H, Li Y-R, Liang K, Lin L-K, Luo L-S, Ma J, Ma L-L, Peng Z-Y, Pan Y-B, Pan Z-Y, Ren X-Q, Sun H-M, Wang Y, Wang Y-Y, Weng H, Wei C-J, Wu D-F, Xia J, Xiong Y, Xu H-B, Yao X-M, Yuan Y-F, Ye T-S, Zhang X-C, Zhang Y-W, Zhang Y-G, Zhang H-M, Zhao Y, Zhao M-J, Zi H, Zeng X-T, Wang Y-Y, Wang X-H, Management of COVID-19. *WUNC*.
- Research Team E-BMCoCIE, Promotive Association for M, Health C. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020; v. 7(1): p. 4.
- Khamitov RA, Loginova S, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. *Vopr Virusol*. 2008; v. 53(4): p. 9-13.
- Liu Y, Sun W, Li J, Chen L, Wang Y, Zhang L, Yu L. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019. 2020; v.: p. 2020.2002.2017.20024166.

- Patel A. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. A. Patel, Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3580524>.
- Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016; v. 9(3): p. 227-230.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020; v. 395(10223): p. 473-475.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; v.: p.
- Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, Prajapat M, Shekhar N, Kumar S, Singh R, Singh A, Dhibar DP, Prakash A, Medhi B. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020; v.: p.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*. 2020; v. 87(4): p. 281-286.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006; v. 3(9): p. e343.
- Sun F, Kou H, Wang S, Lu Y, Zhao H, Li W, Zhou Q, Jiang Q, Cheng Y, Yang K, Zhuo L, Xu Y, Wu D, Zhan S, Cheng H. Medication Patterns and Disease Progression Among 165 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020; v.: p.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; v.: p.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; v.: p.
- Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016; v. 14(3): p. 518-530.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020; v. 30(3): p. 269-271.
- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. 2020; v.: p. 2020.2003.2006.20032342.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020; v. in press: p.
- Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; v.: p.
- WHO [site in the Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Ja, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; v.: p.

Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziapas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C, Prevention Treatment of Vte Associated with Covid-19 Infection Consensus Statement Group PEPVDGotCTSPEPVDWCo. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020; v.: p.

Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology.* 2020; v. 92(5): p. 479-490.

Zhang Q, Wang Y, Qi C, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. 2020; v. 92(6): p. 540-545.

Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M, Zhang J, Qu JM, Cao B. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; v. 43(0): p. E007.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; v. 395(10229): p. 1054-1062.

O desenvolvimento de imunidade protetora por meio da vacinação é a ferramenta mais poderosa de combate a uma pandemia, sendo estratégia eficaz para impedir a disseminação de vírus emergentes entre populações, em particular entre pessoas imunologicamente suscetíveis (CDC, 2015; Hajj Hussein et al., 2015).

A ideia de imunizar através da produção de uma resposta imunológica com um patógeno atenuado surgiu no século XVIII com o médico Edward Jenner. Em meio à crise, ele observou que quem se contaminava com a varíola bovina, uma forma mais branda da doença, era imune a forma mais grave que acometia o homem (CDC, 2015).

O mecanismo fisiológico das vacinas é conhecido e se baseia na ativação do sistema imunológico mediante a apresentação de um determinado antígeno, induzindo respostas inatas e adaptativas. A imunidade se dá por meio do estímulo à produção de anticorpos (imunidade humoral) e desenvolvimento de memória imunitária por células B (Hajj Hussein et al., 2015). As vacinas podem ser subdivididas com relação à maneira como são preparadas: compostas pelo agente atenuado, pelo agente inativado, por subunidades do patógeno, por partículas tóxicas do agente, por conjugados de partículas do patógeno com proteínas estabilizadoras e as últimas tecnologias consistem em vacinas recombinantes (CDC, 2015; Hajj Hussein et al., 2015).

A necessidade de desenvolver rapidamente uma vacina contra o SARS-CoV-2 ocorre em um momento de explosão no entendimento científico básico, inclusive em áreas como genômica e biologia estrutural. Porém, mesmo com o advento de novas tecnologias, o desenvolvimento de uma nova vacina segue desafiador (Lurie et al., 2020). O desenvolvimento de vacinas deve oferecer segurança e eficácia a curto e longo prazo, pois ao ativar os sistemas imunes, pode desencadear respostas excessivas ou insuficientes, levando a doenças autoimunes, hipersensibilidade, aparecimento de cepas mais resistentes a longo prazo. Por isso a liberação para o uso populacional leva em média 12 a 18 meses (Siegrist, 2012).

Para o surgimento de qualquer vacina se deve antes ter um conhecimento profundo de aspectos básicos sobre o agente contra o qual se busca proteção. Deve-se conhecer o ciclo de vida do patógeno e detalhes da interação com receptores celulares e com sistema imunológico, de modo a selecionar o antígeno ideal para elaboração da vacina. Detalhes clínicos e epidemiológicos também devem ser estudados, de modo a identificar qual a população que mais se beneficiará da vacinação e a estabelecer políticas públicas (Stern; Cunningham et al., 2016).

O desenvolvimento de vacinas se dá através de várias etapas com estudos pré-clínicos (*in vivo* e *in vitro*) e estudos clínicos que estão divididos nas seguintes fases:

Fase I - Avaliação de segurança. Testam-se pequenos grupos, avaliando possíveis efeitos adversos.

Fase II - Avaliação da eficácia e da imunogenicidade.

Fase III - Avaliação da eficácia da dosagem e do esquema de vacinação propostos em resolver o problema clínico de uma população com perfil de segurança aceitável

Abaixo, segue tabela adaptada e atualizada da previamente publicada por Chen W. et al., 2020 (Chen et al., 2020) com uma compilação de vacinas atualmente em desenvolvimento para COVID-19:

Desenvolvedor	Tipo de Vacina
Janssen (Johnson & Johnson)	Adeno vírus como vetor para vacina
Codagenix/Serum Institute of India	vírus vivo atenuado
University of Queensland/CEPI	Partícula protéica, usando clamp molecular
Novavax	Nanopartículas recombinantes
Clover Bipharmaceuticals	Proteína S-trimer recombinante
Baylor College of Medicine, Fudan University, New York Blood Center, Univ Texas Medical Branch	Proteína RBD
Vaxart	Proteína recombinante oral usand-
Inovio/Beijing Advaccine Biotechnology Co./CEPI	DNA (INO-4800 baseada na vacina MERS INO-4700)
Moderna/NIH/CEPI	mRNA
Pfizer/BioNTech	mRNA
CureVac/CEPI	mRNA

Após passar por essas etapas um relatório dos estudos é submetido aos órgãos reguladores que avaliam a segurança e eficácia do produto e se aprovado inicia-se a produção da vacina de maneira padronizada, para somente então ser liberada para comercialização. O tempo total de desenvolvimento de uma vacina até sua disponibilização para o uso costuma variar entre 10 e 30 anos, porém esforços tendem a ser feitos para abreviar este prazo em meio a emergências sanitárias (Cunningham et al., 2016).

Essa abreviação dos testes não vem sem riscos. Experiências dos testes de vacinas para Dengue, Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e Síndrome Aguda Respiratória Grave (SARS) mostram um fenômeno paradoxal possível chamado de potencialização. Esse quadro se caracteriza por ativação do sistema imune após a vacinação levando à uma resposta patológica exacerbada quando exposição ao agente, cursando com doença mais grave em comparação com o grupo não vacinado (Peeples, 2020).

A identificação de possíveis alvos de uma vacina para o Sars-CoV2 se dá após entendimento da estrutura do vírus e de como funciona a resposta imune a ele. Maior detalhamento de ambos fatores acima é explicitado em outras seções deste compêndio (capítulo 1b, capítulo 2f), aqui cabendo destacar epítopos identificados candidatos a serem alvos vacinais.

O SARS-CoV2 têm bastante semelhança ao SARS-CoV que ocasionou a epidemia de 2003, para o qual foram identificados epítomos derivados da proteína S (spike) que elicitam produção de anticorpos neutralizantes e/ou as respostas imunes das células T. A proteína SARS-CoV S tem papel fundamental na infecção viral e patogênese, sendo que S1 reconhece e se liga aos receptores ACE2 do hospedeiro, e as alterações conformacionais subsequentes em S2 facilitam a fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira. Deste modo, vacinas baseadas na proteína S poderiam induzir anticorpos para bloquear a ligação e fusão do vírus ou neutralizar a infecção pelo vírus (Du et al., 2009). Baseado nos estudos anteriores com o SARS Ahmed et al., em 2020 (Ahmed et al., 2020) identificaram epítomos derivados da proteína S no Sars-CoV2 que podem ser potenciais alvos para vacinas.

Existem diversos estudos clínicos em andamento para a elaboração de uma vacina para o Sars-CoV2. Se baseiam na proteína S, porém a forma como este epítomo é apresentado ao sistema imune é o que difere entre as diversas possibilidades em teste. Por exemplo a vacina da Moderna Inc. é uma vacina de mRNA que codifica a proteína S, a vacina BNT 162 da BioNTech também é de mRNA e codifica uma proteína encapsulada do SARS-Cov-2 e a da Clover Biopharmaceuticals é baseada em subunidades recombinantes da proteína S (Ahn et al., 2020; Hodgson, 2020).

O desenvolvimento de vacinas para a pandemia de COVID19 adquire caráter de urgência em meio à uma catástrofe sanitária, porém lições importantes podem ser aprendidas das tentativas de desenvolvimento de vacinas para os outros corona vírus. Ainda é difícil caracterizar imunidade duradoura ao Sars-CoV2, que é um vírus com grande capacidade mutagênica, e deve-se tomar cuidado com o fenômeno de potencialização que foi identificado quando do desenvolvimento de vacinas para SARS e MERS (Peeples, 2020). Além disso, tem que se levar em conta a diversidade genética e faixa etária da população, para que a vacinação em massa atinja o potencial desejado. Certamente há uma pressão global para o desenvolvimento de produtos que por vezes levam muitos anos até serem lançados, porém isso não deve ser justificativa para que medidas de segurança não sejam adotadas. Infelizmente, há de se ter paciência e aguardar o resultado dos estudos.

Referências Bibliográficas

Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Corona vírus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *víruses*. 2020; v. 12(3): p.

Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Corona vírus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020; v. 30(3): p. 313-324.

CDC (2015). Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases - Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., U.S.Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention.

Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME. Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against corona vírus infectious disease (COVID)-19. *Hum Vaccin Immunother*. 2020; v.: p. 1-4.

Cunningham AL, Garcon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupeze B, Doherty M, Stern P. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine*. 2016; v. 34(52): p. 6655-6664.

Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009; v. 7(3): p. 226-236.

Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health*. 2015; v. 3: p. 269.

Hodgson J. The pandemic pipeline. *Nat Biotechnol*. 2020; v.: p.

Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020; v.: p.

Peeples L. News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; v. 117(15): p. 8218-8221.

Siegrist C (2012). General aspects of vaccination. *Vaccines*. P. S. O. W. O. P. Philadelphia, Saunders: 16-34.

Stern PL. Key steps in vaccine development. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. v.: p.

Tratamento alternativo

Diversos pesquisadores buscam soluções para gerenciar a pandemia pelo COVID-19, porém nenhum tratamento padrão foi descoberto até o momento. Vários estudos avaliaram terapias alternativas, não-farmacológicas, como um recurso terapêutico contra a infecção.

Incluem-se nesse grupo transfusão de plasma convalescente, uso de células tronco mesenquimais, suplementação nutricional, medicina fitoterápica chinesa e acupuntura, entre as de maior evidência científica até o momento de nossa revisão. Outras terapias alternativas também foram pesquisadas, porém devido a menor evidência e possível menor impacto entre os tratamentos atuais, não foram incluídas nessa revisão (Zhang, Liu, 2020).

Plasma convalescente

O uso de plasma convalescente já foi estudado em outros surtos de infecções respiratórias, mostrando-se eficaz em reduzir a mortalidade em outras epidemias de coronavírus, SARS-1 e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), nas primeiras duas décadas dos anos 2000 (Duan et al., 2020; Shen et al., 2020). O principal efeito desse tratamento é a supressão da viremia. A transmissão passiva de anticorpos neutralizadores promove a eliminação viral, por ativar o sistema complemento e bloquear a entrada do vírus nas células (Duan et al., 2020).

Estudos de série de casos reportaram melhora considerável de pacientes graves após o uso de plasma convalescente, sem registro de efeitos colaterais relacionados à transfusão (Duan et al., 2020; Shen et al., 2020). Os pacientes tratados apresentaram redução da carga viral após a transfusão, além de significativa recuperação clínica, caracterizada por redução da febre, melhora dos parâmetros respiratórios e do padrão radiológico (Duan et al., 2020; Shen et al., 2020). Essa melhora parece ser mais expressiva quando a terapia com plasma é indicada até o 14º dia de aparecimento dos sintomas, com altos títulos de anticorpos neutralizantes (Duan et al., 2020). No entanto, é importante destacar que todos os pacientes foram tratados com outros agentes (como antivirais e corticoides, por exemplo), não sendo possível atribuir a melhora clínica apenas à transfusão do plasma convalescente.

Recentemente, o FDA (U.S. Food & Drug Administration) aprovou o uso do plasma de pacientes recuperados de COVID-19 para tratar pacientes graves. O plasma deve ser obtido de doadores com teste molecular negativo para COVID-19, que estejam até o 28º dia de melhora dos sintomas, com mais de 14 dias assintomáticos (Tanne, 2020).

O uso de plasma convalescente em pacientes graves parece ser bastante promissor. Foram registradas dezenas de ensaios clínicos para confirmar a efetividade e segurança desta terapia.

Células-tronco

A terapia com células-tronco mesenquimais (CTM) faz parte de um campo terapêutico promissor, considerada como uma oportunidade para tratar doenças até então incuráveis (Golchin et al., 2020). Devido suas propriedades imunomodulatória, anti-inflamatória e regenerativa, seu uso foi proposto como abordagem terapêutica de pacientes com COVID-19, principalmente em pacientes com quadro clínico crítico (Golchin et al., 2020).

Quando o sistema imunológico é ativado em excesso na tentativa de matar o vírus, pode haver produção de um grande número de citocinas inflamatórias que induzem lesões nos órgãos, seguidas de edema, disfunção nas trocas gasosas, síndrome do desconforto respiratório, lesão cardíaca aguda e infecção secundária, que podem levar à morte (Atluri et al., 2020). O uso de CTM pode ter efeito benéfico em prevenir ou atenuar a tempestade de citocinas e reduzir a morbimortalidade da infecção pelo COVID-19. Teoricamente, a terapia com CTM inibe a superativação do sistema imunológico e melhora o microambiente celular, promovendo o reparo endógeno (Atluri et al., 2020).

Além disso, as CTM são capazes de modular a resposta imunológica pulmonar, reduzindo a inflamação e protegendo as células epiteliais alveolares (Ji et al., 2020). As propriedades das CTM capazes de reverter a fibrose pulmonar em pacientes críticos infectados com COVID-19 são: 1) indução da apoptose de células T ativadas e consequente redução da resposta imune excessiva; 2) afinidade específica às áreas lesadas, manutenção da homeostase e regeneração local; e 3) liberação de citocinas para diminuir a inflamação, e também de vesículas extracelulares para estimular a reparação tecidual (Ji et al., 2020).

Entre as diversas CTM disponíveis para uso clínico, as obtidas a partir do cordão umbilical parecem ser as mais desejáveis para o tratamento do COVID-19 pelas seguintes razões: o cordão umbilical, especialmente a geléia de Wharton, tem alta concentração de CTM, e a extração da CTM é não invasiva (Atluri et al., 2020). A via de administração de escolha é a intravenosa. Após injeção intravenosa no corpo humano, parte das CTM acumula-se nos pulmões e pode proteger as células epiteliais alveolares, prevenir a fibrose pulmonar e melhorar a função pulmonar (Atluri et al., 2020).

Em relação à segurança do tratamento, já foi comprovado que as CTM não são infectadas pelo coronavírus (Golchin et al., 2020). A dose, concentração e taxa de infusão celular ainda devem ser determinadas. Diversos ensaios clínicos randomizados foram registrados, a fim de confirmar a eficácia e segurança dessa terapêutica (Golchin et al., 2020).

Suplementação nutricional

Estudos sugerem que a suplementação com micronutrientes pode modular o sistema imunológico e reduzir o risco e a gravidade das infecções. As vitaminas C e D, além do zinco, são os micronutrientes com as mais fortes evidências de suporte imunológico (Grant et al., 2020).

A vitamina C possui funções imunológicas e anti-histamínicas, que podem proteger contra infecções, além de aliviar sintomas respiratórios (Zhang, Liu, 2020). Estudos controlados evidenciaram baixa incidência de pneumonia em grupos suplementados com vitamina C, além de diminuição da duração da ventilação mecânica em pacientes graves (Hemila, Chalker, 2020; Zhang, Liu, 2020). Por causa disso, há protocolos assistenciais que consideram a vitamina C como tratamento complementar de pacientes internados com COVID-19.

A vitamina D pode diminuir a replicação viral, reduzir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos (Grant et al., 2020). Esses efeitos imunomodulatórios teriam um grande impacto na infecção por COVID-19, em que são observadas uma hiper-reação imune e a tempestade de citocinas. A suplementação de vitamina D também melhora a expressão de genes relacionados à antioxidação. Para o tratamento de pessoas infectadas pelo COVID-19, níveis altos de vitamina D (200,000-300,000UI/dia) podem ser úteis, reduzindo o risco e a intensidade dos sintomas (Grant et al., 2020).

O zinco é um mineral importante na manutenção e desenvolvimento de células imunes dos sistemas inato e adaptativo. A deficiência de zinco resulta em disfunção da imunidade humoral e celular, aumentando a susceptibilidade a doenças infecciosas. (Zhang, Liu, 2020). O aumento da concentração de zinco intracelular pode prejudicar a replicação de uma variedade de vírus de RNA, sendo que um estudo *in vitro* demonstrou que zinco inibe a replicação do SARS-CoV (Zhang, Liu, 2020). Assim, a suplementação de zinco, além de melhorar sintomas como diarreia e sintomas respiratórios, teria efeito na própria replicação viral do COVID-19 (Zhang, Liu, 2020).

Medicina fitoterápica chinesa

A Medicina fitoterápica chinesa baseia seu tratamento no diagnóstico sindrômico do paciente (Chan et al., 2020). O tratamento é baseado na severidade dos sintomas, e tem como objetivo restaurar a homeostase corporal, do ponto de vista térmico, funcional e energético (Jin et al., 2020). Estudos reportam que ervas chinesas são benéficas no tratamento de infecções virais, tanto por atuarem no bloqueio da replicação viral quanto por melhorarem as lesões pulmonares causadas por vírus (Li et al., 2020). Várias fórmulas fitoterápicas foram testadas em pacientes com COVID-19, e postula-se que o mecanismo de ação principal delas esteja relacionado à modulação dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), além da ativação de vias do sistema imunológico mediadas por linfócitos T, B, fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (Chan et al., 2020).

Formulações fitoterápicas foram utilizadas em cerca de 85% dos casos de COVID-19 na China, englobando desde pacientes com quadros leves até os mais severos (Chan et al., 2020). Nesta revisão, dados de estudos retrospectivos mostraram benefício em alívio dos sintomas gripais, diminuição da duração da febre e do tempo total de internação, além de melhora do padrão radiológico (Chan et al., 2020). Ensaios clínicos randomizados foram registrados para avaliar de maneira prospectiva esse tipo de intervenção.

Acupuntura

Estudos mostram que a acupuntura regula a função imunológica, podendo ter um efeito anti-inflamatório e anti-infecção (WFAS, 2020). No tratamento da infecção por COVID-19, juntamente com outros métodos da Medicina Tradicional Chinesa, o objetivo da acupuntura é proteger os órgãos, principalmente pulmões e baço, reduzir os sintomas, ajudar a eliminar os patógenos, aliviar as emoções e fortalecer a confiança em vencer o vírus (Liu et al., 2020). São selecionados 2 ou 3 pontos de acupuntura de acordo com a fase de evolução da doença, além dos pontos sintomáticos conforme as queixas do paciente (febre, opressão no peito, falta de ar, tosse, diarreia, constipação). Protocolos orientam sessões diárias, com duração de 20 a 30 minutos (WFAS, 2020). Devido à necessidade de aplicação da técnica por pessoas treinadas e às medidas de isolamento para estes casos, a utilização da mesma é limitada.

Referências

Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. Pain Physician. 2020; v. 23(2): p. E71-E83.

Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. Am J Chin Med. 2020; v.: p. 1-26.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C, Yuan M, Huang J, Wang Z, Yu J, Gao X, Wang D, Yu X, Li L, Zhang J, Wu X, Li B, Xu Y, Chen W, Peng Y, Hu Y, Lin L, Liu X, Huang S, Zhou Z, Zhang L, Wang Y, Zhang Z, Deng K, Xia Z, Gong Q, Zhang W, Zheng X, Liu Y, Yang H, Zhou D, Yu D, Hou J, Shi Z, Chen S, Chen Z, Zhang X, Yang X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; v.: p.

Golchin A, Seyediafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. Stem Cell Rev Rep. 2020; v.: p.

Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020; v. 12(4): p.

Hemila H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. J Intensive Care. 2020; v. 8: p. 15.

Ji F, Li L, Li Z, Jin Y, Liu W. Mesenchymal stem cells as a potential treatment for critically ill patients with coronavirus disease 2019. Stem Cells Transl Med. 2020; v.: p.

Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH, Management ftZHoWUNC, Research Team E-BMCoCIE, Promotive Association for M, Health C. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020; v. 7(1): p. 4.

Li Y, Liu X, Guo L, Li J, Zhong D, Zhang Y, Clarke M, Jin R. Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: protocol for a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2020; v. 9(1): p. 75.

Liu WH, Guo SN, Wang F, Hao Y. Understanding of guidance for acupuncture and moxibustion interventions on COVID-19 (Second edition) issued by CAAM. World J Acupunct Moxibustion. 2020; v.: p.

Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L, Wei J, Xiao H, Yang Y, Qu J, Qing L, Chen L, Xu Z, Peng L, Li Y, Zheng H, Chen F, Huang K, Jiang Y, Liu D, Zhang Z, Liu Y, Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020; v.: p.

Tanne JH. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. BMJ. 2020; v. 368: p. m1256.

WFAS. Guidelines on Acupuncture and Moxibustion Intervention for COVID-19 (second edition). 2020; v. (World Federation of Acupuncture and Moxibustion Societies): p.

Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020; v. 92(5): p. 479-490.

5. Relação entre Covid-19 e TRA

Bruno Ramalho de Carvalho, Carlos Alberto Petta, Carlos Roberto Izzo, Cinara Costa de Gusmão, Fabiana Yumi Nakano, Fernanda Gutilla, Fernanda Polisseni, Georges Fassolas, João Sabino Cunha Filho, Joao Antônio Dias Jr, João Michelin, Jooji Ueno Karina Adami, Larissa Milani Coutinho, Lorrainy Lopes Rabelo, Luiz Eduardo Albuquerque, Maria Eduarda Bonavides Amaral, Marise Samama, Marcia Cristina França Ferreira, Marcia Mendonça Carneiro, Melissa Cavagnoli, Paulo Homem de Melo Bianchi, Ricardo Marinho, Ricardo Beck Rose Marie Massaro Melamed, Simone Mattiello, Silval Zabaglia

Conduta no atendimento

A. Os hormônios e a Covid-19

Bruno Ramalho de Carvalho, João Sabino Cunha filho, João Michelin, Marise Samama, Maria Eduarda Bonavides Amaral, Priscila Morais Galvão Souza, Ricardo Marinho,

B. Cuidados pré concepcionais e aspectos psicológicos

Cinara Costa de Gusmão, Fabiana Yumi Nakano, Fernanda Polisseni, Karina Adami, Larissa Milani Coutinho, Maria Eduarda Bonavides Amaral, Marcia Cristina França Ferreira, Marcia Mendonça Carneiro, Rose Marie Massaro Melamed

C. Condutas na gravidez

Fernanda Gutilla, Karina Adami, Lorrainy Lopes Rabelo, Maria Eduarda Bonavides Amaral, Simone Mattiello

D. Conduta no atendimento de pacientes e nos tratamentos de TRA

Carlos Roberto Izzo, Georges Fassolas, Joao Antônio Dias Jr, Paulo Homem de Melo Bianchi, Melissa Cavagnoli

A. Os hormônios e a Covid-19

Devido às alterações fisiológicas da gravidez, especificamente no que diz respeito à dinâmica dos hormônios sexuais, e à ausência de estudos envolvendo o papel dos hormônios na biologia da SARS-CoV-2, as gestantes tornam-se um possível modelo para a formulação de hipóteses.

Atualmente, não se pode dizer que as mulheres grávidas têm maior probabilidade de desenvolver Covid-19 ou seu agravamento quando comparadas às mulheres não grávidas. Embora um risco mais alto de doença grave tenha sido demonstrado em outras infecções respiratórias virais durante a gravidez, as informações disponíveis até o momento para o Covid-19 sugerem um risco semelhante ao observado para adultos, independentemente de gravidez (NEJM; NCIRD, 2020).

3.5 Hormônios como agentes antivirais

O redirecionamento de medicamentos tem sido considerado uma estratégia para reduzir o tempo de descoberta de novos tratamentos. Existe um potencial para uso dos moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMS) como drogas anti-coronavírus, que podem ter um valor substancial para o tratamento a curto prazo da Covid-19 aguda, principalmente em protocolos de pesquisa. O desafio agora é estabelecer estratégias específicas, limitando o risco de eventos adversos, em uma corrida contra o tempo (Dyall et al., 2014; Dyall et al., 2017).

Até o momento, sabe-se que os SERMS citrato de toremifeno e citrato de tamoxifeno demonstraram exercer efeito de bloqueio em pelo menos um tipo de coronavírus, sugerindo que os inibidores do receptor de estrogênio podem ter uma atividade antiviral em potencial, apesar de o mecanismo permanecer desconhecido (Dyall et al., 2014; Dyall et al., 2017).

O estudo de Johansen e colaboradores (2013) revelou propriedades anti-Ebola *in vitro* e *in vivo* (modelo de camundongo) para clomifeno e toremifeno, mesmo na ausência de expressão do receptor de estrogênio, sugerindo a existência de uma via de ação distinta da clássica. O tamoxifeno e o raloxifeno também foram testados e associados à forte atividade antiviral *in vitro*. É importante destacar que a atividade anti-Ebola do clomifeno e seus isômeros enclomifeno e zuclomifeno também foi demonstrada em um estudo posterior (Nelson et al, 2016).

O toremifeno é a molécula hormonal com a maior chance de redirecionamento entre os SERMS. Recentemente, foi destacado como um agente eficiente contra o Ebola em dois tipos de combinações de drogas (somado a mefloquina e posaconazol, e a claritromicina e posaconazol), que efetivamente bloquearam a entrada do vírus e inibiram a infecção pelo Ebola (Sun et al. 2017).

Com base nas descobertas acima mencionadas e nas semelhanças genômicas entre o SARS-Cov-2 e outros vírus, grupos científicos não têm medido esforços para testar possíveis medicamentos anti-SARS-Cov-2, incluindo o toremifeno, que deve tem potencial de afetar proteínas importantes associadas à biologia do coronavírus humano (Zhou et al., 2020).

3.6 Aspectos hormonais, imunológicos e pro-trombóticos na hiperestimulação ovariana controlada e COVID-19

Pensa-se que o ovário seja importante local de interação entre os sistemas imunológico e endócrino. Os estrógenos influenciam a imunidade inata e as respostas inflamatórias em todo o organismo. O estradiol (E2) é o estrogênio predominante em termos de atividade e níveis absolutos de circulação e desempenha um papel importante nas respostas de anticorpos e auto-anticorpos. (Li et al. 2013; Zan and Casali 2015)

As células imunes maduras nos órgãos linfóides, os linfócitos como os linfócitos B / T e as células natural killer (NK), os macrófagos derivados da medula óssea, os neutrófilos e as células microgliais intrínsecas do cérebro expressam uma grande variedade de receptores de estrogênio (ER), incluindo os clássicos ER-alfa nuclear e beta, bem como ERs associados à membrana não clássica (mER), sugerindo um controle imunológico e hormonal de ajuste fino. Nos ciclos de hiperestimulação ovariana controlada, o E2 pode estar aumentado mais de 10 vezes, e Habib P et al. 2018, demonstraram que o número total de leucócitos no sangue subiu na dosagem mais elevada de E2 sendo consequente a neutrófilos e monócitos elevados. Eles observaram que o aumento do número de leucócitos era proporcional ao nível de estradiol. Além disso, esses níveis séricos crescentes de 17β-estradiol deslocam a razão M1 / M2 em direção ao fenótipo de macrófago M2 (microglia do tipo M2) e diminuem o número de células T citotóxicas e aumentam o número de células T-helper. Esses efeitos poderiam explicar em parte a capacidade imunomoduladora e anti-inflamatória do E2 no sistema imunológico inato e nas funções protetoras das células relacionadas (Habib et al. 2018).

Além disso, a hiperestimulação ovariana controlada promove altos níveis de fatores de coagulação, como fator de Von Willebrand, fatores VIII e V, fibrinogênio, resistência à proteína C ativada (PCR), atividade reduzida de antitrombina, proteínas C e S. Muitos marcadores de fibrinólise, como o ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo I (PAI-1), diminuem. Todas essas alterações sugerem o possível desenvolvimento de um estado 'protrombótico'.

A incidência de eventos tromboembólicos venosos em mulheres submetidas à fertilização in vitro foi estimada em 0,08-0,11% de todos os ciclos de fertilização in vitro (Andersen et al. 1998; Chan 2009) Esse estado nos sistemas de coagulação e fibrinólise pode estar associado a distúrbios trombofílicos que podem ser herdado. Esse risco de trombose venosa é o mesmo durante a gravidez e pode ser dez vezes o risco em mulheres em idade reprodutiva (Andersen et al. 1998).

Considerando o status protrombótico no COVID-19, Tang et al. analisaram retrospectivamente 183 pacientes com COVID 19 e observaram que os mortos revelaram níveis significativamente mais altos do produto de degradação do dímero D e da fibrina, tempo mais prolongado de protrombina e tempo parcial de tromboplastina ativado em comparação aos sobreviventes na admissão (P <0,05); 71,4% dos mortos e 0,6% sobreviveram aos critérios de coagulação intravascular disseminada durante a internação hospitalar (Tang et al. 2020). Da mesma forma, em uma revisão recente, concluiu-se que níveis elevados de D-Dímero e aumento do tempo de protrombina em pacientes com COVID-19 favorecem a coagulação (Henry et al. 2020) e estão associados a um mau prognóstico.

3.7 Indução da ovulação e COVID-19

A hiperestimulação ovariana controlada com gonadotrofinas para fertilização in vitro está associada a um aumento dos níveis séricos de estradiol que está associado à resposta ovariana. Geralmente, aqueles pacientes com uma resposta aumentada apresentam níveis séricos aumentados de estradiol e, conseqüentemente, um estado protrombótico referido acima (Sennström et al. 2017; Rogolino et al. 2003; Lattová et al. 2019). Protocolos que utilizam estimulação mínima ou letrozole (inibidor da aromatase) demonstraram níveis reduzidos de estradiol e efeito diminuído nos marcadores tromboembólicos (Haas e Casper 2017).

Além disso, elevados níveis de estradiol e gonadotrofina coriônica humana (hCG) induzem altos níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Mourad et al. 2017). Dados recentes também demonstraram que níveis mais elevados de VEGF e um aumento acentuado nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, particularmente IL-6, TNF α e IL-10, foram associados à gravidade da doença por COVID-19. Chen, 2020 (Site; Site) (Huang, 2020). (Site)

Como mostrado acima, as técnicas de Reprodução assistida, especialmente a fertilização in vitro, aumentam o risco de um evento tromboembólico em 10 vezes e a síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS) em 100 vezes em comparação com as gestantes não submetidas a tratamentos de fertilidade, aumentando quase todos os marcadores inflamatórios e tromboembólicos (Sennström et al. 2017). No entanto, a literatura durante esse estado de pandemia é absolutamente ausente em termos de dados sobre estimulação ovariana controlada e COVID, quase todos os serviços de fertilização in vitro estão fechados para novos casos (De Santis et al. 2020).

Considerando esses aspectos e o risco de hiperestimulação ovariana e COVID-19, a individualização da estimulação ovariana controlada deve ser enfatizada para eliminar o risco de OHSS durante a pandemia.

Portanto, devemos recomendar algumas estratégias antes e durante a estimulação ovariana:

- 1 - identificar pacientes de alto risco para OHSS antes de prescrever qualquer hormônio de indução da ovulação (perfil de SOP, idade <30 anos, AMH > 3,4 ng / ml, AFC > 20 folículos) (Nelson 2017);
- 2 - discutir com todos os pacientes a utilidade do letrozol durante a estimulação ovariana para diminuir os níveis séricos de estradiol;
- 3 - use o agonista do GnRH para a maturação folicular final e adote a estratégia de congelar todos.

Referências

Ambali AG, Jones RC. The effects of three reproductive hormones and cortisone on the replication of avian infectious bronchitis virus in vitro. *Rev Roum Virol.* 1990;4:151-6.

Al-Afaleq AI, Jones RC, Homeida AM, Savage CE. In vitro effects of some steroidal hormones on the replication of avian pneumovirus. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2002;49:193-6.

ASRM, American Society for Reproductive Medicine. COVID-19: Suggestions On Managing Patients Who Are Undergoing Infertility Therapy Or Desiring Pregnancy. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/covid-19-suggestions-on-managing-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>. Accessed: 23/04/2020.

BFS, British Fertility Society. An open letter to members of the British Fertility Society and the Association of Reproductive and Clinical Scientists and Persons Responsible for UK Licenced Fertility Services. Available at: <https://www.britishfertilitysociety.org.uk/2020/03/23/open-letter-covid-19/>. Accessed: 23/04/2020.

Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.* 2017;198:4046-53.

Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, Venkataraman T, Holbrook MR, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr, Jahrling PB, Laidlaw M, Johansen LM, Lear-Rooney CM, Glass PJ, Hensley LE, Frieman MB. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4885-93.

Dyall J, Gross R, Kindrachuk J, Johnson RF, Olinger GG Jr, Hensley LE, Frieman MB, Jahrling PB. Middle East Respiratory Syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome: Current Therapeutic Options and Potential Targets for Novel Therapies. *Drugs*. 2017;77(18):1935-66.

ESHRE, European Society for Human Reproduction and Embryology. Assisted reproduction and COVID-19. An updated statement from ESHRE. Available at: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>. Accessed: 23/04/2020.

Johansen LM, Brannan JM, Delos SE, Shoemaker CJ, Stossel A, Lear C, Hoffstrom BG, Dewald LE, Schornberg KL, Scully C, Lehár J, Hensley LE, White JM, Olinger GG. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection. *Sci Transl Med*. 2013;5:190ra79.

Lambalk CB, van Wely M, Kirkegaard K, Williams AC, de Geyter C. Safety first - assisted human reproduction second. *Hum Reprod*. 2020. [Epub ahead of print]

National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html. Accessed: 23/04/2020.

Nelson EA, Barnes AB, Wiehle RD, Fontenot GK, Hoenen T, White JM. Clomiphene and Its Isomers Block Ebola Virus Particle Entry and Infection with Similar Potency: Potential Therapeutic Implications. *Viruses*. 2016 Aug 2;8(8). pii: E206.

Peretz J, Pekosz A, Lane AP, Klein SL. Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310:L415-25.

Sun W, He S, Martínez-Romero C, Kouznetsova J, Tawa G, Xu M, Shinn P, Fisher E, Long Y, Motabar O, Yang S, Sanderson PE, Williamson PR, García-Sastre A, Qiu X, Zheng W. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res*. 2017;137:165-72.

Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov*. 2020;6:1

B. CUIDADO PRÉ-CONCEPCIONAL

Cinara Costa de Gusmão, Fabiana Yumi Nakano, Fernanda Polisseni, Larissa Milani Coutinho, Márcia Cristina França Ferreira, Márcia Mendonça Carneiro, Rose Marie Massaro Melamed

INTRODUÇÃO

Nas últimas semanas, nossas vidas foram completamente mudadas pelo surgimento de um novo coronavírus (SARS-CoV-2). O número de casos de indivíduos infectados tem aumentado exponencialmente, levando a milhares de mortes em todo o mundo, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma pandemia global em 11 de março de 2020.

Em vista da gravidade da infecção pelo COVID-19, diversas sociedades médicas emitiram recomendações sobre cuidados de saúde. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA), Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) e a Sociedade Latino-americana de Reprodução Assistida (REDLARA) recomendaram a suspensão de novos tratamentos de fertilidade e o adiamento de procedimentos não urgentes, além de aconselhar o cancelamento de todas as transferências de embriões, a fresco ou congelados (SBRA & REDLARA, 2020). O adiamento dos tratamentos representa uma oportunidade para orientar os casais sobre como se preparar melhor para uma futura gravidez.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o cuidado pré-concepcional é "o fornecimento de intervenções biomédicas, comportamentais e sociais de saúde para mulheres e casais antes que ocorra a concepção". O principal objetivo é melhorar a saúde dos futuros pais, modificando comportamentos, bem como fatores individuais e ambientais, que podem afetar adversamente a saúde materna e infantil (OMS, 2012). O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) também define a saúde pré-concepcional como "a saúde de mulheres e homens durante seus anos reprodutivos". É claro que, para melhorar a gravidez e os resultados perinatais, ambos os parceiros devem ser avaliados, e mesmo se a mulher não estiver planejando uma gravidez, ela poderá ter benefícios secundários na sua saúde- (CDC, 2020). As evidências publicadas disponíveis corroboram que realizar a promoção da saúde, promovendo o gerenciamento dos fatores de risco médicos e ambientais existentes, incluindo medicamentos, condições crônicas de saúde, deficiências nutricionais, exposições tóxicas e comportamentos sociais é de extrema importância para evitar resultados adversos para mãe e filho. Os cuidados pré-concepcionais promovem melhores resultados maternos, podem ajudar na prevenção de defeitos congênitos e aumentam a conscientização sobre fertilidade entre casais saudáveis.

ASPECTOS NUTRICIONAIS

Estudos observacionais já demonstraram a forte ligação entre as condições gerais de saúde no período pré-concepcional e os resultados para a mãe e para o conceito, com consequências que se estendem ao longo de gerações (Ben-Shlomo Y&, Kuh D, 2002). Além disso, é cada vez maior o reconhecimento da importância da nutrição para a saúde reprodutiva, ainda que fatores alimentares específicos, relacionados à melhora da capacidade reprodutiva, não tenham sido apontados. Há um interesse recente em estudar a relação entre a qualidade da dieta e o tempo até a gestação, sugerindo que uma maior ingestão de frutas, ingestão mínima de "fast food" e bebidas açucaradas e dietas com baixa carga glicêmica possam reduzir o tempo até a gestação (Grieger, 2020).

Acredita-se que a dieta rica em gorduras saturadas, açúcares e carboidratos refinados (conhecida, de forma geral, como dieta ocidental) ativa o sistema imunológico inato e prejudica a resposta imune adaptativa, levando à inflamação crônica e diminuição das defesas contra viroses. Ademais, o alto consumo de gorduras saturadas inibe a função dos linfócitos T e B no sistema imunológico adaptativo, principalmente através do aumento do estresse oxidativo. Desta forma, é recomendado que os indivíduos abstenham-se de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares, e no lugar destes, consumam quantidades maiores de fibras, grãos integrais, gorduras insaturadas e antioxidantes para melhorar a função imunológica e reduzir a susceptibilidade e as possíveis complicações a longo prazo do COVID-19 (Butler & Barrientos, 2020).

Dentro do período crítico que envolve os 2 a 3 meses antes e depois da concepção, quando ocorrem a maturação dos gametas, a fertilização e a formação do embrião, a suplementação de ácido fólico, por exemplo, pode reduzir em até 70% o risco de defeitos do tubo neural no feto (De-Regil et al., 2015). Outro exemplo são as consequências da deficiência materno-fetal de ferro, cuja reposição também se enquadra num modelo de período crítico. Neste caso, a reposição realizada após um determinado momento específico pode falhar em retificar os prejuízos no desenvolvimento das estruturas cerebrais do feto. Assim sendo, o período pré-concepcional deve ser encarado como uma janela de oportunidade para promoção da saúde da criança e, enquanto as pacientes estão aguardando o momento apropriado para conceber, de acordo com a evolução da pandemia de COVID-19, devem ser aconselhadas quanto à suplementação de ácido fólico e reposição de ferro, quando for o caso. A suplementação de vitamina D também deve ser considerada (Mastroiacovo & Leoncini, 2011; Stephenson et al., 2018; Grant et al., 2020).

Existem evidências crescentes da importância de micronutrientes na melhora da fertilidade, mas estudos mais robustos são necessários para fortalecer estas descobertas a fim de que os benefícios dos micronutrientes possam ser extrapolados para os indivíduos que se submeterão a FIV, por exemplo. Já foi demonstrado que, nos homens, os antioxidantes podem reduzir os radicais livres, protegendo o sêmen do dano oxidativo, e melhorando alguns parâmetros, como a motilidade. Entretanto, na mulher, os resultados são inconclusivos (Arhin et al., 2017). Além disso, já foi estabelecido que a complexa integração do sistema imunológico necessita de múltiplos micronutrientes específicos, incluindo vitaminas A, D, C, E, B6 e B12, folato, zinco, ferro, cobre e selênio, que desempenham um papel vital e, frequentemente, sinérgico em todos os estágios da resposta imune. Concentrações ideais são necessárias para garantir o funcionamento adequado das barreiras físicas e imunológicas.

Algumas situações, que levam a um maior consumo de nutrientes (infecções, estresse, poluição), como a vivenciada no momento atual, levam a uma redução das reservas do organismo. Muitos micronutrientes podem se tornar insuficientes e mesmo uma deficiência limítrofe pode prejudicar a resposta imunológica. Apesar dos dados existentes ainda se apresentarem um tanto contraditórios, as evidências disponíveis indicam que a suplementação com múltiplos micronutrientes, com papel de apoio ao sistema imunológico, pode modular a função imune e reduzir o risco de infecções. Os micronutrientes com maior evidência de participação na resposta imune são as vitaminas C e D e o zinco. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos controlados em humanos, que especifiquem doses e combinações de micronutrientes em diferentes populações, para comprovar os benefícios da suplementação no combate às infecções (Gombart et al., 2020).

ESTILO DE VIDA: ATIVIDADE FÍSICA, ETILISMO E TABAGISMO

A presença de fatores de risco modificáveis antes da concepção e durante a gravidez pode ter implicações significativas para as mulheres grávidas e seus bebês (OMS, 2016). Três dos fatores de risco modificáveis mais prevalentes (consumo de álcool, tabagismo e ganho de peso gestacional fora dos limites recomendados - incluindo má nutrição e atividade física [AF] inadequadas) podem afetar negativamente o curso da gravidez e a prole (OMS, 2016; Doherty et al., 2019). Cada um desses fatores de risco modificáveis está associado a um risco aumentado de complicações na gravidez e maus resultados obstétricos, incluindo aborto espontâneo, defeitos congênitos, pequenos ou grandes para a idade gestacional, parto prematuro e necessidade de cuidados intensivos neonatais (Chung et al., 2013; Anderson et al., 2006; Alverson et al., 2011). Além disso, esses fatores de risco podem ter um impacto negativo na infância, como atraso no desenvolvimento e obesidade, podendo ter consequências a longo prazo e aumentar o risco de doenças crônicas na idade adulta (Chung et al., 2013; Alverson et al., 2011; Henderson et al., 2007).

À medida que a pandemia do COVID19 se espalhou, governos de todo o mundo implementaram medidas de distanciamento durante a busca por tratamentos médicos resultando em milhões de pessoas sendo isoladas por longos períodos. O estresse provocado pelo afastamento social pode levar a um aumento de consumo alcoólico indevido, recaída e potencial desenvolvimento de transtorno do uso de álcool em indivíduos em risco (Clay & Parker, 2020). Por este motivo, a realização de campanhas desaconselhando o consumo excessivo de álcool durante o isolamento, com o objetivo de proteger indivíduos vulneráveis, são extremamente relevantes e devem ser levadas em consideração em todos os públicos, principalmente aqueles que planejam engravidar.

Em relação ao tabagismo, uma meta-análise chinesa recente mostrou que o consumo do tabaco aumenta o risco de infecção grave pelo Covid-19 em cerca de 2 vezes (OR = 1,98, IC 95%: 1,29-3,05) (Zhao et al., 2020). Além disso, apesar de Berlin e colaboradores (2020) não terem demonstrado relação significativa sobre a associação da gravidade do COVID-19 com o tabagismo, os autores alertaram que o efeito específico do mesmo na gravidade do COVID-19 não pode ser menosprezado já que certas condições de saúde potencialmente associadas ao consumo crônico do tabaco, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes e doença cardíaca coronariana são mais prevalentes entre os casos graves.

Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade podem prejudicar a fertilidade feminina e reduzir a chance de concepção espontânea e assistida. O controle do peso, incluindo AF regular, é importante na prevenção e tratamento da infertilidade (Harrison et al., 2016). Estudos sugerem que a AF regular moderada influencia positivamente nos resultados da fertilidade e dos tratamentos de Reprodução Assistida (RA), mostrando maiores taxas de sucesso (39% *versus* 16% em mulheres sedentárias) e melhores taxas de nascidos vivos (24,4% *versus* 7,4%) (Palomba et al., 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu recomendações baseadas em evidências indicando que os efeitos benéficos da AF na maioria dos adultos são indiscutíveis e que os benefícios superam os riscos (OMS, 2010). Tanto a Organização Mundial de Saúde quanto o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomendam pelo menos 150 minutos por semana de atividade aeróbica de intensidade moderada (ou seja, equivalente a uma caminhada rápida), mesmo durante a gravidez.

Além da AF regular estar relacionada à perda de peso, ela diminui os sintomas de ansiedade, depressão, melhora o humor, a autoestima e a saúde relacionada à qualidade de vida (QV) (Harrison et al., 2016). Além disso, a AF melhora o diabetes e a hipertensão, fatores de risco para a piora da infecção por COVID19.

Portanto, considerando que o período pré-concepcional parece ser um momento em que as mulheres estão particularmente receptivas a conselhos sobre dieta e estilo de vida (Altfeld et al., 1997), é nossa responsabilidade, neste momento de estresse, garantir que homens e mulheres recebam aconselhamento adequado sobre a adoção de um estilo de vida saudável (parar de fumar, evitar o consumo de álcool e praticar AF regularmente), o que ajudará na superação desta difícil fase de pandemia e melhorará as chances de conseguir uma gravidez mais saudável.

IMUNIZAÇÃO E VACINAÇÃO

Doenças infecciosas durante a gravidez podem ter consequências sérias para mãe e feto, mas felizmente muitas são preveníveis por vacinas. Algumas delas agem prevenindo infecção congênita (Rubéola) e outras prevenindo a transmissão perinatal (Hepatite B) (Coonrod, 2008).

Idealmente, todas as mulheres em idade reprodutiva devem estar com a vacinação em dia, já que quase metade das gravidezes são não planejadas (FEBRASGO, 2019; Sedgh & Houssain, 2014). Como vacinas de componentes vivos não devem ser administradas na gravidez, devido ao risco - embora teórico - de eventos adversos sobre a gestação (FEBRASGO, 2019), a avaliação do estado vacinal no cuidado pré-concepcional é essencial.

Isto é particularmente válido no contexto atual da pandemia de COVID-19. Sociedades dedicadas à Reprodução Humana mundialmente têm desaconselhado a realização de tratamentos de reprodução assistida, devido à falta de informação sobre os riscos no procedimento ou durante a gravidez. No entanto, não há recomendação para se evitar gravidez natural.

O cuidado pré-concepcional deve: 1) recomendar aderência ao programa de imunização da infância (vacinas para tétano, difteria e coqueluche acelular - dTPa; hepatite B; papiloma vírus humano - HPV; sarampo, caxumba e rubéola - MMR; e varicela, entre outras) e administração de doses de complemento, reforço e em situações de risco para adolescentes e mulheres adultas em idade reprodutiva; 2) promover o rastreamento de imunidade para infecções específicas (varicela, rubéola); e 3) prover vacinação antes de gravidez para mulheres que se descobrem não imunes (Coonrod, 2008; Ministério da Saúde, 2020; Farahi & Zolotor, 2013).

As vacinas para Hepatite B e MMR são altamente recomendadas como parte de qualquer programa de atenção pré-concepcional porque há evidência convincente de que são benéficas quando dadas antes da gravidez. Elas são altamente efetivas na prevenção de doença materna e transmissão vertical (e consequente risco para o neonato de hepatite B crônica, doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular primário na idade adulta) e síndrome da rubéola congênita. A vacinação para Hepatite B é recomendada pela Sociedade Brasileira de Imunização (SBIM) e pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), ao longo da vida da mulher (FEBRASGO, 2019). Como a MMR é uma vacina de vírus vivo, as mulheres devem ser aconselhadas a evitar gravidez por um período de 4 a 12 semanas após receberem a vacina (Coonrod, 2008; Griffin et al., 2020; Toth et al., 2019).

Embora nenhum dado específico tenha sido encontrado sobre aplicação pré-concepcional, a vacina para influenza deve ser dada, com base no risco para mulheres que podem engravidar ou estão no início da gestação. Mulheres grávidas com influenza têm risco aumentado de morbidade no segundo e terceiro trimestre, com possibilidade de complicações e internação. A Vacinação tem efetividade de 70a 90% na prevenção de influenza, para os virus visados na preparação. Mulheres que desejam engravidar (ou grávidas) devem ser vacinadas anualmente para reduzir o risco de complicações e para prover proteção passiva ao neonato (Coonrod, 2008; FEBRASGO, 2019).

Vacinas para HPV, varicela e dTPa também são recomendadas, mas com evidência menos convincente de que devem ser parte do cuidado pré-concepcional. Não há evidências inequívocas que suportem a vacinação neste período, mas elas previnem consequências sobre gravidez, feto e recém-nascido (Coonrod, 2008).

obstétricas. Entretanto, controvérsias têm surgido, a respeito do risco aumentado de aborto, relatado por estudos quando a vacinação ocorre no período periconcepcional, principalmente nos 45 dias que antecedem a concepção (FEBRASGO, 2019; Tan et al., 2019).

Provedores de cuidados pré-concepcionais devem rastrear o estado imunológico da mulher para varicela. Mulheres que tiverem tomado uma dose devem receber a segunda dose pelo menos 4 semanas após a primeira. Mulheres sem história prévia de varicela e não vacinadas, devem receber duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas. Mulheres grávidas com varicela apresentam risco elevado de pneumonia pelo vírus e os recém-nascidos podem estar em risco de síndrome da varicela congênita e infecção neonatal. Como esta é uma vacina de vírus vivo, deve-se aconselhar a mulher a evitar gravidez por 4 semanas após a administração das doses (FEBRASGO, 2019; Ministério da Saúde, 2020; Farahi & Zolotor, 2013).

Mulheres entre 9 e 26 anos devem receber 3 doses da vacina para HPV (0, 2 e 6 meses para a vacina te-travalente). Uma justificativa é a redução da necessidade de procedimentos cirúrgicos no colo uterino, diminuindo o risco de complicações.

Mulheres com esquema vacinal contendo os componentes anti-tetânico e anti-diftérico devem receber um reforço a cada 10 anos. Um desses reforços deve ser com dTPa ao invés da dT, em mulheres que não tiverem recebido o componente anti-coqueluche. Uma recrudescência de coqueluche foi notada na última década em adultos, com perda da imunidade adquirida na infância, resultante da retirada exclusiva deste componente nas doses de reforço. Isto levou a um aumento nas mortes perinatais por coqueluche no Brasil em 2011. De 2014 em diante, uma dose da dTPa se tornou obrigatória na gestação, o que resultou em queda desses óbitos nos anos seguintes (FEBRASGO, 2019). Não há evidências de que a dT, extensivamente usada, seja teratogênica, mas os dados são mais limitados para dTPa. Mulheres em idade reprodutiva devem estar com vacinação anti-tetânica em dia, porque a imunidade passiva é provavelmente protetora contra tétano neonatal. A dTPa é recomendada para mulheres que podem engravidar ou imediatamente após o parto para evitar também as complicações da coqueluche na criança recém-nascida. (Coonrod, 2008; FEBRASGO, 2019).

Além destas, o período pré-concepcional pode ser uma janela de oportunidade para atualizar a vacinação da mulher contra hepatite A (que pode ser dada isolada ou conjuntamente com a vacina de Hepatite B), meningite e pneumococos, para mulheres em situações específicas de alto risco.

Infelizmente, não existe, até o momento, vacina para SARS-Cov2. Cientistas no mundo inteiro trabalham continuamente para desenvolver uma vacina que seja eficaz e segura contra a COVID-19. No momento, testes clínicos estão sendo iniciados, mas talvez seja necessário cerca de um ano para que se tenha uma vacina comercialmente disponível.

OBESIDADE

A obesidade é uma condição médica caracterizada pelo excesso de gordura corporal com índice de massa corpórea (IMC) superior a 30 kg/m², que leva a sério prejuízo à saúde (OMS, 2014). Com mais de 500 milhões de pessoas afetadas atualmente em todo o mundo, a obesidade está fortemente associada a outras comorbidades, como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes, distúrbios do sono e doenças inflamatórias crônicas (Finucane et al., 2011). A influência adversa da obesidade na fertilidade feminina e masculina vem sendo bem documentada e tentativas para melhorar os resultados reprodutivos sendo publicadas. Além disso, o sobrepeso ou obesidade aumenta o risco de diabetes, diabetes gestacional e hipertensão, bem como desfechos perinatais adversos (Meldrum, 2017).

O excesso de gordura corporal tem sido associado a desfechos de saúde ruins e os relatos estão aumentando no que diz respeito à ligação desta patologia e os casos mais graves e número de óbitos de COVID-19 (Petrilli et al., 2020; Lighter et al., 2020). Especula-se, ainda, se essas preocupantes estatísticas de mortalidade podem, em parte, ser atribuíveis a níveis mais elevados de obesidade mórbida (CDC, 2020).

A obesidade não foi especificamente relatada nos estudos iniciais de coorte do COVID-19 de Wuhan, China (Wu & McGoogan, 2020), mas dados epidemiológicos regionais dos EUA sugerem que pelo menos 25% dos pacientes que morrem dessa doença têm obesidade, o que é semelhante às taxas relatadas de doenças cardiovasculares no mesmo grupo de alto risco (21%) (LDH, 2020). Os americanos têm IMC maior do que os chineses (a prevalência de obesidade nos EUA foi de 42,4% em 2017-2018), mas os americanos também têm uma alta carga de obesidade classe III, com 9,2% da população com IMC >40 kg/m² (obesidade grave) (CDC, 2020). Alguns estudos sobre o COVID-19 identificaram a obesidade como fator de risco para internação em UTI (Simonnet et al., 2020). A série de casos publicados contendo 5700 pacientes com COVID-19 em Nova York relatou aumento da incidência de comorbidades como hipertensão arterial (3026; 56,6%), obesidade (1737; 41,7%) e diabetes (1808; 33,8%) (Richardson et al., 2020).

Nos pacientes com COVID-19, a obesidade pode contribuir para o risco de diabetes, problemas cardiovasculares e também de trombose (Wang et al., 2020; Guan et al., 2020; Zhou et al., 2020; Shi et al., 2020). Adicionalmente, a obesidade é um risco independente para a síndrome da hipoventilação em pacientes de UTI, portanto, pode contribuir para a insuficiência respiratória (Marik & Chen, 2016). O tecido adiposo em indivíduos com obesidade pode atuar como um reservatório para maior propagação viral, ativação imunológica e amplificação de citocinas, algumas já independentemente associadas ao aumento da mortalidade por COVID-19 (Ryan & Caplice, 2016).

Tratar a obesidade de forma eficaz para alcançar a perda de peso clinicamente significativa ou controlar o ganho de peso continua sendo um desafio. As abordagens terapêuticas incluem modificações no estilo de vida, como dieta e atividade física, para obter redução de peso, assim como múltiplas terapias as quais também podem ser necessárias para obter bons resultados (Meldrum, 2017). Portanto, a avaliação do índice de massa corporal e o aconselhamento de mulheres que estão acima do peso ou obesas sobre alcançar um peso corporal saudável antes de engravidar é obrigatório durante a pandemia COVID-19. Por enquanto, todos os ciclos de ART devem ser e os casos devem ser avaliados individualmente (SBRA & RE-DLARA, 2020).

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

Desde o anúncio do surgimento do novo COVID-19, feito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em janeiro de 2020 (WHO, 2020), populações do mundo inteiro tiveram as suas vidas drasticamente afetadas. A pandemia trouxe consigo uma série de impactos econômicos e sociais que provavelmente durarão mais do que a própria doença (Troyer et al., 2020).

Dados da literatura disponíveis até o momento, mostram que o risco de desenvolvimento de transtornos mentais deverá aumentar durante a pandemia do COVID-19 (Ćosić et al., 2020; Rajkumar, 2020). O medo da doença, da morte e da eventual perda de um ente querido, a instabilidade advinda da crise econômica e o isolamento podem influenciar o desencadeamento de depressão, ansiedade e ideação suicida (Troyer et al., 2020; Calati et al., 2019).

Alguns grupos, considerados mais susceptíveis aos impactos da doença, devem receber atenção especial durante este período crítico, como os idosos e as pessoas com patologias crônicas, transtornos mentais e abuso de substâncias psicoativas (CDC, 2019). Mas não apenas estes necessitarão de um olhar diferenciado. Pacientes com infertilidade, doença considerada um problema de saúde pública mundial (WHO) e intimamente relacionada a altos níveis de estresse, ansiedade e depressão, não devem ter o cuidado negligenciado (Rooney & Domar, 2018).

O impacto de fatores psicológicos na vida dos casais inférteis é assunto que vem sendo amplamente discutido nas últimas décadas. Pacientes inférteis frequentemente lidam com uma sobrecarga emocional ligada ao estigma da doença e às incertezas quanto aos resultados dos tratamentos de reprodução assistida (TRA) (Daniels, 1989; Malina, et al., 2016). Com o advento do COVID-19, muitos pacientes tiveram seus ciclos de FIV cancelados, e outros problemas somaram-se àqueles já existentes. O impacto da crise financeira, inviabilizando a conclusão do tratamento posteriormente, e o desconhecimento acerca dos reais efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 no futuro reprodutivo vieram à tona, deixando muitos pacientes inseguros e desamparados (ASRM, 2020).

Este momento de espera deve ser considerado como uma janela de oportunidade para resgatar os cuidados necessários à obtenção de uma gravidez saudável no futuro. Para tanto, a continuidade do aconselhamento pré-concepcional deve ser garantida aos pacientes que tiveram seus tratamentos adiados. A *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM), recomenda o uso da telemedicina como forma de assegurar a assistência, mantendo-se o distanciamento social necessário (ASRM, 2020). Diversos países regulamentaram o suporte clínico, psicológico e nutricional feito por via remota. O atendimento deve compreender a identificação e aconselhamento de pacientes em risco para o desenvolvimento de transtornos mentais (Coughtrey, 2018); manutenção dos cuidados pré-natais com suplementação vitamínica e atualização do calendário vacinal; orientação dos pacientes inférteis com maior risco para o desenvolvimento de casos graves de COVID-19, como diabéticos e hipertensos, que devem manter o uso das medicações de controle e seguimento da doença de base com o especialista.

O ASRM *Mental Health Professional Group* divulgou algumas orientações para que os pacientes possam lidar melhor com o estresse durante a pandemia do COVID-19. O uso racional das ferramentas digitais para manutenção do contato social com amigos e familiares e o envolvimento em cursos online gratuitos e atividades agradáveis é altamente recomendado. Por outro lado, o excesso de informações provenientes de fontes não confiáveis pode ser prejudicial e, por isso, deve ser evitado. É importante ainda, criar uma rotina diária saudável, mantendo as atividades físicas, horas suficientes de sono e hábitos alimentares equilibrados. O uso de álcool e outras drogas é desaconselhado. Além disso, conflitos conjugais podem se tornar mais frequentes, problema que deve ser enfrentado com empatia e respeito ao outro e a si mesmo (ASRM, 2020; SEF, 2020).

A pandemia causada pelo Covid-19 trará perdas inevitáveis a muitos casais que lutam contra a infertilidade. Diante desta realidade, cabe a nós, profissionais de saúde, garantir a assistência e oferecer o melhor manejo individualizado para cada paciente.

CONCLUSÃO

O fato é que, na atualidade, o cuidado pré-concepcional deve se tornar um elemento chave da medicina reprodutiva, não apenas objetivando melhorar as taxas de implantação e gravidez, ou reduzir o tempo até a gestação, mas também diminuir a morbi-mortalidade perinatal, otimizando os resultados relativos a saúde materna e infantil, inclusive estabelecendo boas condições para sua vida adulta. Um potencial elo científico aqui é a aparente habilidade do ambiente materno (intrauterino) em induzir uma reprogramação transcriptômica do embrião no período pré-implantacional (Símon, 2019).

Sabe-se que uma série de condições sociais, médicas e ambientais podem influenciar a evolução da gravidez e, sem dúvida, as condições relativas à pandemia de COVID-19 estão entre elas. Esse pode representar um período especialmente sensível, já que comportamentos pouco saudáveis no estilo de vida -como tabagismo, dietas pobres em nutrientes e desordens alimentares- são mais propensos a serem desenvolvidos (Butler & Barrientos, 2020).

REFERÊNCIAS

Altfeld S, Handler A, Burton D, Berman L. Wantedness of pregnancy and prenatal health behaviors. *Women Health*.1997;26(4):29–43.

Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e647-53.

American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Covid-19: Questions your patients may have. 2020 Apr. 07. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/announcements/covid-19-questions-your-patients-may-have/> Accessed Apr. 23, 2020

American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Coping during the COVID-19 pandemic. 2020. Available at: https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/covid-19-resources-for-patients/docs/coping-during-the-covid-19-pandemic/?_ga=2.53479144.1144629272.1587581514-1819091206.1587581514 . Accessed Apr. 23, 2020

Anderson JE, Ebrahim S, Floyd L, Atrash H. Prevalence of risk factors for adverse pregnancy outcomes during pregnancy and the preconception period--United States, 2002-2004 [published correction appears in *Matern Child Health J*.2006 Nov;10(6):575. Floyd, Louis [corrected to Floyd, Louise]]. *Matern Child Health J*.2006;10(5 Suppl):S101–S106.

Arhin SK, Zhao Y, Lu XS, Chetry M, Lu, JQ. Effect of micronutrient supplementation on IVF outcomes: a systematic review of the literature. *Reproductive Biomedicine On-line*.2017; 35: 715–22.

Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):285–93.

Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 3. pii: ntaa059. 157

- Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.04>
- Calati R, Ferrari C, Brittner M, Oasi O, Olié E, Carvalho AF, Courtet P. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: A narrative review of the literature. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:653-667.
- CDC-Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - People Who Need Extra Precautions - People Who Are At Higher Risk: CDC; 2020 [cited 2020 06/04/2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extraprecautions/groups-at-higher-risk.html>.
- CDCP, Centers for Disease Control and Prevention. Overweight & obesity. Updated February 27, 2020. <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>. Accessed March 18, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019. Stress and Coping. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fmanaging-stress-anxiety.html . Accessed Apr. 23, 2020
- Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, McCowan LM; SCOPE Consortium. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2013;167(2):149–153.
- Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet Public Health*. 2020 Apr 8. pii: S2468-2667(20)30088-8.
- Coonrod, D. The clinical content of preconception care: immunizations as part of pre-conception care. *AJOG, Supplement*, December 2008. p. S290 -5.
- Ćosić K, Popović S, Šarlija M, Kesedžić I. Impact of Human Disasters and COVID-19 Pandemic on Mental Health: Potential of Digital Psychiatry. *Psychiatr Danub*. 2020 Spring;32(1):25-31.
- Coughtrey AE, Pistrang N. The effectiveness of telephone-delivered psychological therapies for depression and anxiety: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018 Feb;24(2):65-74.
- Daniels KR. Psychosocial factors for couples awaiting in vitro fertilization. *Soc Work Health Care*. 1989;14(2):81-98.
- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptual oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Na*. 2015
- Doherty E, Kingsland M, Wolfenden L, Wiggers J, Dray J, Hollis J, Elliott EJ, Daly JB, Bailey KA, Attia J, Hunter M, Symonds I, Tully B, Tremain D, Hodder RK. Implementation strategies to improve preconception and antenatal care for tobacco smoking, alcohol consumption and weight management: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2019; Nov 23;8(1):285.
- Farahi N, Zolotor A. Recommendations for Preconception Counseling and Care. *Am Fam Physician*, October 15, 2013, 88 (8): 499-506.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Programa vacinal para mulheres. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.2/ Comissão nacional especializada de vacinas). São Paulo. *Rev Atual*, 2019.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377:557–567. 10.1016/S0140-6736(10)62037-5
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020, 12 (1):236
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*.

- Grieger JA. Preconception diet, fertility, and later health in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Apr 18. doi: 10.1097/GCO.0000000000000629
- Griffin L, Ramsay B, Hackett C. Optimizing preconception care in patients on biologics: MMR vaccination status. *Clinical and Experimental Dermatology*, Agu 2019: 1.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine* 2020; (pub-lished online ahead of print).
- Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. *Semin Reprod Med.* 2016 Mar;34(2):e28-37.
- Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2007;114(3):243–252.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* April 9, 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa415. [epub ahead of print.
- LDH, Louisiana Department of Health COVID-19 Updates for 3/31/2020 2020 [cited 2020 06/04/2020].
- Malina A, Błaszczewicz A, Owczarz U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekol Pol.* 2016;87(7):527-31. doi: 10.5603/GP.2016.0038.
- Marik PE, Chen C. The clinical characteristics and hospital and post-hospital survival of patients with the obesity hypoventilation syndrome: analysis of a large cohort. *Obes Sci Pract* 2016;2: 40-47.
- Mastroiacovo P, Leoncini E .More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *Biofactors.* 2011 ;37(4):272-9.
- Meldrum DR. Introduction: Obesity and reproduction. *Fertil Steril.* 2017 Apr;107(4):831-832.
- Ministério da Saúde INSTRUÇÃO NORMATIVA REFERENTE AO CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO 2020.
- Naveed S, Iain BM, McMurray JV. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Downloaded from <http://ahajournals.org> by on April 23, 2020
- Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, La Sala GB. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online* 2014 Jul;29(1):72-9.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y, Tobin K, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv* 2020; 2020.04.08.20057794. doi: 10.1101/2020.04.08.20057794
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020 Apr 10;52:102066.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; and the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Mar-rast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 Apr 22. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar;20(1):41-47.

Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020 Apr 21. doi: 10.1002/oby.22843. (Epub ahead of print).

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.

SBRA e REDLARA. Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida e Red Latino Americana de Reprodução Assistida. Nota conjunta SBRA e REDLARA e COVID. <https://sbra.com.br/noticias/reproducao-assistida-e-covid-19-nota-conjunta-sbra-e-redlara/>

Sedgh G, Hussain R. Reasons for contraceptive non-use among women having unmet need for contraception in developing countries. Stud Fam Plann 2014;45:151–169.8

Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020. 12. Klok FA, Kruip M, van der Meer N, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research 2020; Advance online publication.

Simon, C. Introduction: Preconceptional care: do we have to care? Fertility and Sterility. 2019; 112 (4): 611-12.

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring) 2020.

Sociedad Española de Fertilidad. Recomendaciones psicológicas para pacientes de reproducción asistida (RA) ante la crisis del COVID-19. 2020. Available at: <https://mcusercontent.com/fbf1db3cf76a76d43c634a0e7/files/cbd5f459-a57f-4458-9342-0997e73f0aea/>

RECOMENDACIONES

NES_PSICOLOGICAS_PARA_PACIENTES_DE_REPRODUCCION_ASISTIDA_RA_ANTE_LA_CRISIS_DEL_COVID_19.pdf. Accessed Apr. 24, 2020.

Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, Poston L, Barrett G, Crozier SR, Barker M, Kumaran K, Yajnik CS, Baird J, Mishra GD. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. Lancet. 2018 May 5;391(10132):1830-1841. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8. Epub 2018 Apr 16. Erratum in: Lancet. 2018 May 5;391(10132):1774.

Tan J, Xiong YQ, He Q, Liu YM, Wang W, Chen M, Zou K, Liu XH, Sun X. Peri-conceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and the risk of spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) 19:302 <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2425-1>

Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, Dittrich R, Goeckenjan M, Hancke K, Kliesch S, Köhn FM, Krüssel J, Kuon R, Liebenthron J, Nawroth F, Nordhoff V, Pinggera GM, Rogenhofer N, Rudnik-Schöneborn S, Schuppe HC, Schüring A, Seifert-Klauss V, Strowitzki T, Tüttelmann F, Vomstein K, Wildt L, Wischmann T, Wunder D, Zschocke J. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) – Part 1, Basic Assessment of the Woman. Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1278–1292.

Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain Behav Immun. 2020 Apr 13:S0889-1591(20)30489-X.

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; e201585.

World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO; 2010 Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en>.

World Health Organisation (WHO) Global Health Observatory (GHO). Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/. Accessed 31 July 2014.

World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Luxembourg: World Health Organization; 2016.

World Health Organization (WHO). Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. 2020 March 18. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf>. Accessed Apr. 23, 2020

World Health Organization (WHO). Sexual and reproductive health. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>. Accessed Apr. 23, 2020

Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Apr 15.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; (published online ahead of print).

D. CONDOTA NO ATENDIMENTO E NO TRATAMENTO DE TRA -Retomada nos atendimentos e tratamentos em Reprodução Assistida após o início da pandemia de COVID-19

Em decorrência da pandemia do novo coronavírus, a imensa maioria dos serviços de Reprodução Assistida no Brasil suspenderam em quase toda sua totalidade qualquer tipo de tratamento desde o dia 17 de março de 2020. Todas as condutas foram baseadas em recomendações que tiveram como ponto central a proteção dos pacientes e das equipes de trabalho. Além disso, diversos fatores ligados a reprodução assistida como contaminação de material biológico e transmissão vertical, por exemplo, ainda não apresentavam respaldo científico de segurança.

Apesar de alguns países já estarem retomando suas atividades de maneira progressiva, é bastante provável que ainda tenhamos de conviver com a presença e riscos desse novo vírus por muito tempo. Por isso, se fazem necessárias medidas de proteção que possam minimizar o risco de contágio e que permitam que as clínicas retomem suas atividades gradualmente e com segurança.

É imprescindível neste momento que todos os serviços criem Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para a retomada dos atendimentos (reabertura da clínica /prevenção e controle) em ginecologia, obstetrícia e infertilidade em suas dependências. Neste capítulo, abordaremos as estratégias de retomada nos atendimentos às pacientes. O atendimento e os tratamentos propostos serão norteados por todas as recomendações da ANVISA (NT 12/2020), da SBRA/ REDLARA e de diferentes sociedades internacionais, entre elas ASRM e ESHRE.

CONSIDERANDO que:

novas evidências científicas sobre a COVID-19 estão em constante desenvolvimento, as condutas deverão seguir sendo atualizadas à luz da evolução do conhecimento adquirido sobre a pandemia. Os mesmos devem ser revisados mensalmente ou em períodos menores, se houver necessidade.

segundo a literatura médica, não se identificou até o momento a presença do novo corona vírus nos gametas masculino ou feminino;

até o momento, não há evidências a respeito das repercussões da COVID-19 sobre a gestação inicial; não existem até o momento evidência de transmissão vertical, isto é, da mãe para o feto através da placenta;

a prestação de serviços médicos é considerada essencial;

os serviços de reprodução médica assistida deverão seguir as recomendações governamentais, respeitando as particularidades locais (cidades e estados);

os serviços observem as medidas sanitárias e de distanciamento social (prevenção e controle) para promover a segurança dos pacientes, colaboradores e médicos;

se tenham proposto condutas para mitigar a sobrecarga do sistema de saúde local ;

a infertilidade é um problema de saúde tempo-dependente, portanto o adiamento dos tratamentos de reprodução assistida abrange determinados casos extremamente sensíveis ao tempo e, portanto, inadiáveis, com risco de condenar pessoas a uma infertilidade irreversível, ou seja, esterilidade; e respeito à autonomia do paciente,

Serão descritos a seguir novos protocolos para cuidados (prevenção e controle) na retomada dos atendimentos e tratamentos das clínicas de Reprodução Assistida:

Quanto às consultas médicas:

As **CONSULTAS** ambulatoriais serão oferecidas no modelo de telemedicina sempre que possível;

Nenhum tratamento será finalizado sem que tenha se realizado pelo menos uma visita / consulta presencial;

Nas **CONSULTAS** presenciais (incluindo ultra-sonografias) sugere-se:

Distribuição dos agendamentos das consultas e ultra-sons, respeitando um intervalo maior de tempo entre os atendimentos (A CADA 30 minutos)

Respeito ABSOLUTO aos horários de agendamento para reduzir a exposição da paciente na sala de espera;

solicitação para que as PACIENTES compareçam sozinhas à clínica, sempre que possível;

Quanto aos colaboradores:

alteração das agendas de trabalho para reduzir o compartilhamento de espaços comuns pela equipe;

criação de turnos de atendimentos para reduzir o risco de toda a equipe de colaboradores ser afetada simultaneamente no caso da presença de algum caso suspeito ou positivo.

COLABORADORES GERENCIAIS (recepção, administrativo e a equipe de TI) deverão ser transferidos para um cronograma rotacional visando reduzir o risco de todos serem infectados simultaneamente.

TODO COLABORADOR, assim que entrar nas dependências da clínica deverá ter sua temperatura aferida e deverá usar máscara cirúrgica, durante todo o período de trabalho. Toda equipe será reorientada quanto à necessidade de lavar as mãos com sabonete antisséptico com frequência e/ou utilização de álcool-gel a 70%.

TODO COLABORADOR será treinado nos processos e protocolos para lidar com casos COVID-19, utilizando EPIs adequados, descritos abaixo.

TODO COLABORADOR que apresentar sintomas respiratórios, se acompanhado de febre, deverá se abster do trabalho e procurar assistência médica, só devendo retornar ao trabalho após:
confirmação laboratorial negativa para COVID-19;
ter ultrapassado o prazo de transmissibilidade, conforme orientação médica.

Testagem de colaboradores:

Todos os colaboradores e médicos da clínica devem ter frequentemente sintomas agudos como febre, dispneia, tosse, sintomas gastrointestinais, cansaço e anosmia rastreados por meio de questionário. Além disso, suas temperaturas devem ser medidas na chegada à clínica.

Qualquer médico ou colaborador que se apresentar com sintomas sugestivos de infecção por SARS-Cov2 deve ser, imediatamente, afastado de suas funções e deve ser referenciado para avaliação com médico infectologista, que irá ditar as condutas a serem tomadas com relação a necessidade de testes para SARS-Cov2 e também com relação a necessidade de isolamento

Quanto às reuniões, eventos informativos e visitas de profissionais não essenciais ao funcionamento da clínica:

REUNIÕES devem ser realizadas por via não presencial.

TODAS as VISITAS não essenciais de empresas externas ou colaboradores acadêmicos devem ser evitadas e substituídas por telecomunicações / plataformas online.

TODAS AS VISITAS DE FORNECEDORES serão agendadas em local e horários diferenciados, para que não entrem em contato com os pacientes, assim como tenham contato com o menor número possível de colaboradores.

Eventos informativos ao paciente podem ser realizados via plataformas on-line.

Sugere-se que os **SITES** das clínicas sejam atualizados periodicamente com informações disponíveis sobre o tema COVID-19 e REPRODUÇÃO HUMANA / GESTAÇÃO;

Quanto aos pacientes:

PACIENTES deverão receber informações claras verbais e/ou escritas resumindo as evidências científicas de gravidez e COVID-19, incluindo perguntas frequentes de questões alinhadas com a orientação internacional; Esse informativo deverá estar sob revisão sistemática e disponível on-line e dentro da clínica.

Os PACIENTES precisam ser rastreados por contato telefônico (enfermagem) antes do atendimento presencial. Neste contato será instruído a não comparecer à clínica e adiar o tratamento se:

Presença de FEBRE e/ou algum dos seguintes sintomas respiratórios: tosse e/ou dispnéia;
Contato próximo com um caso confirmado de COVID-19 nos últimos 14 dias.

Ao entrar na clínica todos os pacientes receberão máscaras cirúrgicas descartáveis e serão orientados em como retirá-las e descartá-las ao sair da clínica. Além disso será oferecido álcool gel a 70% para higienização das mãos. Além disso, o descarte das máscaras será feito em sacos de lixo apropriados para descarte de material infectante e colocados nos locais apropriados dentro das clínicas para que possam ser retirados pelas empresas responsáveis.

Ao entrar na clínica, os pacientes serão novamente entrevistados quanto à presença de febre e/ou sintomas respiratórios

Ao entrar na clínica os pacientes terão sua temperatura aferida por termômetro digital, mantendo o distanciamento.

Caso o paciente **não apresente suspeita de COVID-19**, será imediatamente dirigido para atendimento no setor específico (consultas, ultra-sons ou procedimentos);

Caso o paciente possua **suspeita de COVID-19 e seja** identificado na clínica:

A **equipe médica / enfermagem** isolará o paciente em um local designado;

A **equipe médica / enfermagem** deverá usar os seguintes equipamentos de proteção à saúde: capote impermeável, máscaras N-95, proteção ocular (*Face-Shield*) e proteção com luvas;

O **paciente** também recebe máscara facial.

As decisões serão tomadas com base no estágio de assistência médica e tratamento de reprodução assistida.

Se o paciente estiver positivo para COVID-19 antes do início do ciclo de tratamento o mesmo **NÃO SERÁ INICIADO**.

Se o paciente **SE TORNAR** positivo durante a estimulação ovariana: o ciclo de tratamento **SERÁ CANCELADO**

Se o paciente já realizou recuperação de oócitos: os mesmos **SERÃO CRIOPRESERVADOS**;

Se já houve a fertilização dos gametas: os embriões viáveis **SERÃO CRIOPRESERVADOS**.

Este congelamento será realizado em botijão de quarentena, até que os resultados de PCR e sorologias estejam disponíveis:

COVID-19 negativo: amostra vai para botijão convencional.

COVID- 19 positivo: amostra ficará em botijão destinado para casos de COVID-19.

Se o paciente congelou espermatozoides, essa amostra será acondicionada em botijão de quarentena, até que os resultados de PCR e sorologias estejam disponíveis:

COVID-19 negativo: amostra vai para botijão convencional.

COVID-19 positivo: amostra ficará em botijão destinado para casos de COVID.

A transferência embrionária deverá ser postergada neste momento, de acordo com a recomendação das entidades médicas pertinentes.

Após a conclusão da consulta e a explicação de que o tratamento será adiado, o paciente será acompanhado e orientado a utilizar rota alternativa para saída da clínica (diferente daquela utilizada por todos os pacientes e colaboradores) visando promover isolamento social efetivo.

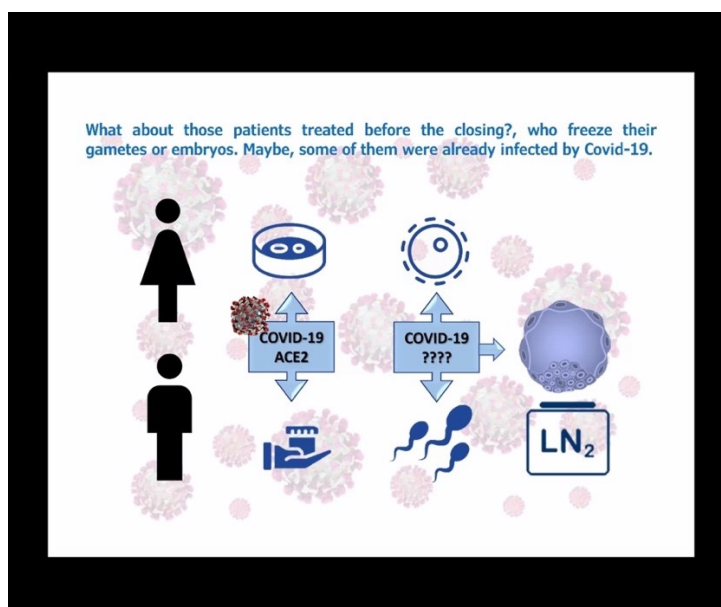
Todas as salas acessadas pelo paciente serão então higienizadas (higienização terminal) utilizando desinfetante à base de álcool a 70% ou de cloro a 5%.

Após a utilização, os dispositivos de proteção descartáveis serão cuidadosamente removidos, dobrados sobre si mesmos. O colaborador então, irá realizar higienização das mãos com álcool gel em cada etapa desta remoção, antes do descarte final em recipiente apropriado para resíduos infectados.

O paciente será orientado a:

Colher PCR e sorologias para COVID-19, e

Procurar orientação médica especializada de sua preferência.



Caso um paciente seja identificado como risco de COVID-19 pela triagem telefônica, além da orientação de não comparecer à clínica, a conduta quanto ao seu tratamento será a mesma da referida no item 7.d.

Pacientes NÃO IMUNES, quando possível aplicar os testes diagnósticos de PCR e sorológicos IgG e IgM, manter medidas preventivas de higiene, uso de máscaras e distanciamento social.

Paciente IMUNES, desenvolvimento de “passaporte biológico”, para início dos tratamentos em reprodução assistida.

Antes de iniciar qualquer tipo de tratamento, deve ser oferecido ao paciente o direito de escolher entre seguir ou postergar o tratamento, e sua escolha deve ser documentada no prontuário médico.

Antes de iniciar qualquer tipo de tratamento o paciente deverá assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) concordando que está ciente com as condutas a serem relacionadas e relação ao novo coronavírus.

Quanto aos protocolos clínicos que nortearão nossos tratamentos:

Critérios de INCLUSÃO para a realização tratamentos de reprodução assistida durante a pandemia e as orientações de restrição de mobilidade:

Pacientes com necessidade de tratamentos gonadotóxicos (oncológicos) com o desejo de preservação da fertilidade;

Pacientes com necessidade de tratamento cirúrgico que determinarão diminuição da reserva ovariana em decorrência da cirurgia.

Pacientes com o diagnóstico de **baixa reserva ovariana**, nas quais a demora para a realização do seu tratamento poderá impactar de maneira grave nas suas chances reprodutivas. São elas:

pacientes com 40 anos ou mais

pacientes com menos de 40 anos, desde que apresentem pelo menos UM dos critérios abaixo:

FSH > 10 (colhido entre o 1º e 5º dias do ciclo menstrual)

HAM < 1,0;

Contagem de folículos antrais (na soma de ambos os ovários) < 7

Casos de FIV com necessidade de diagnóstico pré-implantacional para doenças monogênicas e compatibilidade de HLA (pois existe um outro paciente que necessita com maior celeridade possível da gestação com esse embrião, para doar sangue do cordão umbilical para receber um transplante de medula óssea).

Conduta frente aos diferentes tipos de pacientes atendidos: Para **PACIENTES com indicação dos seguintes TRATAMENTOS:**

*Pacientes com indicação de **relação sexual programada:***

Sim, pelo baixo risco a saúde da paciente que o tratamento oferece (ausência de secreção / coleta de material biológico).

*Pacientes com indicação de **Inseminação intra-uterina***

Sim, pelo baixo risco a saúde da paciente que o tratamento oferece (ausência de secreção, observando-se todos os cuidados com a coleta seminal).

*Pacientes com **indicação de FIV ou criopreservação de oócitos:***

Diminuir ao máximo (sem prejuízo ao tratamento) o número de visitas e otimizar as coletas de exames de sangue.

Quanto estimulação ovariana para FIV ou criopreservação de oócitos, a mitigação do risco da Síndrome de Hiperestímulo Ovariano é ESSENCIAL, pois a infecção por COVID-19 numa paciente com desequilíbrio hipovolêmico e eletrolítico tipicamente associado com esta síndrome, pode levar a complicações pulmonares e renais e/ou tromboembólicas. Conseqüentemente, recomenda-se a estimulação ovariana com os seguintes protocolos:

Uso de antagonista da GnRH em vez de agonistas do GnRH para evitar pico endógeno do LH;

Individualização das doses de gonadotrofinas;

trigger com agonista do GnRH

freeze-all policy (congelamento obrigatório de embriões e/ou oócitos), são a primeira escolha nesse período de pandemia para as mulheres que iniciarem seus processos de fertilização *in vitro*.

Transferência embrionária (embriões frescos e congelados)

Não recomendada neste momento da pandemia de acordo com a NT 12/2020 - ANVISA, SBRA/ REDLARA. Deverá ser postergada.

Quanto às dependências da clínica

Sugere-se que sejam impressos informativos e alertas visuais como cartazes, placas e/ou pôsteres nas dependências da clínica para fornecer aos pacientes e acompanhantes as instruções sobre:

forma correta para higienização das mãos,

higiene respiratória e etiqueta da tosse;

orientações sobre distanciamento social;

Utilização de máscaras cirúrgicas pelos pacientes, médicos e colaboradores;

Higienização recorrente pelos médicos e colaboradores das mãos, antes e após o contato o paciente;

Utilização de luvas durante os controles ultra-sonográficos de ovulação e/ou ultrassom obstétrico pelos médicos e colaboradores;

Disponibilizar lenços descartáveis para higiene nasal na sala de espera, e consultórios médicos e para colaboradores;

Disponibilizar lixeiras com acionamento por pedal para o descarte de lenços de papel;

Disponibilizar dispensadores com preparações alcoólicas sob as formas gel ou solução a 70%;

Ambientes serão mantidos ventilados;

Restringir o uso de itens compartilhados por pacientes como canetas, pranchetas e *tablets*;

Limpeza e desinfecção frequente de equipamentos e superfícies do consultório e de outros ambientes utilizados rotineiramente na assistência ao paciente, assim como na sala de espera.

Serão disponibilizados equipamentos de proteção individual (EPI) para todos os colaboradores; Estes serão treinados para o uso correto;

Quanto ao laboratório de andrologia e de embriologia e criopreservação

TRATAMENTOS COM GAMETAS HOMÓLOGOS:

não há restrições regulatórias específicas, exceto para pacientes com sintomas em andamento sugestivos de COVID-19, CONFORME DESCRITO ACIMA.

TRATAMENTOS COM DOAÇÃO DE ÓVULOS OU ESPERMATOZÓIDES:

Candidatos à doação que sejam procedentes ou tenham retornado de qualquer país deverão ser considerados inaptos por 30 (trinta) dias após o retorno;

Candidatos à doação que foram infectados pelos vírus SARS, MERS e/ou COVID-19, após diagnóstico clínico e/ou laboratorial, deverão ser considerados inaptos por um período de 90 (noventa) dias após a completa recuperação;

Candidatos à doação que tiveram contato, nos últimos 30 (trinta) dias, com pessoas que apresentaram diagnóstico clínico e/ou laboratorial de infecções pelos vírus SARS, MERS e/ou COVID-19, bem como aqueles que tiveram contato próximo com casos suspeitos em avaliação, deverão ser considerados inaptos pelo período de 30 (trinta) dias após o último contato com essas pessoas;

Amostras seminais de doadores importadas só poderão ser utilizadas se congeladas antes de 31/01/2020.

Manejo de óvulos, espermatozoides e embriões dentro do LABORATÓRIO DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Manipulação de gametas (óvulos e espermatozoides)

Utilização de EPIs.(Maior nível de proteção no interior do laboratório)

Avental cirúrgico de manga longa impermeável descartável sobreposto a roupa privativa;
Óculos de proteção quando houver risco de contaminação dos olhos por gotas;
Touca;
Máscara cirúrgica descartável;
Luvas

Higienização das mãos.

A higiene adequada das mãos com sabão antisséptico deverá ser realizada em três momentos:

Antes da colocação do EPI.

Após a colocação do EPI (exceto luvas) e imediatamente antes do início do procedimento.

Após o término do procedimento e retirada das luvas.

Cuidados extras com os procedimentos:

Coleta de óvulos

Realizar dupla lavagem dos óvulos na placa de checagem do líquido folicular (placa duplo poço com divisória, 2,5ml de meio de cultura em cada divisória). Deve-se lavar os óvulos na 1ª separação, depois na 2ª separação e em seguida colocar os óvulos no poço central.

Desprezar pipeta *pasteur* de vidro utilizada na checagem do líquido folicular.

Utilizando nova pipeta *pasteur* de vidro, realizar dupla lavagem dos óvulos na placa de pré-incubação (placa duplo poço com divisória, 2,5ml de meio de cultura em cada divisória). Deve-se lavar os óvulos na 1ª separação, depois na 2ª separação e em seguida colocar os óvulos no poço central.

Limpar bancada e bloco aquecedor com álcool 70% após o procedimento de aspiração.

Solicitar intervalo de 1 hora de agendamento para cada procedimento. Assim tem-se tempo hábil para limpeza e evaporação do álcool 70% antes de outra manipulação e estabilização da temperatura do bloco aquecedor.

Denudação

Realizar dupla lavagem dos óvulos na placa de denudação (placa duplo poço com divisória, 2,5ml de meio de cultura em cada divisória). Deve-se lavar os óvulos na 1ª separação, depois na 2ª separação e em seguida colocar os óvulos no poço central para finalizar a denudação.

ICSI

Após procedimento de ICSI, lavar cada óvulo na placa de lavagem pré-cultivo (placa 35x10 com 8 gotas de 30uL de meio de cultura coberta com 4mL de óleo) antes de guarda-los na placa de cultivo.

Processamento seminal

Realizar dupla lavagem de sêmen (gradiente e swim-up)

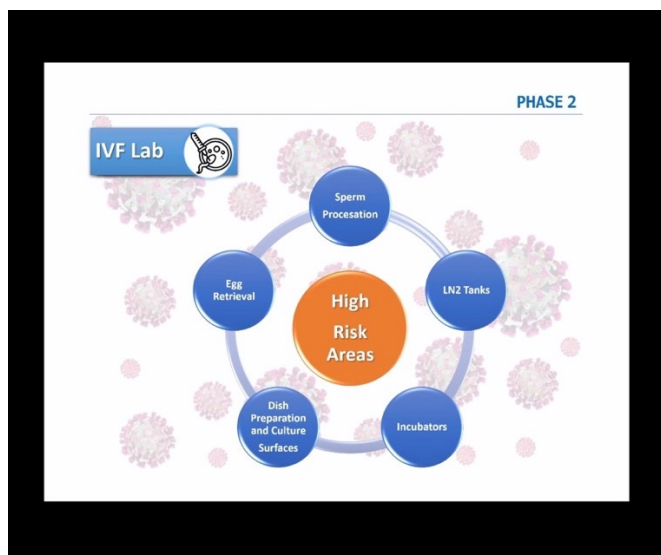
Limpar fluxo, bloco aquecedor e centrífuga com álcool 70% após cada processamento seminal.

Controle e agendamento rigoroso para os pedidos de meio de cultura e materiais de consumo no laboratório de gametas e andrologia;

Agenda de limpeza, desinfecção e controle de todos os equipamentos no laboratório de manipulação de gametas e andrologia;

Ajustar o número de embriologistas, além do número de procedimentos agendados,

Separação de tanques (s) de Nitrogênio líquido de quarentena para o período da pandemia/ pós-pandemia Da COVID-19



Quanto aos procedimentos realizados sob sedação

Todo anestesista que chegar à clínica deverá estar utilizando máscara facial, não sendo retirada durante toda a sua permanência nas dependências da mesma;

Na entrada ao centro cirúrgico deverá realizar higienização das mãos com sabão antisséptico e/ ou álcool em gel 70%;

Após punção venosa as mãos novamente serão higienizadas com álcool em gel 70%;

Todo o procedimento anestésico é realizado com máscara facial e óculos de proteção;

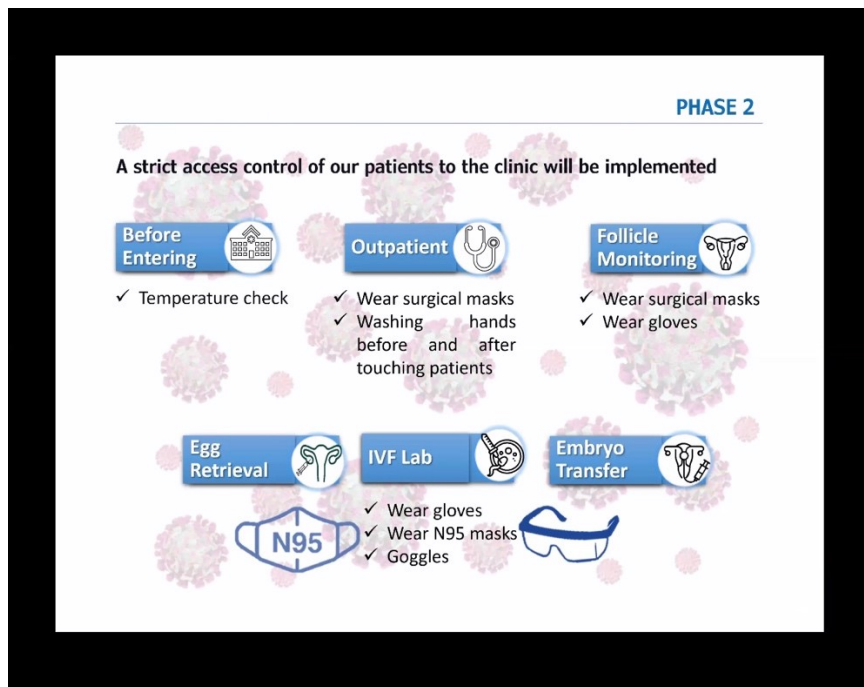
Utilização de avental cirúrgico de manga longa impermeável descartável sobreposto a roupa privativa;

Utilização de máscara N95 (sempre que disponível) e óculos de proteção durante os procedimentos no centro cirúrgico pelo médico assistente;

Após o término do procedimento anestésico a mão novamente é descontaminada com álcool em gel 70%;

Diferença de 60 minutos entre os procedimentos para limpeza e desinfecção da sala cirúrgica, aparelho de ultra-som, sala para coleta seminal (se for o caso) e do apartamento para recuperação pós- anestésica.

Todos os equipamentos anestésicos que entrarem em contato com o paciente, cardioscópio, PANI, oxímetro de pulso e máscara facial, serão submetidos à limpeza e desinfecção com álcool 70%.



REFERÊNCIAS

NT ANVISA N12/2020

Nota Conjunta com Atualização de posicionamento sobre COVID-19 e os tratamentos de Reprodução Assistida. SBRA/RedLara, 14.04.2020

Souza, MCB. Nakagawa, H. Taiston, PF. Cordts, EM. Antunes, RA. Management of ART and COVID-19: Infertility in times of pandemic. What now?. JBRA, 2020.

Recomendaciones da seção de esterilidade e infertilidade da SEGO (Sociedade Espanhola de Ginecologia e Obstetricia) para reativação assistencial dos centros de Reprodução Assistida. SEGO, 16.04.2020

Verbeek, JH. Rajamaki, B. Ijaz, S. Sauni, R. Toomey, E. Blackwood, B. Tikka, C. Ruotsalainen, JH. Kilinc Balci, FS. Personal protective equipment for preventing highly infectious disease due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff (Review). Cochrane Library

- ESHRE guidance on recommencing ART treatments. ESHRE, 23.04.2020.

6. Laboratório de TRA e Covid-19

Alessandra Viviane Evangelista Demôro, Beatrice Nuto Nóbrega, Bernardo R.Lamounier de Moura, Caio Parente Barbosa, Claudia Gomes Padilla, Catherine Kuhn Jacobs, Daniela Braga, Edson Borges Junior, Edson Guimarães Lo Turco, Eduardo Sertã, Emerson Barchi Cordts, Gabriela Prella Ledur, George Queiroz Vaz, Igor Faria Dutra, Ivan Sereno Montenegro, Jhenifer Kliemchen Rodrigues, João Paulo Bilibio, Joyce Barreto da Silva, Juliano Brum Scheffer, Lisiane Knob da Costa, Luiz Felipe Bittencourt, Luiz Mauro Gomes, Marcello Pereira Valle, Maria Augusta Tamm, Maria José Bahia, Mariana Alves Parente Barbosa, Maurício Barbour Chehin, Mônica Oliveira Jorge, Rafaela Batisti Nery, Raquel Cossiello, Ricardo Azambuja, Rita Figueira, Rivia Mara Lamaita, Roberto de Azevedo Antunes, Sarah Nacheff, Tatiana Rabello Panaino, Thais Sanches Domingues Cury

A. Conduta nos tratamentos

Edson Borges, Daniela Braga, Juliano Brum Scheffer, Lisiane Knob da Costa,
Monica Oliveira Jorge

B. Novos ciclos

Igor Faria Dutra, Beatrice Nuto Nóbrega, Marcello Pereira Valle, Rafaela Batisti Nery

C. Ciclos congelados

Eduardo Sertã, Joyce Barreto da Silva, Maria Augusta Tamm, Maria José Bahia, Tatiana Rabello Panaino

D. Emergências (SHO, Sangramento etc)

Alessandra Evangelista, George Vaz, Luiz Felipe Bittencourt, Maria Augusta Tamm,
Rivia Mara Lamaita,

E. Premências: Oncofertilidade, idade, etc.

Caio Parente Barbosa, Claudia Gomes Padilla, Jhenifer Kliemchen Rodrigues,
Maurício Barbour Chehin, Thais Sanches Domingues Cury

F. Laboratório e Covid-19; Segurança no laboratório o que muda?

Bernardo Lamounier de Moura, Gabriela Prella Ledur , Ricardo Azambuja,
Luiz Mauro Gomes, Rita Figueira

G. Cuidados na clínica: equipe x pacientes

Edson Guimarães Lo Turco, Ivan Sereno Montenegro, João Paulo Bilibio,
Raquel Cossiello, Sarah Nacheff

Conduta no tratamento

O tratamento de infertilidade é um serviço de saúde essencial e, deve ser tratado como tal. No entanto, minimizar a disseminação do COVID-19 e preservar os recursos locais de assistência médica é essencial. Algumas recomendações estão disponíveis para evitar complicações, tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes.

Devido à rápida transmissibilidade do vírus, alta virulência e viabilidade em superfícies, todos os centros de fertilização in vitro devem seguir as diretrizes do Ministério da Saúde para a prevenção do COVID-19 e da principal sociedade de reprodução humana do Brasil (SBRA). Recentemente, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) também publicaram recomendações sobre os tratamentos de reprodução assistida que podem ser úteis.

Neste item, quando e como fornecer tratamento de reprodução assistida, serão discutidos. Tal questão deve ser ponderada considerando a natureza da infertilidade. As consequências do tempo no prognóstico dos tratamentos, como preservação não-eletiva da fertilidade, idade avançada e reserva ovariana diminuída, devem ser consideradas. A proteção contra a síndrome da hiperestimulação ovariana (SHO) é obrigatória, especialmente em pacientes que estão na fase de estimulação de seu tratamento, mas ainda não receberam o estímulo para maturação ovariana final.

Os pacientes devem ser informados de forma abrangente, para compreender os riscos relacionados à COVID-19 e como reduzir a chance de contaminação.

Preservação não-eletiva da fertilidade

É apropriado manter tratamentos sensíveis ao tempo, como armazenamento de ovócitos ou embriões para pacientes com câncer, com terapia gonadotóxica iminente ou cirurgia reprodutiva extirpativa. A continuação do tratamento deve considerar a condição do paciente. O paciente não deve apresentar sintomas de infecção por SARS-CoV-2 e deve-se ter em mente que esses pacientes podem ser imunocomprometidos, e a decisão deve envolver o paciente, o oncologista e o especialista em fertilidade.

Idade avançada e baixa reserva ovariana

Embora as evidências até o momento sejam de que o risco da COVI-19 para mulheres grávidas seja provavelmente o mesmo do que para não grávidas (Yu et al, 2020), e não há evidências de transmissão vertical do SARS-CoV-2 (Fan et al, 2020 ; Schwartz, 2020) , a recomendação é que a preservação eletiva da fertilidade seja evitada.

No entanto, o impacto da variável “tempo” é crítico para pacientes em idade avançada e para mulheres com reserva ovariana reduzida, cujas chances diminuem acentuadamente ao longo do tempo. Neste caso, adiar ainda mais a estimulação ovariana e a recuperação dos ovócitos por um período indefinido de tempo, certamente afetará a chance de se obter um nascimento vivo. Este fato não pode ser ignorado.

Portanto, algumas sociedades (Vaiarelli et al., 2020) adotaram uma abordagem menos restritiva na qual os programas de fertilização in vitro para casais que ainda não iniciaram a estimulação ovariana devem ser suspensos, a menos que o tratamento seja urgente, quer seja por um câncer ou idade materna avançada.

Nesse cenário, a identificação cuidadosa das mulheres inférteis que se enquadram nessas condições é de suma importância e a decisão de quem, quando e como tratar deve ser de responsabilidade do especialista em fertilidade e do paciente.

Proteção contra a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO)

Para minimizar ao máximo o risco da SHO, os seguintes protocolos de estimulação são sugeridos:

- 1- Baixas doses de gonadotrofinas;
- 2- Bloqueio hipofisário com antagonistas do GnRH;
- 3- Protocolos com agonista de GnRH para maturação ovocitária final ou utilizando-se dose reduzida de hCG;
- 4- Cancelamento da transferência de embriões e congelamento dos ovócitos ou embriões.

Para todos os ciclos de reprodução assistida, os pacientes devem assinar termo de consentimento livre e esclarecido, declarando a ausência de sintomas da COVID-19, não ter tido contato com pessoas sintomáticas ou com COVID-19 positivo, e estar cientes de todas as informações sobre saúde feminina, gravidez e recém-nascidos e a infecção por SARS-CoV-2.

- 1- Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? Clin Infect Dis. 2020.
- 2- Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020.
- 3- Vaiarelli A, Bulletti C, Cimadomo D, Borini A, Alviggi C, Ajossa S, Anserini P, Gennarelli G, Gsuido M, Levi-Setti P, Palagiano, Palermo R, Savasi V, Pellicer A, Rienzi L, Ubaldi FA. COVID-19 and ART: the view of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine. RBMOnline. In press, 2020.
- 4- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020.

B) NOVOS CICLOS

A decisão médica de iniciar um novo ciclo, durante o curso desta pandemia, deve ser pautado em critérios técnicos, respeitando as recomendações governamentais, dos órgãos de saúde, como o Ministério da Saúde (MS) e a Organização Mundial da Saúde e as recomendações das sociedades médicas de reprodução assistida, nacional (SBRA) e internacionais (ASRM e ESHRE).

Atualmente, não foi completamente elucidado o acometimento do COVID-19 no aparelho reprodutor feminino e masculino. Assim como a investigação a respeito da possibilidade de transmissão vertical. Mais estudos científicos são necessários para segurança dessas informações (James Segars, et al., 2020).

Considerando o risco de transmissão viral entre pacientes e a equipe dos serviços médicos, as legislações locais de restrição de circulação e procedimentos médicos eletivos, e o reconhecimento de responsabilidade social como instituições que prezam pela saúde, diversas clínicas suspenderam temporariamente os tratamentos de reprodução assistida (ASRM, 2020).

Todavia, sabe-se que a reserva ovariana e os resultados de tratamento de reprodução assistida podem ser impactados significativamente com o avançar da idade da mulher. O impacto da pandemia de COVID-19 em vidas humanas, gastos econômicos em saúde e psicológicos em todas as famílias é inestimável em todo o mundo. Dessa forma, é importantíssimo que cada unidade saiba identificar a situação local em relação a vigilância epidemiológica para retorno às atividades com segurança para população, pacientes e equipe interna (ASRM, 2020).

Os pacientes candidatos a novos ciclos devem ser esclarecidos sobre a COVID-19, as formas de transmissão, os sintomas, os grupos de risco para sintomas graves e o estado do sistema de saúde de sua localidade. Além disso, devem ser informados que visitas à clínica e saída do isolamento social podem expô-los a um maior risco de transmissão. Dessa forma, pacientes em grupo de risco não devem iniciar tratamento neste momento, e sugere-se não iniciar novos ciclos em cidades no qual o sistema de saúde encontre-se em colapso.

O MS traz como grupos de risco para o desenvolvimento de formas graves da COVID-19 as situações clínicas listadas na Tabela 1. Como gestantes de alto risco encontram-se neste grupo, deve-se considerar evitar a gestação por reprodução assistida em pacientes com diabetes, hipertensão arterial, pneumopatias, nefropatias ou hepatopatias ou em uso de medicações imunossupressoras (MS, 2020b).

Tabela 1 - Condições clínicas de risco para desenvolvimento de complicações por COVID-19 (grupos de risco):
• Pessoas com 60 anos ou mais
• Cardiopatas graves ou descompensados (insuficiência cardíaca, infartados, revascularizados, portadores de arritmias, hipertensão arterial sistêmica descompensada);
• Pneumopatas graves ou descompensados (dependentes de oxigênio, portadores de asma moderada/grave, DPOC);
• Imunodeprimidos*;
• Doentes renais crônicos em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
• Diabéticos, conforme juízo clínico;
• Gestantes de alto risco.

Adaptado de MS, 2020b.

Informações relevantes sobre a infecção pelo novo coronavírus devem constar em um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) específico para tratamentos eletivos em situação de pandemia, e o paciente deve assinar este termo antes do início do tratamento. Os pacientes devem estar cientes de que, caso haja sintomas típicos e/ou confirmação laboratorial da doença, o tratamento poderá ser cancelado e adiado, durante qualquer fase do ciclo de reprodução assistida, como detalharemos a seguir. O casal também pode optar pelo adiamento do ciclo a qualquer momento (ASRM, 2020 e ESHRE, 2020).

Os pacientes que vão iniciar novos ciclos devem ser submetidos a triagem à distância para sintomas de síndrome gripal ou histórico de contato (Tabela 2) 15 dias antes do início do tratamento e imediatamente antes do início do tratamento, com avaliação clínica (anamnese e exame físico) na consulta presencial. Além disso, uma nova triagem deve ser refeita antes de cada nova visita presencial (incluindo exame de ultrassonografia), por e-mail ou telefone, a fim de evitar visitas desnecessárias para pacientes com sintomas ou de organizar um fluxo distinto caso a visita seja indispensável (ESHRE, 2020).

Tabela 2 – Questionário para triagem de pacientes candidatos à tratamento de reprodução assistida
Você esteve doente nas últimas 2 semanas?
Você apresentou febre (acima de 37,5°C)?
Você está tossindo?
Você sente dor na garganta?
Você perdeu seu olfato ou paladar?
Você esteve em contato próximo com alguém que apresente esses sintomas?
Você viajou para alguma área de alto risco para COVID-19?
Você trabalha em hospital, asilo ou algum serviço de saúde?
Você esteve em contato com alguém diagnosticado com COVID-19?
Você já foi diagnosticado com COVID-19?
Você já foi diagnosticado com COVID-19?
Você mora com alguém que foi diagnosticado com COVID-19 ou que apresente sintomas (febre, tosse, perda de olfato)?
Se você foi diagnosticado com COVID-19 e se recuperou, existe evidência da eliminação do vírus?
Você apresenta comorbidades como diabetes, doença respiratória, hipertensão ou cardiopatia, doença renal?

Adaptado de ESHRE, 2020.

Os pacientes devem ser orientados a utilizar máscara durante todo momento, conforme orientação do MS. Além disso, devem manter o isolamento social e evitar contato físico humano desnecessário. Os profissionais da clínica também devem seguir as regras de uso de máscara em ambientes públicos e de isolamento social, conforme orientação do MS e governos estaduais e municipais. Caso o paciente não esteja de máscara, a clínica deve fornecer à entrada do paciente no estabelecimento de saúde (MS, 2020b).

Após a triagem inicial, caso a paciente e o parceiro não apresentem sintomas de síndrome gripal (Tabela 3), ou apresentem exame recente negativo para SARS-Cov-2 (IgG e IgM negativos ou IgG positivo e IgM negativo), o ciclo de reprodução assistida poderá ser iniciado. Caso os pacientes apresentem sintomas, devem ser realizados testes diagnósticos conforme capítulo 3. Os pacientes com IgM positivos (com ou sem IgG) não devem iniciar tratamento até que sejam testados com PCR-RT. Pacientes com PCR-RT positivo ou que já foram diagnosticados com COVID-19 devem ter atestados de fim da doença (com PCR-RT negativo) para serem considerados elegíveis ao tratamento (MS, 2020a e ESHRE, 2020).

Tabela 3 – Definição de caso suspeito de síndrome gripal
Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por:
• Sensação febril ou febre, mesmo que relatada, acompanhada de:
• Tosse OU dor de garganta OU coriza OU dificuldade respiratória

Adaptado de MS, 2020.

A estimulação ovariana e o planejamento do tratamento devem ser individualizados e frequentemente revistos. Devem-se evitar a todo custo possíveis complicações do tratamento, entre elas, a Síndrome de Hiperestímulo Ovariano (SHO). Por esse motivo, deve-se preferir por ciclos com bloqueio hipofisário com antagonista do GnRH, especialmente em pacientes com expectativa de resposta normal ou alta à estimulação ovariana, a fim de possibilitar o disparo da maturação final oocitária com agonista do GnRH. Essa conduta é capaz de reduzir de forma significativa o risco de SHO, sem impacto no número de óvulos coletados e taxas de gravidez em curso ou de nascido vivo. Pelo mesmo motivo, pacientes com expectativa de alta resposta ovariana não devem usar doses altas de gonadotrofinas. A política de congelamento total (“freeze all”) também deve ser utilizada com o mesmo objetivo (ESHRE, 2019, Lambalk et al., 2017 e Shin et al., 2018).

Em 16 de abril de 2020 foi sancionada lei que autoriza uso da Telemedicina no Brasil enquanto durar a crise ocasionada pela SARS-Cov-2. Dessa forma, sempre que possível, deve-se lançar mão do atendimento remoto para realizar todo o planejamento prévio de ciclo e esclarecer dúvidas do casal, a fim de reduzir exposição do paciente e dos profissionais de saúde. Cada consulta presencial deve ser otimizada, para evitar visitas desnecessária à clínica, à farmácias ou à laboratórios de análises. Deve-se solicitar exames laboratoriais apenas quando necessário, de preferência com antecedência para que a paciente possa se programar para a coleta ou agendar coleta domiciliar.

No agendamento dos exames de ultrassonografia para monitorização do ciclo, deve-se aumentar o intervalo entre os exames de forma a permitir limpeza da sala de forma adequada, paramentação do médico ultrassonografista e reduzir aglomeração na sala de espera. Caso o andamento do ciclo de estimulação se encontre dentro do previsto, pode se tentar reduzir o número de exames de ultrassonografia. A clínica deve solicitar que as pacientes evitem acompanhantes durante os exames de rotina.

Mesmo após o início da estimulação ovariana, o ciclo de reprodução assistida estimulação ovariana poderá ser suspenso a qualquer momento. No aparecimento de sintomas de síndrome gripal durante o estímulo, deve ser realizado teste específico para COVID-19. No caso de aparecimento de sintomas típicos ou teste positivo na paciente ou parceiro(a), o tratamento deve ser interrompido (ESHRE, 2020).

É importante ressaltar que o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) é obrigatório para todos os funcionários do serviço de saúde, tendo cada atividade específica sua lista de equipamentos necessários de acordo com o grau de exposição e tipo de precaução. E a limpeza da sala e do equipamento de ultrassonografia devem estar de acordo com o preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Tabela 4). Qualquer funcionário da clínica que apresentar sintomas deve ser imediatamente afastado de sua atividade (ANVISA, 2020, SGORJ, 2020 e ESHRE, 2020).

Tabela 4. Recomendações de EPI para assistência de casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo SARS-Cov-2	
PROFISSIONAIS DE SAÚDE (que prestem assistência a menos de 1 metro dos pacientes suspeitos ou confirmados) – Incluindo ultrassonografia	<ul style="list-style-type: none"> - higiene das mãos com água e sabonete líquido OU preparação alcoólica a 70% - óculos de proteção ou protetor facial (face shield); - máscara cirúrgica; - avental; - luvas de procedimento; - gorro e máscara N95/PPF2 (para procedimentos que geram aerossóis).
PROFISSIONAIS DE APOIO (que prestem assistência a menos de 1 metro dos pacientes suspeitos ou confirmados)	<ul style="list-style-type: none"> - higiene das mãos frequente com água e sabonete líquido OU preparação alcoólica a 70%; - óculos de proteção ou protetor facial; - máscara cirúrgica; - avental; - luvas de procedimentos ; - gorro (para procedimentos que geram aerossóis).
PROFISSIONAIS DE APOIO: RECEPÇÃO E SEGURANÇAS (que precisem entrar em contato, a menos de 1 metro, dos pacientes suspeitos ou confirmados)	<ul style="list-style-type: none"> - higiene das mãos frequente com água e sabonete líquido OU preparação alcoólica a 70%; - Máscara cirúrgica (usar durante o turno de trabalho, trocar a máscara se estiver úmida ou suja).
PROFISSIONAIS DE APOIO: HIGIENE E LIMPEZA AMBIENTAL (quando realizar a limpeza do quarto/área de isolamento)	<ul style="list-style-type: none"> - higiene das mãos frequente com água e sabonete líquido OU preparação alcoólica a 70%; - óculos de proteção ou protetor facial; - máscara cirúrgica; - avental; - gorro (para procedimentos que geram aerossóis); - luvas de borracha com cano longo; - botas impermeáveis de cano longo.

Adaptado de ANVISA, 2020.

Se o casal permanece sem sintomas durante todo o tratamento, com baixo risco de exposição, deve-se proceder a coleta oocitária conforme rotina da clínica. Caso a paciente ou parceiro(a) apresente sintomas, teste diagnóstico deve ser imediatamente realizado e deve ser conversado com o casal sobre cancelamento da punção oocitária e adiamento do tratamento. Caso o resultado do teste seja positivo antes de deflagrar o amadurecimento oocitário final (gatilho), o tratamento deve ser cancelado e adiado, o caso deve ser notificado e encaminhado para acompanhamento médico especializado e a paciente e

Vale ressaltar que a decisão para início de novos ciclos, deve ser pautada no juízo do médico assistente e de forma compartilhada com o paciente, evitando-se transferências embrionárias neste momento. Para a tomada desta decisão, algumas considerações devem ser feitas:

O impacto do atraso do tratamento no bem-estar mental e emocional dos pacientes.

Pacientes com diagnóstico de insuficiência ovariana prematura, reserva ovariana comprometida ou idade avançada, onde há possivelmente impacto no potencial reprodutivo desta mulher, caso haja o adiamento do tratamento.

Pacientes oncológicos (ASRM, 2020).

Um retorno seguro, consciente, planejado e com cuidado médico individualizado, permitirá a promoção à saúde reprodutiva com equidade, tentando reduzir ao máximo os riscos relativos a transmissão do COVID-19 neste momento a todos pacientes que iniciam novos ciclos de tratamento.

Referências

ANVISA [site na internet]. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). 2020. [31 de março de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>

ASRM [site na internet]. Patient Management and Clinical recommendations during the coronavirus (COVID-19) pandemic. From ASRM American Society for Reproductive Medicine; 2020. [March 2020]. Disponível em: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>

ESHRE. [site na internet]. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI - Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. From ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group; 2019. [October 2019]. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>

ESHRE. [site na internet]. Guidance on recommencing ART treatments. From ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group; 2020. [March 2020]. Disponível em: <https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/COVID19/ESHRE-Guidance-on-Recommencing-ART-treatments.pdf>

James Segars, MD , Quinton Katler, MD, MS , Dana B. McQueen, MD , Alexander Kotlyar, MD , Tanya Glenn, MD , Zac Knight, PhD , Eve C. Feinberg, Hugh S. Taylor, MD4 , James P. Toner, MD, PhD , Jennifer F. Kawwass, MD for the ASRM Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and Novel Coronaviruses, COVID-19, and Human Reproduction: What Is Known? From ASRH American Society for Reproductive Medicine; 2020. [March 2020]. Disponível em https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/fns/fns_aip2.pdf

Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Human reproduction update 2017;23: 560-579.

Ministério da Saúde [site na internet]. Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratório. 2020a. [03 de abril de 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>

Ministério da Saúde [site na internet]. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 – Versão 3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE; 2020b [17 de abril de 2020]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>

SGORJ [site na internet]. Orientações [COVID-19] para o ginecologista e obstetra. 3ª edição. Boletim da Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro – 2020. [20 de abril de 2020]. Disponível em: http://itarget.com.br/newclients/sgorj.org.br/2016/wp-content/uploads/2020/03/1587424852_Orientacoes_Covid-19_Sgorj_para_o_GO_-_3a_edicao_20-04-2020.pdf

Shin JJ, Park KE, Choi YM, Kim HO, Choi DH, Lee WS, Cho JH. Early gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with polycystic ovary syndrome: A preliminary randomized trial. *Clinical and experimental reproductive medicine* 2018;45: 135-142

C- Ciclos congelados

“O tratamento de pacientes inférteis é uma necessidade fundamental da humanidade, nossa obrigação como prestadores de cuidados é retomar a atividade assim que o estado de emergência terminar”, segundo Meseguer e colaboradores. A pandemia pelo COVID-19 é uma emergência de saúde desde 30 de janeiro (Rodriguez-Wallberg & Wikander, 2020) e tem representado uma ameaça de proporções inimagináveis ao bem-estar psicológico e emocional não só de pacientes, mas também dos profissionais da saúde. Se por um lado as preocupações dos pacientes incluem o cancelamento dos ciclos ou a incapacidade de iniciar o tratamento, medo de nunca conseguir engravidar, o potencial impacto do coronavírus e do COVID-19 na gravidez e no feto e o risco de exposição e infecção no consultório médico, por outro lado as preocupações da equipe médica envolvem o gerenciamento da ansiedade e questionamentos dos pacientes, exposição e propagação do vírus, condições ideais para congelamento e descongelamento, aumento da carga de trabalho devido à equipe limitada, além da incerteza financeira (La Marca *et al.*, 2020).

Numa primeira resposta à pandemia, o funcionamento do laboratório e os tratamentos se restringiram apenas ao necessário para pacientes oncológicos com necessidades urgentes de preservação da fertilidade. Uma das principais razões para o fechamento inicial foi proteger a equipe contra infecções dentro da clínica. No momento atual, a flexibilidade na liberação gradual dos tratamentos de reprodução assistida é iminente em nosso país, tendência que já ocorre em países europeus, conforme recente publicação da ESHRE (2020).

Inicialmente deve-se apresentar aos pacientes as opções de realizar ou não o tratamento, enumerando riscos e benefícios de cada opção, recomendando o congelamento dos gametas e embriões, sendo a decisão conjunta e bem documentada. (Rodriguez-Wallberg & Wikander, 2020; Souza *et al.*, 2020). A telemedicina deve ser usada para todos os passos do tratamento que não exijam a presença do paciente no centro (Souza *et al.*, 2020). Treinamento e adaptação da equipe dos centros como: treinamentos específicos para COVID-19, redução do número de pessoas da equipe concomitante no centro, adaptação da agenda de pacientes visando o menor contato interpessoal possível, limitação da presença de acompanhantes e reformulação dos espaços comuns, visando o distanciamento adequado (ESHRE, 2020).

Durante o ciclo de tratamento de reprodução assistida (TRA) a clínica deverá ter alguns cuidados na abordagem ao casal. Ao entrar na clínica, os pacientes deverão ser avaliados sobre a presença de sintomas respiratórios ou comportamento de risco. Se a equipe suspeitar que um paciente tem sintomas sugestivos de COVID-19, um protocolo específico deverá ser adotado. A equipe de saúde deverá isolar o paciente em uma sala com equipamento de proteção individual adequado (avental impermeável, máscara facial com filtro de partículas virais, proteção para os olhos e luvas duplas) e o paciente também deverá receber uma máscara facial. As decisões deverão ser tomadas com base no estágio do tratamento de reprodução assistida. Se o paciente testar positivo durante a estimulação ovariana, o ideal seria optar pelo cancelamento do ciclo. Se a paciente já passou pelo processo de recuperação dos óvulos, a criopreservação dos mesmos ou dos embriões é recomendada, devendo-se evitar a transferência de embriões até que a paciente esteja livre de doença (La Marca *et al.*, 2020).

Para pacientes que recebem estimulação ovariana, é importante tomar todas as medidas para evitar a síndrome de hiperestimulação ovariana, já que a infecção por COVID-19 em uma mulher com desequilíbrio hipovolêmico e eletrolítico tipicamente associado à síndrome pode ampliar o risco de complicações. Consequentemente, um protocolo de estímulos leves, com monitoramento mais frequente com o objetivo de identificar sinais que possam sugerir o desenvolvimento do hiperestímulo, deverão ser o foco, além do uso de antagonista de GnRH, controle do aumento do hormônio luteinizante (LH) e o desencadeamento do trigger com agonistas de GnRH. O congelamento dos óvulos e embriões deve ser recomendado, postergando a transferência de embrião para um momento mais oportuno (La Marca *et al.*, 2020).

A continuidade dos tratamentos deve levar em conta o risco dos pacientes que criopreservaram gametas ou embriões antes da paralização forçada do programa de fertilização *in vitro*. Alguns poderiam já ter sido infectados e não se sabe sobre a presença do vírus nas amostras congeladas ou nitrogênio líquido usado para esses pacientes. Para entender o que isto representa para o laboratório e para a segurança dos materiais criopreservados tomaremos por base as informações específicas ao SARS-CoV-2 já publicadas e estudos prévios com outros microorganismos (La Marca *et al.*, 2020).

A invasão celular pelo SARS-CoV-2 é mediada e dependente da expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE2) (Ou X *et al.*, 2020). Esta enzima do sistema renina-angiotensina é observada nas células endoteliais arteriais e venosas e nas células dos músculos lisos arteriais em todos os órgãos, o que inclui o endométrio, os ovários e testículos. Mas não há evidências e é altamente improvável a existência do receptor da ACE2 em óvulos e espermatozoides ou mesmo em embriões. Na ausência do receptor, o vírus não teria a capacidade de entrar nestas células (Aaronson & Ferner, 2020).

Durante praticamente todo o cultivo, os embriões estão envoltos pela zona pelúcida (ZP). A ZP não possui o receptor da ACE2 e atua como uma barreira para muitos patógenos. É como um filtro de alto peso molecular e previne a infecção por muitos tipos de vírus. Em estudos prévios com embriões bovinos e com vírus de estrutura semelhante (envelopado, RNA fita simples sentido positiva) e tamanho ainda menor que SARS-CoV-2, mesmo após a exposição dos embriões ao meio contaminado, não foi encontrado vírus no lado interno da ZP - espaço perivitelínico ou embrião (Pomeroy *et al.*, 2010; Vanroose *et al.*, 2000).

Vírus dificilmente replicam nas condições de cultivo celular dos laboratórios de fertilização *in vitro* (FIV) mas podem ser transmitidos nos procedimentos que envolvem o tratamento - fluidos corporais de pacientes, equipe médica e laboratorial. No caso de vírus respiratórios os fluidos contaminantes são aerossóis de tosse, espirro ou coriza. Considerando a hipótese de presença do vírus no líquido folicular ou a contaminação do meio de cultivo por aerossóis durante a manipulação laboratorial, as lavagens e consequentes diluições do meio de cultivo feitas rotineiramente seriam suficientes para eliminar ou reduzir a níveis não infecciosos potenciais vírus e partículas. Criopreservar os óvulos e embriões adiciona ainda mais etapas de lavagem e diluição antes da transferência embrionária (Cohen *et al.*, 2020).

A estabilidade do Covid-19 em aerossóis e superfícies já foi investigada, mas o risco do vírus ser acidentalmente criopreservado em nitrogênio líquido (LN₂)/vapor de nitrogênio (NV) ainda não foi estudado (Kampf *et al.*, 2020). A família dos coronavírus, assim como outros vírus, podem ser criopreservados e o uso de LN₂ ou NV contaminado pode representar um risco de reativação do vírus e contaminação das células descongeladas, do ambiente ou mesmo do profissional envolvido (Cohen *et al.*, 2020). Vejamos três possíveis cenários de contaminação e considerações pertinentes:

Contaminação do LN₂ pelo meio de cultivo e gameta ou embrião e contaminação cruzada: embora as múltiplas lavagens nos meios de cultivo e criopreservação diluam e reduzam o possível contaminante a níveis praticamente indetectáveis, sistemas de vitrificação fechados impediriam contato direto do meio, gameta ou embrião com o LN₂. No caso do uso de sistemas abertos, pode-se eleger um tanque de quarentena (Seidel & Stringfellow, 1998).

Contaminação do meio de cultivo e embrião pelo LN₂ no descongelamento: as lavagens subsequentes e prévias a transferência embrionária diluem e reduzem a quantidade de vírus. Uma possibilidade é a esterilização do LN₂ a ser usado no descongelamento com luz ultravioleta – que quebra as cadeias de ácido nucléico, inativando o vírus (Bielanski *et al.*, 2003; Bielanski, 2005; Parmegiani *et al.*, 2010).

Contaminação do embriologista por NV contaminado: mesmo não sendo conhecida a carga viral necessária para causar a infecção por aerossóis, a quantidade presente no NV dificilmente seria suficiente, ainda assim, o uso de EPI é indispensável (Cohen & Berger, 2020).

Apesar de o risco de contaminação através do LN₂/NV existir, este é considerado um risco negligenciável. Estudos realizados com tipos diferentes de vírus, como vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C ou vírus da hepatite B, não conseguiram detectar sequências virais após cultura e vitrificação de oócitos e embriões de pacientes soropositivos (Tedder *et al.*, 1995). Não há infecções rastreadas após transferências embrionárias relacionadas a criopreservação, provavelmente devido a dosagem diluída de agentes infecciosos devido os procedimentos laboratoriais usados rotineiramente (Pomeroy *et al.*, 2010).

O fator de diluição estimado para um protocolo padrão de FIV- carregando a cada passo do procedimento 1 µl de meio contendo óvulos/embriões para gotas de 25 µl - é de 1:1 milhão. Se adicionarmos o passo a passo da vitrificação e descongelamento, estima-se uma diluição de 1:6.6 trilhões. Com a incerteza diante de um novo vírus, cada laboratório pode avaliar a inclusão de passos extras de lavagens dos óvulos ou embriões em gotas de meio de cultivo no seu protocolo (Cohen & Berger, 2020).

Não sendo possível testar os pacientes e a equipe envolvida precisamos trabalhar considerando todos como possivelmente infectados. A assepsia nos aspectos do trabalho clínico e laboratorial é essencial para excluir e prevenir a transmissão dos patógenos e contaminação antes e após o congelamento ou descongelamento das amostras. Orienta-se usar o conjunto completo de EPI e reforçar a descontaminação das superfícies com produtos desenvolvidos para uso em laboratórios de FIV como Fertisafe™, Fertisafe Plus™ e Oosafe® (Catt *et al.*, 2013).

Os TRA podem ser retomados desde que seguindo todas as rotinas de biossegurança, sejam bem documentados, inclusive com consentimento informado pelo paciente, concordando em prosseguir com o tratamento durante a pandemia e com acesso a procedimentos de congelamento (Souza *et al.*, 2020). Os pacientes devem ser tratados como possivelmente infectados. Os protocolos laboratoriais para manipulação de amostras potencialmente contaminadas são bem estabelecidos. Todos devem ser bem orientados e treinados para essa nova realidade, cabendo aos centros prover informações aos pacientes sobre a segurança dos ciclos congelados.

Referências

Aaronson JK & Ferner AJ (2020) Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers in COVID-19 BMJ 2020;369:m1313.

Bielanski A. Non-transmission of bacterial and viral microbes to embryos and semen stored in the vapour phase of liquid nitrogen in dry shippers. *Cryobiology* 2005;50:206–10.

Bielanski A, Bergeron H, Lau PCK, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. *Cryobiology* 2003;46:146–52.

Catt S *et al.* A randomized trial investigating the effectiveness and safety of the three IVF laboratory disinfectants. ESHRE 2013 conference, London, UK.

Cohen J, Elder K, Parmegiani L. (2020) Webinar IVFmeeting.com Session 1: IVF in the time of COVID-19. Available at: <http://ivfmeeting.com/schedule.html>. Accessed: Mar 31, 2020.

Cohen J & Berger D (2020) Webinar IVFmeeting.com Session 4: SARS-CoV-2 and IVF Revisited. Available at: <http://ivfmeeting.com/schedule.html>. Accessed: Apr 10, 2020.

ESHRE guidance on recommencing ART treatments. Document prepared by the ESHRE COVID-19 Working Group Published on the ESHRE website. Date of publication: Apr 23, 2020.

Kampf G *et al* (2020) i Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J of Hospital Infections* 104:246-251

La Marca A, Niederberger C, Pellicer A, Nelson SM. COVID-19: lessons from the Italian reproductive medical experience. *Fertil Steril*. March, 2020. In press. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.03.021.

Messenger M, Niederberger C, Pellicer, A. Deep inside the pandemic, from inactivity to action: let's be ready. *Fert Steril*. Apr 14, 2020.

Ou X *et al* (2020) Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV *Nature Communications* <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

Parmegiani L *et al*. Sterilization of liquid nitrogen with ultraviolet irradiation for safe vitrification of human oocytes or embryos. *Fert. Steril.* 2010;94:1525-1528.

Pomeroy K, *et al*. Storage of cryopreserved reproductive tissues: evidence that cross-contamination of infectious agents is a negligible risk. *Fert.Steril* 2010;94,1181-1188.

Rodriguez-Wallberg KA, Wikander I. A global recommendation for restrictive provision of fertility treatments during the COVID-19 pandemic. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 May;99(5):569-570.

Souza MDCB, Nakagawa H, Taitson PF, Cordts EB, Antunes RA. Management of ART and COVID-19: Infertility in times of pandemic. What now? *JBRA Assist Reprod*. Apr 16, 2020. doi: 10.5935/1518-0557.20200031

Stringfellow DA, Seidel S. *Manual of the International Embryo Transfer Society*, 3rd ed. Savoy IL, USA: IETS, 1998.

Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, *et al*. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995;346:137-40.

Vanroose G, Naumyaek H, Vansoom A, Ysebaert MT, Charlier G, Van Oostveldt P, *et al*. Structural aspects of the zona pellucida of in vitro-produced bovine embryos: a scanning electron and confocal laser scanning microscopic study. *Biol Reprod* 2000;62:463-9.

6. Laboratório de TRA e Covid-19

6.D.COMPLICAÇÕES EM TRA

A situação atual da pandemia da COVID-19 está levando ao colapso dos sistemas de saúde públicos e privados em muitas cidades brasileiras. Esta sobrecarga tem diminuído a oferta de leitos hospitalares, levando as sociedades de diversas especialidades médicas a se preocuparem de como e onde internar as intercorrências e emergências inerentes aos tratamentos de saúde.

As principais complicações descritas nas técnicas de reprodução assistida (TRA) estão relacionadas aos seus desfechos obstétricos. Entretanto, embora raros, durante um ciclo de fertilização in vitro existem outras complicações: Síndrome do Hiperestímulo Ovariano (SHO), torção ovariana e intercorrências da punção folicular ovariana como sangramentos, infecções e lesões das estruturas pélvicas (Aragona et al., 2011; De Geyter et al.,2020; Hilbert & Gunderson, 2019; Levi-Setti et al.,2018).

A prevalência de SHO varia entre os diferentes tipos de tratamento de fertilidade. A ocorrência de SHO está relacionada a uma grande quantidade de medicamentos utilizados na estimulação ovariana e também a fatores de risco individuais de pacientes. Formas moderadas a graves ocorrem, em aproximadamente, 1% a 5% dos ciclos. A forma grave está associada a complicações clínicas importantes e pode exigir hospitalização. No entanto, quando os fatores de risco são reconhecidos e quando um estímulo ovariano é conduzido adequadamente, é considerada uma complicação rara (ASRM, 2016).

Poucos estudos relatam a prevalência das complicações e algumas diferenças substanciais são encontradas em relação aos tipos de complicações relatadas (Hilbert & Gunderson, 2019). O Consórcio Europeu de Monitoramento de FIV da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia, em sua última publicação, descreveu que dos 849.811 ciclos realizados nos países europeus em 2015, 3.536 (0,42%) apresentaram complicações. A SHO foi o evento adverso mais relatado com 2.167 ocorrências (0,26%), seguidos de 946 pacientes apresentando hemorragias (0,11%) e 114 com algum tipo de infecção associada (0,01%) (De Geyter et al.,2020).

Em um recente estudo que analisou um total de 23.827 procedimentos de punção folicular para recuperação de oócitos em 12.615 pacientes, durante 10 anos, em um único centro, os autores encontraram complicações em 96 pacientes (0,76%) e 71 pacientes (0,56%) necessitaram de internação hospitalar. Quando calculado por punção folicular, a taxa geral de complicações foi de 0,4% sendo que a taxa de internação foi 0,29%, com duração média de 2,8 dias. A intervenção cirúrgica foi realizada em 24 pacientes (0,1% por recuperação e 0,19% por paciente). O estudo também descreveu uma maior correlação de complicações com: pacientes jovens, menor índice de massa corporal, maior número de óvulos recuperados e maior tempo de procedimento de punção folicular. A prevalência das complicações foi significativamente maior nos médicos com menos experiência, ou seja, que realizaram menos de 250 punções (Levi-Setti et al.,2018).

A maioria das pacientes que se submetem às TRA apresentam boas condições de saúde. Naturalmente, o esperado é que elas permaneçam saudáveis até o término dos procedimentos. É fundamental que sejam oferecidas condições técnicas adequadas capazes de minimizar o risco destas mulheres durante o tratamento. De fato, o tratamento com técnicas de reprodução assistida pode ser considerada um procedimento seguro, mas não isento de intercorrências, devendo ter os fatores de risco valorizados e identificados.

Os dados sugerem que a Covid-19 vai permanecer, como séria ameaça à saúde, por muito tempo. Assim, a sociedade vai precisar se adaptar aos riscos e incorporar medidas de proteção contra o coronavírus, às atividades cotidianas. As pessoas precisam voltar a submeter-se aos tratamentos reprodutivos, pois são procedimentos fundamentais no manejo da infertilidade. Entretanto, o retorno a estas atividades precisa acontecer com cautela. É fundamental a adaptação dos profissionais e clínicas de medicina reprodutiva, à essa nova realidade da saúde pública (ASRM, 2020).

Diversas medidas precisarão ser tomadas para que os tratamentos sejam bem sucedidos e minimamente afetados pela Covid-19. Da mesma maneira, diversos esforços devem ser implementados para evitar que complicações nas TRAs ocorram neste tempo de pandemia. Eventos adversos devem ser evitados, uma vez que, as consequências dos mesmos, neste momento, podem ser desastrosas. Situações atípicas em um tratamento reprodutivo que poderiam ser facilmente resolvidas, na era do coronavírus podem se tornar muito complicadas (ASRM, 2020).

A equipe que participa de tratamentos reprodutivos deve estar bem treinada. A atualização no manejo e prevenção da Covid-19 deve ser permanente. A clínica deve estar preparada para oferecer todo o suporte necessário aos procedimentos e às eventuais complicações. Um cuidado especial deve ser realizado com o controle de suprimentos e equipamentos de proteção individual para permitir a execução das medidas preventivas adequadas (ESHRE, 2020).

A individualização dos pacientes, durante os tratamentos, tem importância crucial. Cada caso deve ser criteriosamente avaliado. As decisões tomadas no manejo da paciente devem considerar não apenas a eficácia terapêutica, mas especialmente, a segurança dos indivíduos.

Todas as medidas efetivas para minimizar a possibilidade de ocorrência da SHO devem ser aplicadas. Os fatores de risco para a SHO devem ser cuidadosamente analisados. O acompanhamento das pacientes durante a estimulação ovariana é de suma importância. Os exames ultrassonográficos e as dosagens de estradiol devem ser repetidas, de maneira a viabilizar o controle rígido da evolução de cada caso (ASRM, 2016).

Para o manejo do risco de SHO deve-se preferencialmente utilizar antagonistas nos ciclos de FIV. O tipo e a dose das drogas utilizadas na estimulação ovariana devem ser adequados. Excessos devem ser evitados. Os agonistas do GnRH devem ser a opção de escolha para desencadear a maturação oocitária. Os sinais de alerta a serem considerados são: 25 folículos em desenvolvimento, considerando os dois ovários, dosagem de estradiol acima de 3.500pg/ml no dia do *trigger*, hormônio antimulleriano (AMH) maior que 3,4 ng/ml e contagem de folículos antrais maior de 24 (ASRM, 2016).

Muitos serviços de Reprodução Assistida funcionam em unidades físicas independentes, na ausência de estrutura hospitalar que comporte a permanência prolongada de pacientes e a realização de grandes procedimentos. Eventualmente, em caso de complicação, pode ser necessário complementar a assistência, em outra unidade de saúde de maior porte. O plano para a transferência de pacientes deve ser revisto e atualizado. Todos os profissionais que atuam na clínica devem estar familiarizados com este protocolo. Estas medidas devem ser escritas em documento específico e disponível para todos.

Pode ser oportuno, o adiamento do tratamento de pacientes de maior risco na punção ovariana. Estão incluídas nesta situação, algumas pacientes obesas, em que reconhecidamente, o procedimento pode ser mais difícil e associado a uma maior incidência de complicações. Características anatômicas da pelve, posicionamento do útero e dos ovários também devem ser levados em consideração. Pacientes com endometriose profunda, portadoras de aderências pélvicas podem ter os órgãos dispostos em situação desfavorável, o que aumentaria os riscos na execução da TRA. As vantagens e desvantagens do início do ciclo de estimulação ovariana devem ser, criteriosamente, analisadas. O médico deve decidir o momento ideal para conduzir cada tratamento (ESHRE, 2020).

Os procedimentos invasivos devem ser realizados por profissionais experientes, na tentativa de minimizar o risco de hemorragia e traumatismo das estruturas pélvicas. O ambiente deve ser tranquilo. A equipe envolvida deve estar atenta e concentrada. Deve se evitar um grande número de procedimentos em curtos intervalos de tempo.

Em virtude da pandemia COVID-19, a taxa de ocupação hospitalar encontra-se alta, o que dificulta a execução de procedimentos eletivos hospitalares. A regra não se aplica a procedimentos emergenciais, porém caso haja necessidade de uma internação devemos levar em conta a dificuldade em efetuar-la, assim como o risco de contaminação pelo vírus SARS-Cov-2, durante a internação.

Por ser um vírus de alta transmissibilidade, pacientes sem a doença quando internados podem adquirir o vírus no próprio ambiente hospitalar e dependendo de fatores de risco pré-existentes como diabetes, hipertensão e obesidade desenvolver a forma mais grave da doença (Li et al.,2020).

A melhor conduta seria a prevenção e monitorização de pacientes com maior risco para o desenvolvimento dessas complicações, no intuito de evitar internações quando o risco de contaminação pelo SARS-Cov-2 estaria elevado. O manejo das possíveis complicações deveria ser ambulatorial e o retorno para reavaliação deveria acontecer na própria clínica. As internações devem acontecer em casos selecionados como na forma grave de SHO ou na necessidade de intervenção cirúrgica.

Sendo necessária a internação devido complicações relacionadas a TRA, alguns cuidados devem ser considerados:

- a) Evitar internação em unidade de terapia intensiva a menos que haja indicação clínica como nos casos críticos de SHO. Embora haja uma vigilância clínica maior em UTI, neste momento a paciente estará em um ambiente mais favorável à infecção. Restringir visitas e troca de acompanhantes durante a internação também é de boa conduta.
- b) Em caso de necessidade cirúrgica preferir a abordagem que dê a paciente chance mais rápida de recuperação e brevidade em sua permanência na unidade hospitalar. A depender da expertise da equipe a laparoscopia permite a resolução da maioria das complicações cirúrgicas como: cistos rotos pós punção, torção de ovário e hemoperitônio.

A realização de um tratamento em meio a pandemia de COVID-19 será cercada de cuidados com o espaço físico, o corpo clínico e a paciente, para que não ocorra infecção. A doença deve ser rastreada através de perguntas simples a cada consulta, como: tem algum sintoma gripal? Deixou de sentir cheiro ou o gosto das comidas? Você está ou teve febre recentemente? Teve contato com algum suspeito ou infectado nos últimos 14 dias? Além disso, a orientação e a prevenção são as maiores forças neste momento. Checar diariamente a temperatura das pacientes e orientar que permaneçam afastadas de possíveis infectados é essencial (ESHRE, 2020).

Se for confirmada a infecção na paciente em tratamento esse deverá ser suspenso e a paciente monitorizada. Ela deverá permanecer em isolamento, e o médico deve considerar o acompanhamento ultrassonográfico, a fim de evitar hiperovulação e o risco de SHO a depender da fase do ciclo. O casal deverá ser orientado sobre evitar relações sexuais ou utilizar adequada proteção até o término do ciclo estimulado e o início da menstruação. Caso a paciente no dia da punção apresente sintomas ou teste positivo, o médico deve avaliar se realiza o procedimento ou não. Em pacientes com alto risco de SHO, a coleta auxiliará na prevenção das manifestações clínicas. A conduta da doença seguirá os protocolos já estabelecidos. Acompanhar a dosagem sérica de estradiol e iniciar profilaxia com heparina parece ser interessante, uma vez que a paciente estará com uma doença que pode cursar com eventos tromboembólicos, além da condição hiperestrogênica (Litjos, 2020).

Em pacientes que realizarem o tratamento de FIV, o desfecho será de suma importância. Inicialmente a orientação é a não-transferência, pois as evidências são escassas em relação a COVID-19 nas gestantes. As complicações que podem ocorrer após o tratamento de reprodução assistida são a SHO tardia e a gestação múltipla. Para o tratamento da primeira a paciente deve ser avaliada e sua condução baseada em sua gravidade. A SHO de pior prognóstico é a forma grave, que deve ser conduzida com internação e protocolos de tratamento específicos. O surgimento de uma infecção por SARS-Cov-2 neste momento não modifica a conduta da SHO grave, sendo sua prevenção a melhor estratégia. A conduta na gestação múltipla e suas intercorrências ocorrerá de acordo com critérios obstétricos.

A infecção por SARS-Cov-2 é uma doença recente. E logo no início da pandemia, a comunidade científica percebeu que manter procedimentos eletivos colocaria pacientes e médicos em risco. A orientação de suspensão das TRA foi uma importante decisão. Essa lacuna temporal proporcionou observação e estudo dos casos para as importantes decisões no recomeço. Evitar uma complicação de TRA neste período é extremamente importante, e embora a infecção pelo vírus seja recente a conduta preventiva e o tratamento imediato diminuirá as consequências neste início de retorno e aprendizagem.

Referências

Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, Linari A, Pecorini F, Micara G, Sbracia M. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):293-4.

ASRM- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1634-1647.

ASRM [site in the Internet]. - American Society for Reproductive Medicine. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. [update 2020 Apr 24; cited 2020 April 29]. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/>

De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) . ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 24;2020(1):hoz038.

ESHRE [site in the Internet]. - ESHRE COVID-19 Working Group. ESHRE guidance on recommencing. [update 2020 Apr 23; cited 2020 April 29]. Available at: <https://www.eshre.eu/Home/COVID19WG>

Hilbert SM, Gunderson S. Complications of Assisted Reproductive Technology. *Emerg Med Clin North Am*. 2019 May;37(2):239-249.

Levi-Setti PE, Cirillo F, Scolaro V, Morengi E, Heilbron F, Girardello D, Zannoni E, Patrizio P. Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.

Litjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 22.

e. Premências: Oncofertilidade

Oncofertilidade

A detecção e o diagnóstico precoce do câncer, combinados com os avanços nas terapias oncológicas, melhoraram a expectativa de vida dos pacientes com câncer nas últimas décadas. Nas mulheres, a taxa de mortalidade atribuída ao câncer caiu 1,5% a cada ano nos últimos 5 anos (Siegel R, et al. 2013). Mulheres e homens podem esperar vida após o câncer, no entanto, muitos podem enfrentar a possibilidade de infertilidade como resultado da própria doença ou devido aos tratamentos oncológicos aos quais foram submetidos (Ataman et al., 2016).

À medida que as taxas de sobrevivência de adolescentes e adultos jovens com câncer aumentam, há uma expectativa de que sua saúde reprodutiva seja preservada sempre que possível (Anazodo A, et al., 2018). Em um estudo recente, foi observado que a maioria dos pacientes expressa o desejo de ter filhos no momento em que receberam o diagnóstico de câncer e seus sentimentos sobre a preservação da fertilidade como opção foram positivos em 94,1% das mulheres, incluindo segurança e esperança (Assi J, et al. 2018).

O objetivo principal da Oncofertilidade é aumentar o acesso dos pacientes com câncer ao aconselhamento e preservação da fertilidade (De Vos M, et al. 2014), mas tomar decisões sobre a preservação da fertilidade futura exige que os pacientes recebam informações de muitas fontes diferentes - seus médicos, suas famílias, sociedade - em um momento de grande sensibilidade, quando enfrentam uma crise existencial sobre si mesmas, sua sobrevivência e seu futuro (Chehin MB, et al 2017). Esta área da medicina requer interação interdisciplinar entre médicos, cientistas de ciência básica, pesquisadores clínicos, especialistas em ética, advogados, educadores e líderes religiosos, a fim de melhorar as práticas e informações compartilhadas com os pacientes e suas famílias (Ataman et al., 2016).

Durante esse período incerto e sem precedentes da pandemia de COVID 19, várias diretrizes das sociedades de medicina reprodutiva foram publicadas e atualizadas (ESHRE, ASRM, IFFS, REDLARA-SBRA), mas os provedores de saúde devem estar cientes de que, apesar das recomendações gerais que sugerem restrições a ciclos regulares de fertilização in vitro e transferência embrionária, estas não se aplicam à preservação urgente da fertilidade em pacientes que recebem terapias gonadotóxicas.

Reconhece-se que a pandemia pode afetar práticas e operações padrões que poderiam, inadvertidamente, afetar o acesso desses pacientes com câncer a alguns serviços. Com base na individualização dos casos feita pelo médico e no julgamento de riscos / benefícios, a comunidade médica permanecerá comprometida em lidar com esses casos urgentes, cientes de que a evolução de restrições geográficas, legais e práticas pode causar interrupções ou atrasos.

Atualmente, o método preferível para a preservação da fertilidade em mulheres é a criopreservação de oócitos ou embriões, e em homens é a criopreservação de sêmen utilizando técnicas de tecnologia de reprodução assistida padronizadas, devido a maiores taxas de sucesso em comparação com outras tecnologias. Essas técnicas podem ser oferecidas com segurança aos pacientes, pois felizmente, as taxas de gravidez obtidas de oócitos congelados são muito semelhantes às obtidas de oócitos frescos, bem como a saúde das crianças concebidas pela fertilização de oócitos congelados e descongelados (Cobo et al. , 2013). E o semen criopreservado pode permanecer viável por muitos anos (Bizet et al., 2012).

Protocolos padrão para estimulação ovariana de pacientes submetidas a fertilização in vitro baseiam-se no conceito de início da indução da ovulação no começo da fase folicular. No entanto, essa metodologia pode levar de 2 a 6 semanas, dependendo da fase do ciclo menstrual das mulheres no momento da consulta. Geralmente, no entanto, as pacientes diagnosticadas com câncer têm uma necessidade urgente de iniciar o tratamento oncológico e, portanto, não conseguem esperar até o início da próxima fase folicular.

De acordo com a teoria do desenvolvimento multicíclico dos folículos, os pacientes oncológicos não raramente são submetidos a um protocolo de estimulação ovariana, no qual as gonadotrofinas podem ser iniciadas a qualquer momento durante o ciclo menstrual - estimulação ovariana de início aleatório (Cakmak H, et al. 2013), para minimizar atrasos na indução da ovulação, oferecendo uma opção para esses pacientes com restrições de tempo. Em alguns casos, no intuito de melhorar o número de oócitos obtidos com a subsequente melhora na taxa cumulativa de nascidos vivos, o protocolo DuoStim pode ser oferecido, permitindo que a paciente seja submetida a dois ciclos consecutivos de estimulação ovariana e duas coletas de oócitos (Tsampras N, et al. 2017). Independentemente do protocolo, a estimulação ovariana em pacientes com câncer é supostamente segura, mesmo para cânceres sensíveis ao estrogênio, que são co-tratados com letrozol e gonadotrofinas. Além disso, o uso de letrozol não afeta adversamente os resultados da COS, incluindo maturidade ou competência oocitária, em protocolos de início aleatório ou convencional (Letourneau JM, et al., 2019). A criopreservação do córtex ovariano também ocorre entre as estratégias de preservação da fertilidade, principalmente em situações específicas, como o câncer em pacientes pré-púberes. Apesar de ser considerada uma abordagem experimental para muitos grupos, inúmeros nascimentos foram bem documentados na literatura (Donnez & Dolmans, 2015) e na Europa, já está no nível da rotina de serviços especializados (Donnez et al., 2015), embora várias questões éticas e morais precisam ser debatidas sobre o assunto (Carvalho et al., 2017).

A lógica por trás do conceito de preservação da fertilidade para pacientes com câncer permanece a mesma durante a epidemia mundial do COVID-19, sendo o início aleatório da indução da ovulação, o protocolo de estimulação ovariana preferido, já que estes ciclos de criopreservação de gametas e embriões são considerados como tratamentos médicos de urgência.

A fertilidade é reconhecida como um componente crítico da qualidade de vida dos sobreviventes de câncer e a preservação da fertilidade deve ser considerada uma extensão natural do tratamento do câncer (Rodriguez-Wallberg e Oktay, 2010)

Referências

Anazodo A, Ataman-Millhouse L, Jayasinghe Y, Woodruff TK. Oncofertility-An emerging discipline rather than a special consideration. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(11):e27297. doi:10.1002/pbc.27297

ASRM - American Society for Reproductive Medicine. COVID-19: Suggestions On Managing Patients Who Are Undergoing Infertility Therapy Or Desiring Pregnancy. 2020a. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/covid-19-suggestions-on-managing-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>

ASRM - American Society for Reproductive Medicine. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. 2020b. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>

Assi J, Santos J, Bonetti T, Serafini PC, Motta ELA, Chehin MB. Psychosocial benefits of fertility preservation for young cancer patients. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Apr;35(4):601-606.

Ataman LM, Rodrigues JK, Marinho RM, Caetano JP, Chehin MB, Alves da Motta EL, Serafini P, Suzuki N, Furui T, Takae S, Sugishita Y, Morishige KI, Almeida-Santos T, Melo C, Buzaglo K, Irwin K, Wallace WH, Anderson RA, Mitchell RT, Telfer EE, Adiga SK, Anazodo A, Stern C, Sullivan E, Jayasinghe Y, Orme L, Cohn R, McLachlan R, Deans R, Agresta F, Gerstl B, Ledger WL, Robker RL, de Meneses E Silva JM, Silva LH, Lunardi FO, Lee JR, Suh CS, De Vos M, Van Moer E, Stoop D, Vloeberghs V, Smitz J1 Tournaye H, Wildt L, Winkler-Crepaz K, Andersen CY, Smith BM, Smith K, Woodruff TK. Creating a Global Community of Practice for Oncofertility. *J Glob Oncol*. 2016 Apr;2(2):83-96.

Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, Perrin J. Sperm Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:321-330

Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1673-80.

Carvalho BR, Kliemchen J, Woodruff TK. Ethical, moral and other aspects related to fertility preservation in cancer patients. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Feb 1;21(1):45-48.

Chehin MB, Bonetti TC, Serafini PC, Motta E. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Jun 1;21(2):84-88. doi:10.5935/1518-0557.20170021.

Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013;99:1485–1495

De Vos M, Smits J, Woodruff TK: Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 384:1302-1310, 2014.

Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1167–1170.

Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1097-8.

ESHRE European Society for Human Reproduction and Embryology. “Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception. 2020. Available at: [https:// www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News](https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News)

IFFS statements on COVID-19 and reproduction. 2020. Available at: [https://www.iffsreproduction.org/page/ COVIDStatements](https://www.iffsreproduction.org/page/COVIDStatements).

Letourneau, J. M., Wald, K. , Sinha, N. , Juarez-Hernandez, F. , Harris, E. , Cedars, M. I., McCulloch, C. E., Dolezal, M. , Chien, A. J. and Rosen, M. P. (2019), Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.32546

RED LARA- Red Latinoamericana de Reprodución Asistida, SBRA Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Reprodução Assistida e Covid-19 | nota conjunta SBRA e REDLARA. 2020. Available at: <https://sbra.com.br/noticias/reproducao-assistida-e-covid-19-nota-conjunta-sbra-e-redlara/>

Rodriguez-Wallberg KA and Oktay K. Fertility preservation medicine: options for young adults and children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010. 32(5): 390-396.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11–30.

Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil (Camb)*. 2017;20(4):248–253. doi:10.1080/14647273.2017.1287433

Baixa reserva ovariana:

Considerando o grande impacto da infertilidade na vida das pacientes, a importância de seguir com seu tratamento sem atrasos e em tempo hábil, é razoável que se considere o cuidado com a fertilidade um serviço essencial. Seguir com as atividades em uma sociedade onde a COVID-19 existe já é uma realidade e, considerando as informações que temos até o momento, isso permanecerá como fator por um período ainda incerto. Com o passar do tempo, um número crescente de pacientes cujos tratamentos foram adiados estão, agora, em uma situação que se tornou mais urgente.

Frente a pandemia, temos que considerar a necessidade de minimizar a disseminação da COVID-19 e preservar os recursos locais de saúde, considerando o risco de transmissão viral para pacientes, médicos e funcionários. Esse cálculo inclui a compreensão do agravamento do prognóstico dos tratamentos com o passar do tempo.

O declínio inexorável da reserva folicular de toda mulher se inicia já durante vida intra-uterina e torna-se mais progressivo após a menarca (Hansen et al., 2008). Salvo em situações que podem acelerar o processo, como a endometriose, cirurgias pélvicas, tabagismo, quimio/radioterapia ou genéticas (Firms et al., 2015; Donnez et al., 2018), a diminuição da reserva ovariana certamente é mais acentuada após os 35 anos (Hansen et al., 2008). Associada a evidente queda quantitativa dos óvulos, é válido ressaltar que as taxas de gestação natural e de tratamentos de reprodução assistida são decrescentes a partir desta idade, sendo esta queda mais evidente após os 38 anos, sugerindo também uma queda de qualidade ovular (La Marca et al, 2015).

Entretanto, pode existir uma lacuna de tempo, que é individual e de difícil definição, na qual postergar um tratamento de reprodução assistida pode resultar em prejuízo ao resultado reprodutivo. Ou seja, pode-se perder um momento mais adequado para se ter sucesso e melhores chances de gravidez. A segurança em lidar com adiamento da maternidade infelizmente não podem ser objetivamente prevista, exigindo senso crítico de toda a sociedade médica em lidar com este fato, principalmente em meio à situações como a que vivemos frente à pandemia da COVID-19.

Este contexto de indefinição piora ao se considerar que algumas pacientes podem vivenciar declínio acentuado em sua reserva ovariana prematuramente, bem antes dos 38 anos (Santos et al., 2015). Embora essa condição seja pouco frequente, afetando cerca de 1% das pacientes submetidas à fertilização *in vitro* (FIV), reforça a necessidade de avaliação cuidadosa individual, a fim de evitar que qualquer decisão de postergar o tratamento possa ser danosa ao seu futuro reprodutivo.

Não existe na literatura um único marcador que, isoladamente, possa traduzir precisamente a capacidade reprodutiva feminina e auxiliar no aconselhamento do planejamento de uma gravidez e necessidade de técnicas de preservação da fertilidade. Alguns candidatos a marcadores de reserva apresentam oscilação considerável ao longo do ciclo menstrual, como Inibina ou FSH, e mesmo entre uma mulher e outra (Domingues et al., 2010). Essas variações também podem estar presentes inclusive nos marcadores hoje mais aceitos e promissores na predição da coorte folicular, como o hormônio Anti-Mülleriano e a contagem de folículos antrais ao ultrassom, que se mostram eficazes em predizer a resposta à indução da ovulação, mas ainda sem correlação direta acerca das reais chances de gravidez e da idade para menopausa (Grisendi et al, 2019).

Conseqüentemente, diante dos limites diagnósticos, existe uma incessante busca pela adequada predição das chances individuais de gravidez, evidenciada desde a publicação dos critérios de Bologna para definição de baixa reserva ovariana (Ferraretti et al., 2011). Entretanto, o prognóstico frente aos tratamentos pode ainda ser influenciado por outros parâmetros, como idade e resultados prévios em tratamentos de FIV, ressaltados desde a publicação do conceito POSEIDON (Conforti et al., 2019), que visa adequar o manejo destas pacientes.

Dito isso, a real emergência frente ao diagnóstico de baixa reserva ovariana remete à oscilação dos níveis de FSH e de intervalo dos ciclos menstruais, presentes na fase de transição menopausal (Bacon et al, 2017). Entretanto, é válido reforçar que a redução da fertilidade já está presente anos antes deste momento (Vollenhoven et al., 2018). Assim, é primordial que todo médico tenha a ciência destes fatos e consciência de individualizar a situação na qual o tratamento de reprodução assistida é urgente e deve ser realizado mesmo em um cenário de pandemia, onde o risco de exposição à infecção para a paciente e equipe de saúde é compensado pelo benefício de não perder um bom momento da reserva ovariana e conseqüentemente a oportunidade de ter sucesso na obtenção da gestação.

Por ser o SARS-CoV-2 um novo coronavírus, temos apenas evidências de baixa qualidade para nos orientar atualmente. Portanto, o conselho baseado nessas evidências seria D e, em alguns casos, como pontos de boas práticas. Os médicos e os pacientes são aconselhados a estar cientes das evidências de baixa qualidade sobre as quais os conselhos são feitos, ao usar essas orientações para ajudar na tomada de decisões.

REFERÊNCIAS

- Bacon JL. The [Menopausal Transition](#). *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):285-296.
- Conforti A, Esteves SC, Picarelli S, Iorio G, Rania E, Zullo F, et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med.* (2019) 61:24–9.
- COVID-19 Updates and Resources. American Society for Reproductive Medicine. Disponível em: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/>. Acesso em 28 abr. 2020.
- Domingues TS, Rocha AM, Serafini PC. Tests for ovarian reserve: reliability and utility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 271-276
- Donnez J, García-Solares J, Dolmans MM. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018. *Minerva Ginecol.* 2018; 70(4):408-414
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor ovarian response definition. ESHRE consensus on the definition of “poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reprod* 2011; 26(7):1616-24.
- Firns S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: A review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:134.
- Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 8;10:281.
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod.* 2008;23:699–708.
- La Marca A, Grisendi V, Giulini S, Sighinolfi G, Tirelli A, Argento A, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. *J Assist Reprod Genet.* (2015) 32:931–7.
- Santos M, Cordts EB, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM. Oocyte quality in patients with increased FSH levels. *JBRA Assist Reprod* 2015 1;19(4):227-9.
- Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female [fertility](#). *Res.* 2018 Nov 22;7:F1000 Faculty Rev-1835.

F- Laboratório e COVID-19; Segurança no laboratório o que muda?

A medida em que a pandemia do COVID-19 se estabeleceu mundialmente recomendações de órgãos de vigilância locais bem como de Sociedades Científicas resultaram na diminuição gradativa das atividades e suspensão do início de novos ciclos em serviços de medicina reprodutiva. Um adequado planejamento de retorno das atividades deverá englobar todos os processos para uma prática segura, minimizando os riscos para as pacientes, para a equipe de trabalho, bem como para o material biológico a ser manipulado (De Santis et al, 2020). Neste contexto, este capítulo tem como objetivo fornecer orientações de biossegurança para laboratório de Fertilização *in vitro* (FIV) relacionado ao surgimento do COVID-19.

Cabe ressaltar que orientações de condutas e exigências mínimas referentes ao tratamento de pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas tais como HIV e Hepatites B / C existem e integram a rotina de grande parcela dos laboratórios. Somado a isso, medidas gerais de prevenção de riscos fazem obrigatoriamente parte da rotina diária e estão incorporadas nos protocolos operacionais padrões destes laboratórios (La Marca et al, 2020). Dessa forma, as medidas citadas nesse capítulo visam, de forma provisória, a inclusão de critérios adicionais frente à possível exposição ao novo vírus.

As recomendações abaixo enumeradas encontram-se de acordo com o posicionamento das sociedades de medicina reprodutiva e embriologia ao redor do mundo (ASRM, 2020; ESHRE, 2020; Gvakharia et al., 2020; Meseguer et al., 2020; SAEC, 2020; SART, 2020; SEF & ASEBIR, 2020; WHO 2020).

- Os profissionais do laboratório devem minimizar o contato, sempre que possível, com o pessoal externo ao ambiente de trabalho como médico, enfermeiras, administrativo e etc. Indica-se priorizar, neste momento, o uso de contatos via e-mail, chat ou outra forma de comunicação não-presencial.
- Evitar, quando possível, qualquer contato com a paciente em tratamento. Caso a exposição seja necessária, o profissional do laboratório deverá seguir estritamente todas as instruções de segurança do serviço no qual está inserido, além das medidas consensuais como manter um metro de distância do paciente e o uso obrigatório de máscara cirúrgica ou N95, conforme disponibilidade.
- Quando possível e dependendo do tamanho da equipe, o diretor / supervisor de laboratório deverá dividir a equipe de trabalho em, no mínimo, dois grupos, de acordo com o número de procedimentos programados, de forma similar ao que ocorre para uma escala de fim de semana. Os membros da equipe cujas atividades designadas abrangerem apenas funções burocráticas deverão realizar seu trabalho de forma remota. Os grupos designados para trabalho presencial deverão alternar os dias de trabalho visando proteger, ao menos parte da equipe, de caso suspeito ou positivo confirmado. Assim, caso tenhamos um caso positivo ou suspeito no grupo A, somente esse grupo deverá ser mantido em quarentena por período de tempo adequado, garantindo a continuidade das atividades laboratoriais do serviço.

- Cabe ao diretor de laboratório e ao diretor clínico verificar a necessidade de inclusão, dentro de um Plano Emergencial, de um embriologista externo qualificado que venha a assumir os procedimentos em andamento no caso de necessidade de direcionar toda a equipe laboratorial para um período de quarentena.
- Todos os profissionais deverão fazer uso de equipamentos de proteção pessoal adequados como máscaras, toucas, luvas e aventais. Preferencialmente, e quando houver disponibilidade, priorizar o uso de máscaras N95. Os aventais de laboratório deverão ser de manga longa e, preferencialmente, deverão atender à descrição de não-tecido evitando a liberação de partículas e podendo os mesmos serem desinfetados ao final do dia. Protetores oculares de uso individual devem estar disponíveis para uso principalmente para as etapas que envolvam manipulação de fluidos como líquido folicular e plasma seminal, devendo o mesmo ser desinfetado após cada uso.
- Os frascos contendo amostra seminal devem ser transportados da sala de coleta até o laboratório no qual serão processadas utilizando, preferencialmente, um envoltório a ser descartado. O frasco deverá ser devidamente desinfetado antes de entrar em contato com as superfícies do laboratório. A manipulação das amostras deve ocorrer conforme protocolo vigente o qual atualmente considera o uso obrigatório de cabines de segurança biológica do tipo II, garantindo a proteção da amostra e do operador. Fica a critério do diretor de laboratório incluir nos protocolos vigentes uma etapa adicional de lavagem para os processamentos de amostras seminais.
- No laboratório de FIV fica contra-indicado o uso de dispositivos de sucção bucal. Optar, preferencialmente, por dispositivos de pipetagem. Etapas de lavagem extra a serem incluídas nos protocolos vigentes como, por exemplo, durante o isolamento dos oócitos na captação ou após a etapa de desnudação ficam a critério da avaliação do diretor de laboratório.
- Após todos os procedimentos devem ser reforçadas as condutas de descarte imediato de todo o material utilizado que esteja presente na bancada, assim como qualquer material biológico evitando o risco de queda e contato do mesmo com as superfícies ou profissionais. O descarte deve ser realizado em recipientes adequados, devidamente vedados e identificados.
- Processos seguros e efetivos de descontaminação do ambiente incluindo bancadas de trabalho, equipamentos e incubadoras devem ser revisados e/ou inseridos aos protocolos de limpeza do laboratório. Bancadas de trabalho nas quais são realizadas tarefas burocráticas e manipulação de papéis devem ser incluídas nos protocolos de limpeza bem como teclados de computadores e mouses. Todo ingresso de papel para o laboratório deve ser evitado incluindo termos de consentimento e fichas de acompanhamento de ciclos / prontuários laboratoriais. Caso seja parte da rotina a manipulação destes papéis todo cuidado de higiene das mãos e superfícies deve ser reforçado.

Os produtos a serem aplicados para os procedimentos de limpeza e desinfecção devem ser devidamente selecionados pelo diretor de laboratório levando-se em consideração alguns pontos citados abaixo. Os mesmos devem apresentar licença sanitária vigente bem como devem estar devidamente descritos nos protocolos do serviço.

Os filtros utilizados nos laboratórios de FIV são aqueles denominados filtros de partículas de ar de alta eficiência (HEPA) e os mesmos são capazes de filtrar 97% de partículas de 0,3µm. No entanto, gotículas respiratórias carregando partículas virais variam de 0,01 a 10 µm indicando que os filtros HEPA conseqüentemente não seriam suficientes na prevenção de uma possível contaminação (Sun et al., 2020). Estudos prévios relatam que outros subtipos do coronavírus humanos podem permanecer infecciosos em superfícies inanimadas por até nove dias. O uso de etanol 70% deve ser avaliado por cada laboratório dadas as possíveis implicações da presença de compostos orgânicos voláteis (VOC) no ambiente laboratorial. Priorizar o uso desse desinfetante apenas após o encerramento das atividades pode ser uma opção. Para limpeza entre os procedimentos, incluindo a limpeza das lentes ópticas de microscópios e de estereomicroscópios após cada uso, desinfetantes como aqueles à base de peróxido de hidrogênio, hipoclorito de sódio ou quaternário de amônia podem ser aplicados, porém, sugere-se para limpeza dos equipamentos verificar as recomendações do fabricante para que o uso do mesmo não prejudique seu funcionamento. Produtos disponíveis no mercado para uso em laboratórios de FIV devem ter sua eficácia comprovada frente ao novo vírus. Cabe ressaltar ainda que não apenas a seleção do desinfetante exige atenção especial, mas também o tempo de contato, a diluição a ser utilizada e a validade após o preparo da solução de uso sugeridos pelo fabricante de modo que a eficácia do mesmo seja garantida (Kampf et al., 2020).

- Dispositivos de proteção descartáveis devem ser cuidadosamente removidos ao final de cada procedimento, dobrados em si mesmos e descartados em recipiente apropriado e devidamente identificado para resíduos infectados. O profissional deve prosseguir com a correta higiene das mãos prévia ao uso de novo dispositivo.
- O diretor de laboratório deverá discutir com o diretor clínico, quando couber, em relação ao intervalo dos procedimentos que envolvem coleta e manipulação pelo laboratório de modo que os mesmos sejam agendados com intervalo mínimo suficiente para que o protocolo de limpeza e esterilização sejam realizados de forma correta e com cautela.

Cabe ao diretor de laboratório definir a necessidade de inclusão, no Plano Emergencial, de treinamento de profissionais de outros setores do serviço referente ao reabastecimento dos tanques de material biológico com nitrogênio líquido, bem como a aferição semanal do nível dos mesmos, no caso de toda equipe de profissionais do laboratório tenha que ser mantida em quarentena.

Até o presente momento não existem dados na literatura que demonstrem a presença do vírus em gametas e embriões, bem como nos fluidos manipulados em laboratório de FIV como, por exemplo, o plasma seminal e fluido folicular. Devido à facilidade da coleta, estudos com material seminal foram realizados e nos mostram que é altamente improvável que o Covid-19 possa ser transmitido sexualmente por homens (Song et al, 2020). Apesar de análises bioinformáticas revelarem que a enzima conversora de angiotensina 2, um receptor utilizado pelo Covid-19, ser abundantemente expressa no testículo e no trato reprodutivo masculino, estudos com homens infectados por Covid-19, nas fases aguda e de recuperação, mostram que o Covid-19 está ausente no sêmen e testículos em homens infectados pelo coronavírus (Feng Pan et al, 2020). Nesse cenário, acreditamos que o risco de contaminação viral pela manipulação de material biológico em laboratórios de FIV seja mínimo ou inexistente (Segars et al., 2020; Yakass at al., 2020). Além disso, levando em conta a literatura envolvendo o acometimento de outras infecções virais pelos pacientes submetidos a técnicas de FIV sabemos que as repetidas etapas de lavagem necessárias para os protocolos de cultura e congelamento resultarão em uma alta diluição de possíveis contaminantes. No caso de oócitos e embriões ainda devemos considerar o fato de que a zona pelúcida representa um alto nível de proteção. Tendo as evidências citadas acima e levando-se em consideração que pacientes com suspeita da doença ou positivos para a mesma terão seus tratamentos cancelados concluímos que a recomendação do uso de tanques específicos de criopreservação com nitrogênio líquido ou o uso exclusivo de sistemas fechados de alta segurança não se faz necessário no presente momento para vitrificação de oócitos e embriões, bem como para o congelamento de amostras seminais, de pacientes em tratamento neste período. Cabe ainda citar que estudos realizados com outros tipos celulares como HIV e Hepatites B / C não conseguiram demonstrar a presença de sequencias virais após cultivo e vitrificação de oócitos e embriões de pacientes soropositivas (Cobo et al., 2012).

Em resumo, sabemos que este é um momento em que todos os procedimentos devem ser realizados com base na avaliação de risco e por profissionais devidamente informados e qualificados. As condutas devem ser continuamente revisadas de acordo com o posicionamento e recomendações de órgãos reguladores e de sociedades da área. Ainda que a equipe de profissionais do laboratório tenha, em sua maioria, reduzida exposição aos pacientes, todas as medidas citadas se fazem necessárias dado o risco de transmissão viral que acomete seu ambiente de trabalho como um todo. Por fim, lembramos que a prevenção deve ser foco não apenas dentro mas também com as devidas restrições de interações sociais fora do ambiente de trabalho de modo que possamos exercer nossa profissão da forma mais segura possível neste período de inúmeras incertezas.

ASRM - American Society For Reproductive Medicine. Patient Management And Clinical Recommendations During The Coronavirus (Covid-19) Pandemic. Update #3 (April 24, 2020 Through May 11, 2020). Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>

Cobo A, Bellver J, De Los Santos MJ, Remohí J. Viral Screening Of Spent Culture Media And Liquid Nitrogen Samples Of Oocytes And Embryos From Hepatitis B, Hepatitis C, And Human Immunodeficiency Virus Chronically Infected Women Undergoing In Vitro Fertilization Cycles. *Fertil Steril* 2012;97:74–8.

De Santis L, Anastasi A, Cimadomo D, Klinger FG, Licata E, Pisaturo V, Sosa Fernandez L, Scarica C. COVID 19: Perspective of Italian Embryologists Managing The IVF Laboratory in Pandemic Emergency. *Hum Reprod*, 2020 Apr 8. Doi: 10.1093/Humrep/Deaa074. [Epub Ahead Of Print]

ESHRE - Guidance On Recommencing Art Treatments Document Prepared By The Eshre Covid-19 Working Group. Published On The Eshre Website Date Of Publication: 23/04/2020. Available at: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>

Feng Pan, MD, Xingyuan Xiao, MD, Jingtao Guo, PhD, Yarong Song, MD, Honggang Li, MD, Darshan P. Patel, MD, Adam M. Spivak, MD, Joseph, P. Alukal, MD, Xiaoping Zhang, MD, Chengliang Xiong, MD, Philip S. Li, MD, James M. Hotaling, MD, MS. No Evidence Of SARS-Cov-2 In Semen Of Males Recovering From COVID-19. *Fertility And Sterility* Available Online 17 April 2020 In Press, Journal Pre-Proof.

Gvakharia M, Berger DS, Chang TA, Holmes L, Chapman CW, Freeman MR, Venier D. IVF LABORATORY MANAGEMENT DURING COVID-19 PANDEMIC. © 2020 by the College of Reproductive Biology (CRB) and the American Association of Bioanalysts (AAB). Available at: https://www.aab.org/aab/IVF_Laboratory_Management_During_COVID-19_Pandemi.asp

Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;Feb 6. Pii- :s0195-6701(20)30046-3. doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022 [Epub ahead of print]

La Marca A, Niederberger C, Pellicer A, Nelson SM. COVID-19: Lessons From The Italian Reproductive Medical Experience. *Fertil Steril*. 2020 Mar 25. Pii: S0015-0282(20)30297-1. Doi: 10.1016/J.Fertnstert.2020.03.021. [Epub Ahead Of Print]

Marcos Meseguer, Ph.D. Craig Niederberger, M.D. Antonio Pellicer, M.D.. Deep Inside The Pandemic, From Inactivity To Action: Let’S Be Ready. *Fertility Sterility Dialogue*. Apr 14, 2020. ><https://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-andsterility/posts/65676-deep-inside-the-pandemic-from-inactivity-to-action-let-s-be-ready>

SAEC - Sociedad Argentina De Embriología Clínica. Recomendaciones Para El Reinicio De La Actividad Del Laboratorio De Fiv 23 De Abril 2020. Documento 4 - 24 De Abril 2020. Available at: http://www.saec.com.ar/noticia_15.asp

SART – Society for Assisted Reproductive Technology. Embryology laboratory suggestions for COVID-19. Available at: <https://www.sart.org/professionals-and-providers/covid-19-resources/embryology-laboratory-suggestions-for-covid-19/>

SEF – Sociedad Española De Fertilidad / ASEBIR - Asociación Para El Estudio De La Biología De La Reproducción Recomendaciones Para La Seguridad Y Reducción De Riesgos Ante La Infección Por Coronavirus (SARS-Cov-2) En Las Unidades De Reproducción Asistida. Versión 1: 20/04/2020. Available at: <http://www.saec.com.ar/>

Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, Feinberg EC, Taylor HS, Toner JP, Kawwass JF. Prior and Novel Coronaviruses, COVID-19, and Human Reproduction: What Is Known? 2020. *Fertil Steril*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025>. In Press.

Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, Wang W, Li C, Diao F, Hu Z, Yang X, Yao B, Liu Y. Absence Of 2019 Novel Coronavirus In Semen And Testes Of COVID-19 Patients. Biol Reprod. 2020 Apr 16. Pii: loaa050. Doi: 10.1093/Biolre/loaa050. [Epub Ahead Of Print]

Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J Med Virol. 2020 doi:10.1002/jmv.25722. In press.

Yakass MB, Woodward BJ. COVID-19: Should We Continue To Cryopreserve Sperm During The Pandemic? Reprod Biomed Online. 2020. In Press.

WHO - World Health Organization. Global Surveillance For Human Infection With Coronavirus Disease (COVID-19) (Accessed 17 February 2020). Available at: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))

G. CUIDADOS NA CLÍNICA: EQUIPE E PACIENTES

Com a estabilização da pandemia do COVID-19, o retorno à rotina diária, assim como os tratamentos de reprodução assistida (TRA), deverão se restabelecer. A infertilidade é uma doença e, uma vez que o risco de infecção por SARS-CoV-2 está diminuindo, todos os tratamentos com TRAs podem ser reiniciados para qualquer indicação clínica, de acordo com os regulamentos locais.

Antes que as práticas de cuidados reprodutivos possam ser retomadas com segurança, as recomendações das autoridades de saúde do seu país, estado e município devem ser rigorosamente seguidas e vários pontos devem ser considerados. Os serviços de Reprodução Assistida que se propuserem a retomar suas atividades deverão intensificar rotinas de desinfecção dos ambientes de atendimento e protocolos de avaliação e acompanhamento com o intuito de orientar e prevenir quaisquer riscos de contágio de sua equipe, de seus fornecedores, bem como dos casais a serem tratados. Nesse ponto, é necessário atender às medidas de vigilância e segurança, minimizando os riscos relacionados a uma possível contaminação de pacientes ou de equipe para SARS-CoV-2 durante o tratamento.

As orientações foram divididas com o objetivo de abranger todos os cuidados com os ambientes dos Serviços de Reprodução Assistida, com a equipe técnica e colaboradores e com os pacientes:

A- Triagem da equipe

Devem ser coletadas informações sobre o estado de saúde, sintomas e estilo de vida dos membros da equipe clínica e dos indivíduos que vivem no mesmo domicílio para avaliar os riscos de um possível contágio (tabela 1) e a partir desta triagem seguir com as atividades ou iniciar com os protocolos de avaliação e seguimento (figura 1)(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S.E.G.O. 2020; World Health Organization - WHO 2020; 2020; European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE 2020; AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE -ASRM 2020; World Health Organization - WHO 2020; Bedford et al. 2020).

Além disso, diante do atual cenário e da peculiaridade dos tratamentos de reprodução assistida, bem como do risco de um funcionário com infecção comprometer todo o BCTG, é recomendado que todos os integrantes da equipe, mesmo assintomáticos, realizem o teste para detecção do vírus ou a sorologia para IgM ou IgA e IgG, ou testes equivalentes, desde que estes testes estejam disponíveis.

Condutas frente aos possíveis resultados:

- Funcionários com rastreio negativo e que não puderam fazer o teste para detecção do vírus ou a sorologia para IgM ou IgA e IgG e forem considerados de baixo risco de exposição poderão iniciar as suas atividades, devendo monitorar seus sintomas e manter seu estado de baixa exposição de risco.

- Funcionários com fatores de risco como diabetes, doenças respiratórias crônicas e doenças renais crônicas, recomenda-se o afastamento das atividades até que a redução do risco de infecção por SARS-COV-2 tenha diminuído em sua região.

- Funcionários com rastreio positivo devem ficar afastados e realizar o teste para detecção do vírus ou a sorologia para IgM e/ou IgA e IgG ou testes equivalentes antes de iniciar as suas atividades, se sintomáticos devem fazer teste RT-PCR ou equivalente.

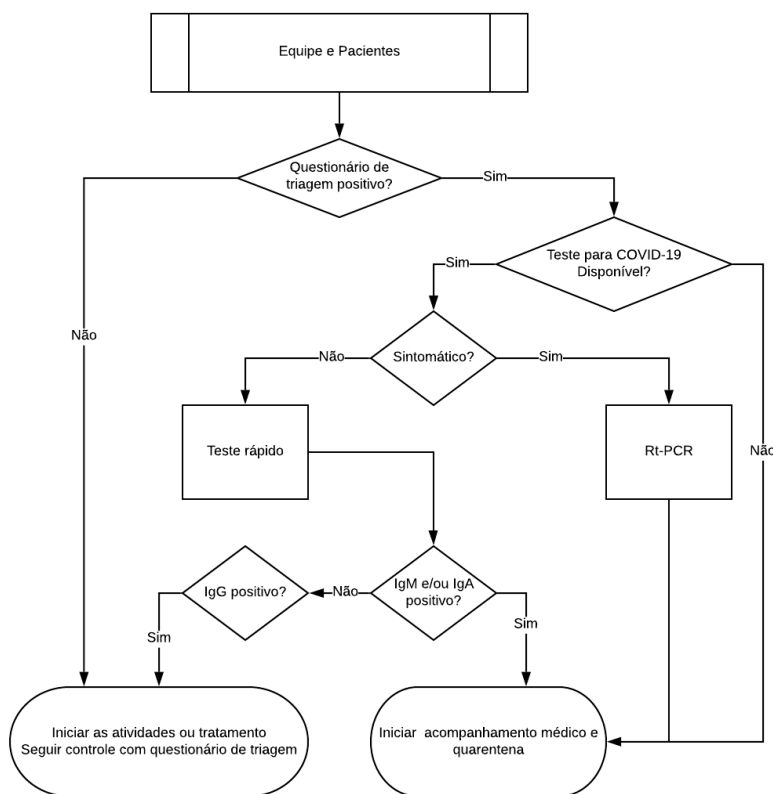
- Os funcionários com teste positivo, tanto para SARS-CoV-2, como para sorologia de IgM e/ou IgA independentemente de apresentarem sintomas, devem receber orientação em saúde ocupacional e entrar em quarentena. É mandatório, quando o teste for realizado pelo BCTG, reportar os casos positivos para a vigilância sanitária, por meio do formulário eletrônico http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=15682.

Caso algum membro da equipe tenha seu diagnóstico confirmado por infecção por COVID-19, recomenda-se testar por RT-PCR os demais integrantes de equipe que tiveram contato com o caso positivo.

Preferencialmente, a equipe deve ser subdividida em “miniequipes”, com o mínimo de interações entre elas e com turnos diferentes ou esquemas rotativos para minimizar o risco de exposição entre os colaboradores do serviço.

Tabela 1. Questionário de triagem para funcionários e pacientes		
Nome:	Data:	
Função/posição:	Conclusão/condução* :	
1. Avaliar sintomas: teve algum dos seguintes sintomas?	Sim	Não
- Febre acima de 37,5°C		
- Tosse		
- Dor de garganta		
- Perda do olfato ou paladar		
- Você esteve doente nas últimas duas semanas?		
2. Avaliar exposição de risco:	Sim	Não
Você já entrou em contato com alguém com algum desses sintomas acima?		
Você viajou para uma área de alto risco para o COVID-19 nacional ou internacionalmente?		
Você trabalha em um hospital, lar de idosos ou estabelecimento de saúde?		
3. Diagnóstico de COVID-19 conhecido:	Sim	Não
Você foi diagnosticado com COVID-19?		
Se você foi e se recuperou, possui laudo médico de liberação?		
Você mora com alguém que foi diagnosticado com infecção por COVID-19?		
4. Condições médicas:	Sim	Não
Você tem uma condição médica grave como diabetes, doença respiratória, doença renal crônica, etc.?		
*Conclusão/Condução:		
Rastreio negativo (todas as respostas negativas): liberado para atividade/iniciar tratamento.		
Rastreio positivo (alguma resposta positiva): realizar o teste de SARS-CoV-2 IgM ou IgA / IgG ou tes-		

Figura 1. Sumário da triagem da equipe/ pacientes



B- Triagem dos pacientes

É recomendável realizar a triagem preliminar dos pacientes (**tabela 1**) duas semanas antes do início do tratamento, preferencialmente a distância (telefone, mídias sociais, entre outros). Esta triagem deve ser refeita durante todo o tratamento sempre no dia anterior ao atendimento (**figura 1**) (World Health Organization - WHO 2020; 2020; 2020; European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE 2020; AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE -ASRM 2020; Bedford et al. 2020; SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S.E.G.O. 2020).

Condutas frente aos possíveis resultados:

- Pacientes com **rastreamento negativo** e forem considerados de baixo risco de exposição poderão iniciar o tratamento, sendo que o rastreamento deve ser feito durante todo o tratamento na véspera de cada atendimento.

- Pacientes com alto risco de exposição ao SARS-COV-2 e/ou com condição médica grave como diabetes, doença respiratória, doença renal crônica, recomenda-se postergar o tratamento até melhora dos índices locais de infecção por COVID-19.

- Pacientes com **rastreamento positivo** devem ser encaminhados para realizar **testes de sorologia para IgM e/ou IgA / IgG ou testes equivalentes**. Testes adicionais podem ser realizados de acordo com as recomendações das autoridades de saúde. Se sintomáticos devem ser encaminhados para aconselhamento, fazer **teste RT-PCR** ou equivalente e não podem iniciar o tratamento até que a infecção seja sanada e documentada por um teste de RT-PCR negativo ou equivalente, especialmente nos casos em que houve necessidade de suporte respiratório durante o episódio de infecção por SARS-COV-2.

- Pacientes com teste **positivo**, tanto para RT-PCR, como para **IgM e/ou IgA** independentemente dos sintomas, devem receber orientação em saúde e entrar em quarentena.

- Pacientes com teste **positivo** para **IgG** e negativos para IgM e/ou IgA serão considerados imunes e poderão iniciar as atividades, mas deverão manter os cuidados de prevenção devido a uma possível reinfecção.

- Todos os pacientes com uma infecção confirmada prévia por COVID-19 devem apresentar evidências médicas de recuperação completa, preferencialmente por teste diagnóstico, para serem elegíveis para o tratamento, especialmente nos casos em que houve necessidade de suporte respiratório durante o episódio de infecção por COVID-19.

C - Cuidados na Clínica

Fluxo de circulação

Os espaços ocupados e a circulação de funcionários, colaboradores e pacientes deve ser cautelosamente revista. Quando possível, a circulação deve ser realizada de maneira unidirecional, com entrada, saída e rotas bem definidas para evitar o encontro de pessoas nos corredores e locais de atendimento. Oportunamente e sempre que possível os espaços de espera devem ser mantidos com ventilação abundante e natural e as cadeiras com espaçamento mínimo entre elas. Sugere-se que as cadeiras com revestimento de tecido devam ser substituídas por cadeiras de superfície resistente aos produtos utilizados para desinfecção de ambientes e mobiliário (**World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee** (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS 2020). Dispositivos dispensadores de solução sanitizante devem ser distribuídos pelas áreas de circulação de pessoas e sua utilização deve ser estimulada.

Limpeza e desinfecção

A quantidade de vírus presente nas superfícies parece diminuir consideravelmente quando a mesmas são higienizadas por desinfetantes, especialmente as superfícies tocadas pelo paciente e seu espaço ao redor.

Não há recomendação diferenciada para a limpeza e desinfecção de superfícies após o contato com casos suspeitos ou confirmados pelo COVID-19. Porém, é fundamental que os serviços revisem e estabeleçam procedimentos operacionais de limpeza e desinfecção dos ambientes e superfícies conforme recomendações da OMS (**Agência Nacional de Vigilância Sanitária** - ANVISA 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS 2020; World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020) As formulações eficientes e o tempo em que devem permanecer em cada superfície para garantir a desinfecção é apresentada na tabela 2(Kampf et al. 2020).

Todos os equipamentos médicos, as roupas utilizadas nos serviços de saúde (ex: lençóis, fronhas, cobertores, toalhas, roupas de pacientes) e utensílios usados em serviço gerais e refeições devem ser gerenciados de forma segura, de acordo com procedimentos previamente estabelecidos nos serviços de saúde, conforme descrito no “Manual de Processamento de Roupas de Serviços de Saúde” (Álvares e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil) 2009). Devido a isto, recomenda-se a utilização de lençóis descartáveis nas macas e camas de recuperação pós anestésica; para a limpeza dos equipamentos utilizar água, sabão ou detergente, e para a desinfecção pode ser utilizado hipoclorito de sódio 1% ou outros saneantes conforme orientação do fabricante.

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA 2018), o tratamento dos resíduos dos pacientes suspeitos ou confirmados pelo SARS- COV2 deve ser enquadrado na categoria A1, devendo ser acondicionados em saco branco leitoso, substituídos quando atingirem 2/3 de sua capacidade e identificados pelo símbolo de substância infectante, com rótulos de fundo branco, desenho e contorno pretos. Os sacos devem ser armazenados em recipientes de material lavável e com tampa.

Como regra geral, os exames não essenciais devem ser adiados ou cancelados para minimizar a exposição de um grupo de pacientes em risco a um potencial contato com SARS-CoV-2 (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020).

Também, deve-se evitar deixar os acessórios não utilizados expostos e considerar deixar os pouco utilizados guardados em local adequado. Recomenda-se reduzir ao mínimo o número de transdutores conectados à máquina de ultrassom. Todos os outros transdutores devem ser armazenados individualmente com segurança em um gabinete limpo e fechado, conforme necessário (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020).

O equipamento deve ser limpo com agentes sanitizantes, seguido de aplicação de agente biocida recomendados pelo fabricante do aparelho e conforme apresentado na tabela 2. Isso inclui o monitor do equipamento de ultrassom e a interface do usuário (por exemplo, teclado, botões, track ball, tela sensível ao toque), transdutores, cabos, etc. Essa limpeza deve ser realizada no início e no final de cada turno de trabalho e entre cada exames realizado (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020).

O gel de ultrassom tem sido associado a vários surtos e no contexto da Pandemia de COVID-19, sendo assim, quando possível, recomenda-se o uso de pacotes de gel não estéreis de uso único para qualquer exame de ultrassom. Quando não for possível, o frasco de gel deve permanecer com a tampa fechada e deve ser desinfetado, como em todos os outros componentes da máquina de ultrassom, após cada exame (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), Abramowicz, e Basseal 2020).

Bloco Cirúrgico e sala de recuperação pós anestésica

Recomenda-se estabelecer um maior intervalo entre os procedimentos cirúrgicos a fim de que a higienização com segurança dos equipamentos e da sala cirúrgica seja possível (Ti et al. 2020). A utilização de equipamentos e materiais descartáveis (Tao et al. 2020) deve ser considerada pelo Serviço, bem como a não utilização de adornos pela equipe nestes locais (MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO 2011, 32).

D- Cuidados com a equipe

Toda a equipe deve ser treinada nos processos e protocolos para lidar com a prevenção da transmissão e contágio do COVID-19, além disso deve ser orientada a comunicar seu supervisor ou chefia imediata se tiver qualquer um dos sintomas relacionados ao COVID-19 ou ter tido algum contato de risco conforme utilizando o questionário de triagem em intervalos regulares (tabela 1). Devido ao risco de contaminação e persistência do SARS-COV-2 nas diferentes superfícies (figura 3), cuidados adicionais devem ser tomados (MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS 2020; Centers for Disease Control and Prevention - CDC 2020).

Equipe de apoio (seguranças, motoristas, secretárias, financeiro, copa...)

A equipe de apoio deverá usar o EPIs conforme tabela 3 baseada nos riscos potenciais a sua função após adequada orientação e treinamento desde seu uso até adequado descarte. Além disso, evitar tocar superfícies próximas ao paciente (mobiliário e equipamentos para a saúde) e aquelas fora do ambiente próximo ao paciente, com luvas ou outros EPI contaminados ou com as mãos contaminadas

Os *manobristas* deverão usar os EPIs recomendados e higienizar volante, botões, maçaneta e chaves do carro tanto antes de entrar no veículo como na entrega ao cliente. Os seguranças deverão estar devidamente protegidos com máscaras e manter o distanciamento social, sempre que possível.

A *equipe de atendimento* ao paciente deverá dar prioridade à utilização de *head sets* para atendimento telefônico e realizar a higienização do aparelho após cada atendimento.

Se houver a necessidade de trocas de itens entre pacientes e colaboradores, tais como cartões de crédito, espécies ou cheques, após o recebimento, o colaborador e o paciente deverão fazer uso de álcool gel. Dar preferências por pagamentos via transferência bancária ou uso de cartão de crédito por aproximação.

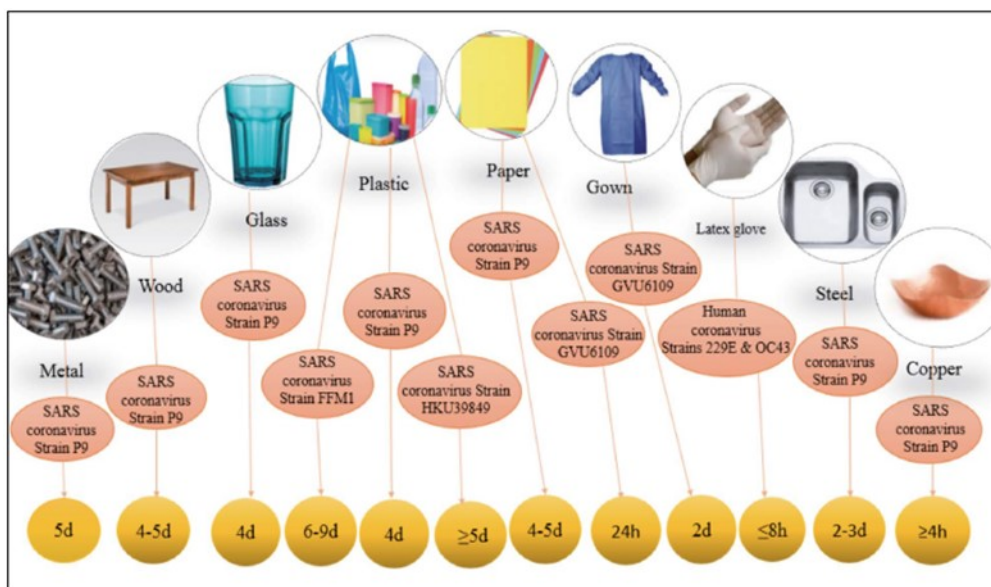
A impressão e assinatura dos termos de consentimentos/contratos entre a clínica e o paciente deverão ser lidos e assinados nas dependências da clínica, a fim de que se evite a circulação dos papéis entre casa/clínica e quando possível, priorizar assinatura digital. Além disso, dar preferência ao acesso de exames sorológicos dos pacientes digitalizados.

Recomenda-se que *reuniões clínicas e administrativas* sejam realizadas de modo virtual a fim de que se evitem aglomerações entre os colaboradores;

Equipe de limpeza

A equipe de limpeza merece especial atenção no uso adequado dos EPIs devido ao risco potencial de contaminação pela persistente do SARS-COV-2 nas superfícies (figura 3), especialmente na manipulação de produtos que possam gerar aerossóis (tabela 3).

Figura 2: Persistência do SARS-COV-2 nas superfícies



Equipe enfermagem (técnicas, enfermeiras) e equipe médica

Devido ao contato direto com o paciente e com os produtos residuais resultantes de cada procedimento é necessário o uso adequado dos EPIs para cada procedimento conforme demonstrado na tabela 3, além dos demais cuidados já descritos nesta sessão.

Equipe anestesista

Os profissionais de anestesia devem usar máscaras N95 ou semelhantes apropriadamente ajustadas e protetor facial e ao realizar procedimentos que possam gerar pequenas partículas em aerossol (tabela 3) (Ti et al. 2020).

Equipe laboratório

Sugere-se que as estações de trabalho devam ser divididas entre os embriologistas de acordo com os procedimentos diários, de modo que o embriologista realize os procedimentos somente em sua estação de trabalho, sem a necessidade de se expor a todos os equipamentos do laboratório e que um seja escolhido para fazer a função administrativa no laboratório para evitar que itens como telefone e computadores sejam compartilhados por todos os colegas diariamente.

Os procedimentos de segurança já realizados na rotina devem ser redobrados a fim de reduzir a exposição ao fluido folicular e seminal realizando o descarte seguro o mais rápido possível. As diretrizes publicadas e os princípios de boas práticas de laboratório devem ser seguidos o tempo todo (INMETRO 2019).

Tabela 3. Riscos potenciais e equipamentos de proteção individual (EPIs) que são recomendados para os trabalhadores dos serviços de reprodução assistida

Atividade/ procedimento	Risco	Máscara	Luvas	Protetor facial	Avental impermeável	Outros	Pacientes
Segurança	Gotículas	Cirúrgica					Máscara
Motorista da clínica	Gotículas	Cirúrgica	X				Máscara
Registro do paciente/ Atendimento secretária/ Financeiro	Gotículas	Cirúrgica		recomendado			Máscara
Avaliação dos sinais vitais e procedimentos equipe enfermagem	Gotículas	Cirúrgica	X	recomendado			Máscara
Consulta médica	Gotículas	Cirúrgica		recomendado			Máscara
Atendimento de casos suspeitos (equipe de enfermagem, médicos...)	Gotícula, Respingo	N95 ou equivalente	X	X	X		Máscara
Ultrassom	Gotículas	Cirúrgica	X	recomendado			Máscara
Biópsia endometrial	Gotícula, respingo	Cirúrgica	X	X			Máscara
Inseminação Intrauterina	Gotícula, respingo	Cirúrgica	X	X			Máscara
Transferência embriônica	Gotícula, Respingo	Cirúrgica	X	X			Máscara
Coleta Oocitária	Gotícula, Respingo, agulha, geração de aerossóis	N95 ou equivalente	X	X	X		
Anestesiata	Gotícula, geração de aerossóis	N95 ou equivalente	X	X	X		
Profissionais da limpeza em locais sem geração de aerossóis	Material com RNA viral	Cirúrgica	X	X	X	Botas e aventais laváveis	
Profissionais da limpeza onde possa haver geração de aerossóis	Material com RNA viral ou risco geração de aerossóis	N95	X	X	X	Botas e aventais laváveis	

Baseado nas recomendações de proteção aos trabalhadores dos serviços de saúde no atendimento de COVID-19 e outras síndromes gripais, MINISTÉRIO DA SAÚDE e CDC guidance for the selection and use of PPE in Healthcare Settings

E- Cuidados com os pacientes

A educação do paciente sobre o risco e a prevenção do COVID-19 é uma etapa essencial antes, durante e após o tratamento.

A educação do paciente deve incluir procedimentos operacionais padrão sobre o uso de equipamento de proteção individual, se necessário, assessoria na continuação do distanciamento social e prevenção de contato físico humano desnecessário, orientação quanto aos sintomas da infecção por SARS-CoV-2 ou ocorrência de exposição (Centers for Disease Control and Prevention - CDC 2020).

Se um paciente potencialmente positivo para COVID-19 precisar continuar o tratamento (paciente oncológico ou alto risco de OHSS), as seguintes medidas devem ser adotadas para reduzir os riscos de transmissão aos membros da equipe, como a seguir: utilização de máscaras FFP2/3 de acordo com os requisitos de serviço clínico; utilização de avental descartável; preferencialmente adotar como último procedimento do dia; desinfecção da sala de operações e laboratório de fertilização in vitro, desde chão à paredes, com hipoclorito de sódio após o término dos procedimentos (Centers for Disease Control and Prevention - CDC 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS 2020).

Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2010. “Manual de Limpeza e Desinfecção de Superfícies.pdf”. 2010. <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Manual%20de%20Limpeza%20e%20Desinfec%C3%A7%C3%A3o%20de%20Superf%C3%ADcies.pdf>.

———. 2018. “RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 222, DE 28 DE MARÇO DE 2018”. 2018. http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/RDC_222_2018_.pdf/c5d3081d-b331-4626-8448-c9aa426ec410.

Álvares, Cláudia Moraes, e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 2009. *Processamento de roupas de serviços de saúde: prevenção e controle de riscos*. Brasília: ANVISA.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE -ASRM. 2020. “AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) PATIENT MANAGEMENT AND CLINICAL RECOMMENDATIONS DURING THE CORONAVIRUS (COVID-19) PANDEMIC Update #3”. 24 de abril de 2020. <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforceupdate3.pdf>.

Bedford, Juliet, Delia Enria, Johan Giesecke, David L. Heymann, Chikwe Ihekweazu, Gary Kobinger, H. Clifford Lane, et al. 2020. “COVID-19: Towards Controlling of a Pandemic”. *Lancet (London, England)* 395 (10229): 1015–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30673-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30673-5).

Centers for Disease Control and Prevention - CDC. 2020. “Guidance for the Selection and Use of Personal Protective Equipment (PPE) in Healthcare Settings”. 2020. <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/ppe/ppeslides6-29-04.pdf>.

ien D’anesthesie, março. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>.

INMETRO. 2019. “PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO”.

Kampf, G., D. Todt, S. Pfaender, e E. Steinmann. 2020. “Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation with Biocidal Agents”. *The Journal of Hospital Infection* 104 (3): 246–51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS. 2020. “Recomendações de proteção aos trabalhadores dos serviços de saúde no atendimento de COVID-19 e outras síndromes gripais”. 2020. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/16/01-recomendacoes-de-protecao.pdf>.

MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. 2011. “NR 32 - SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO EM SERVIÇOS DE SAÚDE”. 2011. <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR32.pdf>.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S.E.G.O. 2020. “RECOMENDACIONES DE LA SECCIÓN DE ESTERILIDAD E INFERTILIDAD DE LA SEGO (SEISEGO) PARA LA REACTIVACIÓN ASISTENCIAL DE LOS CENTROS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”.

Tao, K. X., B. X. Zhang, P. Zhang, P. Zhu, G. B. Wang, X. P. Chen, General Surgery Branch of Hubei Medical Association, e General Surgery Branch of Wuhan Medical Association. 2020. “[Recommendations for general surgery clinical practice in novel coronavirus pneumonia situation]”. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi [Chinese Journal of Surgery]* 58 (0): E001. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.0001>.

Ti, Lian Kah, Lin Stella Ang, Theng Wai Foong, e Bryan Su Wei Ng. 2020. “What We Do When a COVID-19 Patient Needs an Operation: Operating Room Preparation and Guidance”. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D’anesthesie*, março. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>.

World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee (Jacques S. Abramowicz, Iwaki Akiyama, David Evans, J. Brian Fowlkes, Karel Marsal, Yusef Sayeed and Gail ter Haar), J. S. Abramowicz, e J. M. Basseal. 2020. “World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Position Statement: How to Perform a Safe Ultrasound Examination and Clean Equipment in the Context of COVID-19”. *Ultrasound in Medicine & Biology*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.033>.

World Health Organization - WHO. 2020. “Coronavirus”. 2020. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.

———. 2020. “COVID-19 Situation Reports”. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

———. 2020. “Virtual press conference on COVID-19 – 11 March 2020”. 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?>

Capítulo 7 - Implicações éticas, socioeconômicas e pessoais

Andrea Duarte Damasceno Vieira, Fábio Roberto Cabar, Cassia Avelar, Érika Vieira de Souza Jordão, Fábio Roberto Cabar, Helena Prado Lopes, Gabriela Prella Ledur Leopoldo de Oliveira Tso, Luciana Segurado Côrtes, Rodolfo Salvato, Selmo Geber, Nicolas Thiago Cayres de Souza, Barbara Freire do Espirito Santo, Raquel Meirelles Gaspar Coelho Guimarães, Flavia Rocha Torelli,

A. Bioética na crise

Érika Vieira de Souza Jordão, Luciana Segurado Côrtes,

B. Gestão de Clínicas, o que fazer?

Leopoldo de Oliveira Tso, Rodolfo Salvato, Selmo Geber,

C. Aspectos Jurídicos no processo

Barbara Freire do Espirito Santo, Fábio Roberto Cabar, Nicolas Thiago Cayres de Souza,

D. Aspectos psicológicos das equipes

Andrea Duarte Damasceno Vieira, Cassia Avelar, Flavia Rocha Torelli, Raquel Meirelles Gaspar Coelho Guimarães, Helena Prado Lopes

Capítulo 7 - BIOÉTICA NA CRISE

REFLEXÕES BIOÉTICAS NO ÂMBITO DA REPRODUÇÃO HUMANA EM TEMPOS DE PANDEMIA DE COVID-19

INTRODUÇÃO

Bioética é um campo do saber que desponta ao trazer esperança conferida pela união da busca pela compreensão da vida com a busca por uma ética que oriente nosso presente e aponte alternativas humanizadoras para o futuro que nos espreita (Taitson et al., 2016).

O neologismo “bioética” é atribuído ao oncologista norte-americano Van Rensselaer Potter que o utilizou, pela primeira vez, no livro *Bioethics: bridge to the future* (Potter, 1971). Nesse contexto, no início dos anos 1970, a bioética foi difundida como uma nova forma de perceber e refletir acerca dos problemas cotidianos estabelecendo os limites por meio da ética aplicada, incorporando conceitos mais abrangentes relacionados à qualidade de vida humana, com a inclusão, além das questões biomédicas, de temas como o respeito ao meio ambiente e ao próprio ecossistema como um todo (Potter, 1970, 1971).

A despeito das críticas à universalização da chamada teoria dos quatro princípios proposta por Beauchamp e Childress (2001), publicada no livro *Principles of Biomedical Ethics*, em 1979, há um notório reconhecimento da classe científica da praticidade e utilidade para análise e reflexão de situações clínicas e em pesquisa. Em muitas situações, o modelo principialista não consegue abarcar todas as reflexões necessárias, por isso, alguns autores acrescentam outros conceitos, como o proposto por Taitson et al. (2016), que além dos quatro princípios, delimitam outros, elencados a seguir: 1) respeito pelo indivíduo ou autonomia - que compreende a garantia pela autonomia do sujeito, bem como a proteção da pessoa considerada sob condição de “vulnerabilidade”; 2) não-maleficência ou a obrigação de não causar dano aos outros, principalmente, não matar, nem tratar com crueldade; 3) beneficência, tendo em vista a maximização de benefícios e, ao mesmo tempo, minimizar os riscos, de modo a nunca lesar o sujeito de pesquisa; 4) justiça, como obrigação de distribuir com equidade danos e benefícios; 5) fidelidade ou a obrigação de manter promessas e contratos; 6) veracidade ou obrigação de dizer a verdade; 7) confidencialidade ou a obrigação de não revelar informações, de respeitar a privacidade e de proteger informações confidenciais (Taitson et al., 2016).

Hoje, as discussões bioéticas são acaloradas no que tange ao seu estatuto epistemológico, à sua abrangência temática, a seus paradigmas, à sua fundamentação e aos seus princípios. Trata-se de uma nova sensibilidade humana que leva a cuidar, zelar, promover dignidade humana e qualidade de vida (Pessini & Barchifontaine, 2007).

Assim, há o desdobramento da Bioética para a ética Biomédica, que se ocupa de assuntos referentes ao início da vida humana (embrião humano), da saúde, da qualidade de vida (a utilização de fármacos, de novas terapias), sua proteção (cura e prevenção de doenças, o prolongamento da vida) e o fim da vida. Nesse sentido, a Bioética assume um caráter acadêmico no horizonte das ciências biomédicas (especialmente, a Biologia), nos comitês de ética em pesquisa e no contexto dos últimos debates sobre o caráter ético dos experimentos com células-tronco, terapias gênicas e outros temas controvertidos, tais como: eutanásia, anencefalia e aborto (Taitson et al., 2016).

Ampliando para o campo da reprodução humana, há inúmeros desafios à reflexão bioética. Os aspectos éticos mais importantes que envolvem questões de reprodução humana assistida são os relativos à utilização do consentimento informado; à doação de espermatozoides, óvulos, pré-embriões e embriões; à seleção de embriões com base na evidência de doenças ou problemas associados; à maternidade substitutiva; à doação compartilhada de óvulos; às pesquisa e criopreservação (congelamento) de embriões (Goldim, 2011).

Esse evento estabeleceu a possibilidade da utilização das técnicas de Reprodução Assistida a muitos casais com a impossibilidade de gestar, levando alento e esperança, a partir da utilização de protocolos pré-estabelecidos mundialmente.

BIOÉTICA NO ÂMBITO DA REPRODUÇÃO HUMANA EM TEMPOS DE PANDEMIA DE COVID-19

O surto da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19) levanta dilemas éticos únicos, porque gera demandas para a sociedade em todos os setores da vida, nacional e internacionalmente. Os profissionais de saúde devem lidar com decisões sobre a alocação de recursos escassos que podem eventualmente causar sofrimento moral e afetar a saúde mental. Todos devem lidar com restrições à liberdade de movimento que fecharam economias inteiras na tentativa de aplinar a curva epidêmica (Gates, 2020).

Certamente, uma pandemia não é uma comparação perfeita com a guerra, como afirmam alguns especialistas em ética; no entanto, ambas carregam muitas conseqüências indiretas semelhantes. Invariavelmente, ambas causam declínios nas necessidades básicas, interrompem as rotinas diárias e criam crises inesperadas (Schumm, 2020). Do ponto de vista médico, itens críticos, incluindo máscaras faciais, equipamentos de proteção e ventiladores, estão em níveis exponencialmente baixos, potencialmente desencadeando um ponto de inflexão em áreas devastadas, onde os médicos podem ter que decidir quem merece cuidados que salvam vidas e quem eles não podem salvar (Shruti et al., 2020).

Diante da pandemia, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) determinou uma nova orientação sobre cuidados com a fertilidade durante a pandemia de COVID-19. Publicada, inicialmente, em 17 de março de 2020, recomendou a suspensão de novos ciclos de tratamento, incluindo *fertilização in vitro* (FIV), inseminação intrauterina (IUI) e preservação não urgente de gametas. Tratamentos urgentes, como a criopreservação de oócitos e espermatozóides antes da terapia gonadotóxica iminente e cirurgia reprodutiva extirpativa, poderiam continuar (ASRM, 2020). Isso foi estendido também à SBRA (Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida) em nota emitida em 21 de março de 2020 e complementada em 15 de abril de 2020 (SBRA & REDLARA, 2020).

Assim, a escolha de continuar o tratamento médico reprodutivo suscita várias preocupações éticas, que podem ser exploradas usando os princípios bioéticos de beneficência, não maleficência, veracidade, justiça distributiva e autonomia. É recomendável que a conduta médica deve visar, primeiramente, ao princípio da não maleficência ou "não fazer mal". Nesse momento, as pesquisas sobre o efeito do COVID-19 na gravidez e no feto são extremamente limitadas, e novos dados surgem diariamente, mas as evidências sugerem que o COVID-19 pode ser particularmente prejudicial para as mulheres grávidas (Shruti et al., 2020). A gravidez é considerada um estado imunocomprometido e, historicamente, até a influenza sazonal está associada ao aumento de cinco vezes na mortalidade materna e perinatal, incluindo abortos espontâneos, natimortos, doenças e mortes neonatais precoces, além de partos prematuros (Memoli et al., 2012).

Já os princípios da veracidade e da responsabilidade médica conferem ao médico o dever de atuar no sentido de obedecer às normas técnicas e científicas recomendadas pelos comitês científicos e informar, para os pacientes, os perigos agravados para si e para a equipe clínica de resolver complicações de tratamento em uma pandemia de COVID-19. Além da confiança dos pacientes, os médicos também devem ser sinceros com os funcionários sobre riscos conhecidos - ou o fato de haver muitas incógnitas em relação a esse vírus. A decisão de suspender, temporariamente, os casos não emergentes para minimizar a propagação de doenças e preservar recursos reforça essa fidelidade, em vez de quebrá-la (Shruti et al., 2020).

A interrupção do tratamento com a intenção de racionar os cuidados durante um período de crise exemplifica o princípio da justiça - priorizando as necessidades da sociedade em detrimento dos desejos individuais ou organizacionais. Restrições aos prestadores de cuidados médicos forçam a alocação de recursos com base na gravidade da doença; embora a infertilidade seja considerada uma doença, não é uma situação de emergência (Shruti et al., 2020).

A contextualização de cada cenário em relação ao status de infecção por COVID-19 faz-se necessária para avaliar a reabertura dos centros de reprodução ou não. E, uma vez, reiniciados os tratamentos de infertilidade, devem-se oferecer todos os equipamentos de segurança para pacientes e equipe; adotarem-se estratégias de menor risco de complicações como *freeze all* e *mild stimulation*; testagem de todos os personagens envolvidos e sempre orientar e informar aos pacientes acerca de todas as possibilidades; benefícios e efeitos colaterais do tratamento, respeitando assim a autonomia da paciente. Independentemente do que os governos determinam, os médicos devem agir no melhor interesse de seus pacientes, funcionários e comunidades (Shruti et al., 2020).

Percebe-se que essas ações são compatíveis com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) no Guia de Manejo Ético em Doenças Infecciosas (WHO, 2016), que lista os princípios a serem seguidos: justiça (equidade), beneficência, utilidade, respeito pelas pessoas, liberdade (social, religiosa, política), reciprocidade e solidariedade. Assim, por razões pragmáticas e éticas, manter a confiança da população em esforços de resposta a epidemias é de fundamental importância.

Associado a isso, Saxena et al. (2019) relatam que os comitês nacionais de ética, apoiados pela OMS, investiguem pesquisas colaborativas relevantes de consórcios e agências de financiamento externas, trabalhando no sentido de pôr em prática essas recomendações, para apoiar a realização de pesquisas eficazes durante surtos.

Conclui-se que os dados do Ministério da Saúde da Espanha (Ministerio de Sanidad, 2020) afirmam que a ética não pode ser abandonada durante uma catástrofe de saúde pública, como é uma pandemia com as características da COVID-19. Esse relatório trata das implicações problemáticas relacionadas aos aspectos de saúde, particularmente, à prevenção e ao atendimento clínico, mas também como garantir a preservação dos direitos fundamentais, com atenção especial aos grupos mais vulneráveis, levando em consideração aspectos da justiça e o dever de cuidar e gerenciar recursos. Além disso, a imposição da prevalência de interesses gerais sobre interesses individuais em uma situação de pandemia, pode levar à restrição ou suspensão de direitos fundamentais de vários tipos, e não deve invadir o conteúdo essencial desses direitos, estando sujeito aos princípios da equidade, não discriminação, solidariedade, justiça e proporcionalidade.

Considerando o momento de fragilidade e vulnerabilidade das pacientes e diante das considerações elencadas, reforça-se a importância de uma abordagem acolhedora no atendimento aos casais inférteis, enfatizando que o adiamento dos procedimentos visa ao maior cuidado e à proteção e que, no momento oportuno, a concretização do sonho da fertilidade possa acontecer em um cenário de mais segurança para todos.

REFERÊNCIAS

- ASRM - The American Society for Reproductive Medicine [site na Internet]. Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. Washington, D.C.: ASRM; 2020 Available from: <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covidtaskforce.pdf>. Accessed 2020 Apr 3.
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical ethics. 5th ed. Oxford New York: University Press; 2001. p. 12-272. <http://dx.doi.org/10.1136/jme.28.5.332-a>.
- Goldim JR. Bioética e Reprodução. Texto atualizado em 23/07/2011 [Internet]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/biorepr.htm>. Acesso em: 27/04/2020.
- Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. Influenza Other Respir Viruses. 2013 Nov; 7(6): 1033-1039. PMID: [23170853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23170853/). DOI: [10.1111/irv.12055](https://doi.org/10.1111/irv.12055)
- Ministerio de Sanidad. Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos em situaciones de pandemia: el SARS-CoV-2; 2020. Disponível em: www.mscbs.gob.es@sanidagob. Acesso em: 27/04/2020.

Pessini L, Barchifontaine CP. Problemas atuais de Bioética. 8. ed. revista e ampliada. São Paulo: Centro Universitário São Camilo: Loyola; 2017.

Potter VR. Bioethics, the Science of Survival. *Perspect biol med* 1970; 14(1): 127-153. DOI: <https://doi.org/10.1353/pbm.1970.0015>.

Potter VR. *Bioethics: bridge to the future*. New Jersey: Prentice-Hall; 1971.

Saxena A, Horby P, Amuasi J, Aagaard N, Köhler J, Gooshki ES, Denis E, Reis AA. Ethics preparedness: Facilitating ethics review during outbreaks - Recommendations from an expert panel. *BMC Med. Ethics* 2019; 20: 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0366-x>

SBRA - Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida, REDLARA – Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Nota conjunta com a utilização de posicionamento sobre a COVID-19 e os tratamentos de Reprodução Assistida – informações complementares à nota emitida em 21 de março de 2020 e complementada em 15 de abril de 2020 [Internet]. Disponível em: <https://sbra.com.br/noticias/nota-conjunta-com-atualizacao-de-posicionamento-sobre-a-covid-19-e-os-tratamentos-de-reproducao-assistida/>. Acesso em: 27/04/2020.

Schumm L. Food Rationing in Wartime America [Internet]. HISTORY. 2020. Available from: <https://www.history.com/news/food-rationing-in-wartime-america>. Accessed 2020 Apr 14.

Shruti A, Booth R, Madeira JL, Trollice MP, Petrozza J, Lindheim SR. Core bioethical principles and the ethics of continued care during the COVID -19 war. Reflections on how bioethical principles and an analogy to wartime profiteering and privacy apply to continuing non-urgent fertility treatments despite current ASRM COVID-19 recommendations. USA: *Fertility and Sterility*; 2020 April 16.

Taitson PF, D'Assumpção EA, Berti SM, Almeida OJ, eds. *Bioética: vida e morte*. 2.ed. Belo Horizonte: PUC Minas; 2016.

WHO - World Health Organization. *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*. Geneva: WHO; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>.

Gestão de clínicas: o que fazer?

Considerando-se todos os aspectos relacionados ao COVID-19 abordados nesse volume e, entendendo que, brevemente, as clínicas que trabalham com Laboratório de Reprodução Assistida retornarão às atividades habituais, além dos casos individualizados e considerados urgentes que podem ser realizados no momento (Nota técnica 12/20 – ANVISA) é fundamental que haja uma sistematização nas medidas a serem implementadas para evitar ou reduzir ao máximo a transmissão por COVID-19.

As medidas que se seguem, são sugestões e devem ser adequadas a cada serviço, de acordo com sua estrutura e rotina de atividades. Centros que tiverem profissionais imunizados deverão se adequar a essa situação, podendo haver um relaxamento devido ao menor risco (ou ausência) de contágio. Nesses casos, é muito importante informar aos colaboradores e, principalmente, aos pacientes, da condição desses profissionais, para justificar o não uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) (e quando desnecessário) e tranquiliza-los.

As clínicas devem estabelecer medidas administrativas como capacitação dos profissionais de saúde e garantia de suprimento de EPIs aos pacientes e aos profissionais de saúde envolvidos no atendimento e realizar um revezamento dos funcionários para diminuir o número de pessoas no mesmo ambiente, reduzindo o risco de contaminação dos mesmos.

As clínicas devem garantir que as políticas e as boas práticas internas minimizem o risco de transmissão ao COVID-19. Muito importante lembrar que padronização e rotina em um serviço reduzem riscos e erros. Nosso objetivo deve ser manter a assistência médica de qualidade com segurança para os pacientes, colaboradores e profissionais de saúde.

Agendamento de Consultas

Ao agendar consultas, as recepcionistas devem oferecer a possibilidade de consulta por Telemedicina como alternativa à consulta presencial. Orientar os pacientes a trazer os exames previamente realizados, mesmo que tenham sido solicitados em outro serviço. Com isso, haverá diminuição na necessidade de retornos e exposição.

As marcações de consultas e/ou ultrassonografias devem respeitar um intervalo de tempo maior entre as pacientes, de forma a impedir que haja aglomerações na recepção. Esse horário deverá ser adequado ao espaço físico de cada clínica e à quantidade de profissionais que fazem o atendimento simultaneamente. Os pacientes deverão chegar com antecedência de, no máximo, 15 minutos e poderão trazer apenas um acompanhante. No caso de um casal, não será permitida a presença de outra pessoa.

Os pacientes e acompanhantes deverão ser instruídos a informar, já na chegada ao serviço, se apresentam algum sintoma associado a infecção respiratória (tosse, dispneia, coriza, febre). Existe também a alternativa de se realizar um questionário dirigido sobre os sintomas, possíveis contatos prévios com pessoas suspeitas ou confirmadas de terem sido testadas positivamente para COVID-19 e se tem história de viagens a lugares com alto risco de contágio.

Entrada da clínica

Para os casos em que houver serviço de manobrista, o mesmo deverá usar máscara cirúrgica e orientar o local onde o paciente deverá estacionar o veículo.

Na recepção da clínica, os pacientes devem ser orientados a respeitar uma distância de 1 a 2 metros por paciente, enquanto estiverem na sala de espera. Será entregue um questionário para triagem laboratorial e clínica. Deve ser solicitado a cada paciente que use máscara cirúrgica ou protetor facial durante a permanência na clínica. O uso de termômetros digitais (infravermelho) sem contato, apesar de não serem obrigatórios, podem auxiliar a triar possíveis pacientes com febre. Devem ser oferecidas condições de higiene das mãos em pias com dispensador de sabonete líquido, papel toalha, lixeira com tampa e abertura sem uso das mãos e dispensadores com preparações alcoólicas sob as formas gel ou solução a 70%.

Devem ser utilizados alertas visuais (cartazes ou placas) em locais estratégicos da sala de espera, para fornecer aos pacientes e acompanhantes as instruções sobre a forma correta para higienização das mãos, higiene respiratória, etiqueta da tosse, bem como orientações sobre a forma correta de se usar lenços descartáveis e evitar tocar mucosas de olhos, nariz e boca. Os ambientes devem ser ventilados com portas e janelas abertas, se possível. Deve-se restringir o uso de itens compartilhados por pacientes como canetas, pranchetas e telefones e realizar a limpeza e desinfecção dos mesmos e dos equipamentos e superfícies do consultório e de outros ambientes utilizados na assistência ao paciente. Toda equipe deve usar EPIs durante a assistência direta aos pacientes e na limpeza e desinfecção.

Consulta médica

Realizar a limpeza e desinfecção das superfícies do consultório antes e após as consultas. As consultas presenciais deverão respeitar os cuidados de distanciamento, uso de máscaras cirúrgicas por parte do médico e dos pacientes. Quando a distância entre médicos e pacientes for maior que um metro, o uso de máscaras pode ser dispensado. No caso de necessidade de exame físico com possível contato com secreções e/ou sangue, o médico deverá usar óculos ou *face shield*, luvas e capote ou avental descartável para proteção das mucosas dos olhos, nariz, boca, superfícies corporais e roupas.

Ultrassonografia

Deve-se respeitar as mesmas regras de higienização da sala, equipamento e transdutores, entre os exames. Devido à proximidade, médicos e pacientes deverão usar máscaras cirúrgicas. Médicos deverão usar luvas devido ao possível contato com secreções e/ou sangue.

Punção folicular

As punções ovarianas para aspiração folicular deverão ser agendadas com intervalos maiores do que o habitual, de aproximadamente uma hora, de forma a permitir a higienização adequada de todas as superfícies e todos os equipamentos do bloco cirúrgico ou sala de punção. Todos os profissionais que terão contato com a paciente, isto é, médico que fará a punção folicular, anesthesiologista, embriologista, enfermeira e auxiliar de enfermagem, deverão estar paramentados com EPIs adequados para o contato com secreções e sangue. Deve-se usar touca, máscara N95, óculos ou *face shield*, capote impermeável, luvas e sapato fechado. Ao final do procedimento, os EPIs deverão ser retirados de forma adequada, evitando-se contaminação. É importante se evitar o trânsito entre os diferentes setores com EPIs.

Transferência de embriões

Para a transferência de embriões, deve-se seguir os mesmos cuidados com intervalo de tempo entre os procedimentos, de higienização e de uso de EPIs.

Criopreservação com isolamento do banco?

Até o momento, não existem evidências confirmadas da presença do COVID-19 em espermatozoides, óvulos e embriões, assim, não entendemos ser necessário o uso de bancos de criopreservação específicos de quarentena para os pacientes que porventura sejam portadores no momento do congelamento. Mais ainda, não se sabe se, uma vez presentes, o COVID-19 sobreviveria em nitrogênio líquido.

Casos suspeitos

Os casos suspeitos de infecção por COVID-19 deverão receber ~~um~~ atendimento diferenciado para reduzir, ainda mais, o risco de transmissão ~~para a~~ à equipe e ~~para~~ aos outros pacientes. Assim, logo que um caso suspeito chegar à clínica, deve-se disponibilizar máscara cirúrgica ao paciente e ao acompanhante e seguir um fluxo de atendimento especial, com área específica para atendimento e espera. O agendamento desses casos deve ser realizado, preferencialmente no primeiro ou no último horário da clínica, a fim de interferir o menos possível na rotina do serviço e diminuir risco de exposição dos outros pacientes.

Os casos suspeitos devem ser notificados e orientados à coleta de exame para confirmação e, quando necessário, direcionados para suporte avançado aos hospitais de referência, e os casos de menor gravidade para isolamento domiciliar seguindo recomendações do Ministério da Saúde.

Colaboradores

Os colaboradores deverão receber treinamento de como utilizar corretamente os EPIs, principalmente como descartá-los. Além disso, deverão conhecer e seguir rigorosamente o protocolo de atendimento adotado pela clínica, utilização de EPIs, limpeza e de atendimento dos casos suspeitos de infecção por COVID-19. O colaborador deverá informar imediatamente o seu superior caso apresente algum sintoma suspeito ou se alguém do seu círculo de convívio apresentar sintoma suspeito ou confirmação de infecção por COVID-19.

Referencias:

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 04/2020 GVIMS/GGTES/ANVISA. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo coronavírus (COVID-19).
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 12/2020 SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA. Diretrizes para a triagem de pacientes e doadores que irão realizar procedimentos de Reprodução Humana Assis da face a pandemia de Coronavírus (SARS, MERS, 2019-nCoV).
- Matos T, Sampaio M, Geber S. Procedimento Operacional Padrão (POP) Clinica Origen Belo Hoizonte – abril, 2020
- Nery RB, Taulois A, Valle MP. Procedimento Operacional Padrão (POP) Clinica Origen Rio de Janeiro – abril, 2020

3 - ASPECTOS JURÍDICOS NO PROCESSO

O Corona vírus (SARS-COV-2), causador da COVID-19, foi notificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na província de Hubei, China. Já no final do mês de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que tal doença tratava-se de uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, a sexta vez que isso aconteceu desde a primeira vez, em 2009, quando da pandemia de gripe provocada pelo vírus H1N1. Em 11 de março do presente ano, a OMS elevou o estado da contaminação pelo vírus SARS-COV-2 à condição de pandemia. A mudança de classificação não se deveu à gravidade da doença, mas à rápida disseminação geográfica do vírus.

A partir da presença de casos em diversos países do mundo, grandes esforços tem sido utilizados no sentido de combater esse vírus. Esses esforços trouxeram, ao longo dos meses, uma série de modificações no funcionamento das instituições, impondo restrições na rotina e no comportamento dos indivíduos. Essa recomendações e restrições foram implementadas por meio do Direito, com a publicação de leis, portarias, recomendações e outros instrumentos que regulam a vida em sociedade.

Nessa esteira, no Brasil, em 6 de fevereiro de 2020, foi editada, em processo de tramitação de urgência, a lei 13.979, a Lei Nacional da Quarentena, que regulamenta medidas que podem ser adotadas para enfrentar a disseminação da doença no território brasileiro. Algumas dessas medidas são: realização compulsória de exames médicos, testes laboratoriais e coleta de amostras clínicas; regras para exumação, necropsia, cremação e manejo de cadáver; autorização excepcional e temporária para a importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na ANVISA, desde que registrados por autoridade sanitária estrangeira e previstos em ato do Ministério da Saúde, entre outras. A lei, ainda, diferencia quarentena de isolamento e assegura, pelo menos enquanto perdurar a emergência de saúde pública de importância internacional, a dispensa de licitação para aquisição de bens, serviços e insumos de saúde que se dignem a conter a disseminação da calamidade. Também para fins de prevenção, a nova lei obriga a comunicação imediata às autoridades sanitárias sobre possíveis contatos com agentes infecciosos do vírus e sobre a circulação em áreas consideradas como regiões de contaminação pelo SARS-COV-2.

Diante disso, surgem indagações a respeito da constitucionalidade dessas medidas restritivas da liberdade individual. No contexto jurídico, o princípio da liberdade, fundamento da autonomia privada existencial ou patrimonial, encontra limites em outro princípio constitucional, a solidariedade, também previsto pelo art. 3, inciso I da Constituição Federal de 1988. Ao mesmo tempo, é sabido que infringir determinações do poder público voltadas ao impedimento da introdução ou propagação de doença contagiosa é crime, conforme artigo 268 do Código Penal brasileiro.

Passa-se, a seguir, a avaliação de algumas medidas jurídicas relacionadas à Reprodução Humana Assistida no Brasil em tempos de Covid-19.

RECOMENDAÇÃO ANVISA – TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

A ANVISA, por meio da Nota Técnica n. 12/2020, orienta o adiamento de qualquer tratamento de Reprodução Humana Assistida até que a situação dessa pandemia esteja controlada no Brasil. Excetuam-se os casos oncológicos e outros em que o adiamento possa causar maiores danos ao paciente.

O órgão preconiza que casos individuais devem ser discutidos com o médico assistente, levando em conta a análise risco-benefício do emprego dessas técnicas em cada situação. Com relação a doação de gametas e embriões humanos, nacionais e importados, existem as seguintes recomendações:

1. Candidatos à doação que sejam procedentes ou tenham retornado de qualquer país deverão ser considerados inaptos por 30 (trinta) dias após o retorno;
2. Candidatos à doação que foram infectados pelos vírus SARS, MERS e/ou 2019-nCoV, após diagnóstico clínico e/ou laboratorial, deverão ser considerados inaptos por um período de 90 (noventa) dias após a completa recuperação;
3. Candidatos à doação que tiveram contato, nos últimos 30 (trinta) dias, com pessoas que apresentaram diagnóstico clínico e/ou laboratorial de infecções pelos vírus SARS, MERS e/ou 2019-nCoV, bem como aqueles que tiveram contato próximo com casos suspeitos em avaliação, deverão ser considerados inaptos pelo período de 30 (trinta) dias após o último contato com essas pessoas.

4. Serão indeferidos pedidos de anuência de importação de gametas (oócitos e sêmen) para amostras colhidas após 30/01/2020, data na qual a OMS declarou que o surto do novo coronavírus (2019-nCoV) constituiu-se em Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional.

Quanto ao cuidado com os profissionais de saúde, a Nota Técnica n. 04/2020 recomenda que os Bancos de Células e Tecidos Germinativos devem seguir as orientações publicadas pelo Ministério da Saúde para implementar mecanismos e rotinas para prevenção e controle durante a assistência aos pacientes.

SUSPENSÃO DE TRATAMENTOS ELETIVOS

Apesar do risco de transmissão sexual do vírus ser desconhecido, deve-se considerar que mulheres grávidas, por conta das alterações imunológicas da gestação, se tornam mais vulneráveis a essa doença.

Diante deste cenário, a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA) publicou, em 17 de março de 2020, uma nota conjunta com a REDLARA, onde declara o seguinte: “ (...) entendemos todos que é hora de parar: ciclos em andamento serão finalizados, com controles estritos dos pacientes e equipes envolvidas; casos de transferência embrionária a serem finalizados serão avaliados individualmente. Com a exceção de casos oncológicos e outros em que o adiamento possa causar mais dano ao paciente, não serão iniciados novos procedimentos. Nessas eventualidades, a decisão deverá ser compartilhada e sob rigorosa individualização. ”

Fica portanto, clara a posição da SBRA, acompanhando as normas estratégicas das equipes de planejamento de saúde pública no território brasileiro, que está sendo compartilhado por toda a América Latina, em suspender todos os tratamentos de Reprodução Assistida de caráter eletivo.

AUTONOMIA

O Código de Ética Médica, em seu artigo 22, qualifica a autonomia do paciente, estabelecendo o TCLE como uma prática médica obrigatória, exceto nos casos de risco iminente de morte. Assim, receber informações adequadas é um direito fundamental do paciente, estabelecido no mesmo nível hierárquico de liberdade humana, igualdade e dignidade.

Seguindo esses preceitos, pelo respeito à autonomia do paciente, a SBRA recomenda que os ciclos de reprodução assistida possam ser realizados de maneira personalizada, fundamentada e bem documentada, com cautela e bom senso, sob o julgamento do profissional assistente, em uma decisão compartilhada com os usuários do serviço.

Em situações de emergência, nas quais não é possível obter o consentimento do paciente ou de seu representante, o médico agirá em favor da vida do paciente. Nesse momento, o médico adotará o procedimento mais apropriado e cientificamente reconhecido para obter beneficência. Tais situações de emergência podem ocorrer em possíveis complicações dos tratamentos de reprodução assistida ou naquelas ligadas diretamente à gestação (como gestação ectópica, abortamento espontâneo, infecções, síndrome de hiperestimulação ovariana, dentre outras).

TCLE PARA TRA DURANTE PANDEMIA DO COVID-19

O CFM prevê a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em saúde. Esse consentimento consiste em um ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante, sobre os procedimentos diagnósticos ou terapêuticos indicados, sob a responsabilidade do médico. O TCLE deve ser claro, relevante e incluir justificativas, benefícios, riscos, efeitos colaterais, complicações, duração, cuidados e outros aspectos relacionados ao tratamento indicado. É formulado com o objetivo de proporcionar aos médicos maior segurança na tomada de decisões sobre os cuidados de saúde dos pacientes. Recomenda-se, nos casos em que há decisão de realização de tratamento com a utilização de técnicas de Reprodução Assistida, que o casal seja orientado com relação aos riscos, possibilidades e recomendações das Sociedades e Organizações e que um Termo de Consentimento Livre e esclarecido seja assinado.

Durante a pandemia do COVID-19, um TCLE deve ser especialmente projetado para fornecer informações aos pacientes sobre os riscos potenciais dos procedimentos. Os médicos devem ser orientados a documentar o aconselhamento e o consentimento dos pacientes no prontuário médico. Determinados aspectos devem ser abordados, como:

- ⇒ Desconhecimento no impacto da gravidez na suscetibilidade ou gravidade do COVID19, incluindo riscos maternos e fetais.
- ⇒ Possibilidade de complicações inerentes a tratamentos de reprodução assistida e / ou gravidez (gravidez ectópica, aborto espontâneo, infecção, síndrome de hiperestimulação ovariana).
- ⇒ Riscos entre a associação dessa infecção e os procedimentos são desconhecidos.
- ⇒ Existência da possibilidade de um resultado falso negativo nos testes do COVID-19.
- ⇒ A gravidez ou complicações associadas à tratamentos de reprodução assistida podem sobrecarregar os hospitais no momento em que os recursos devem ser direcionados aos pacientes com COVID-19.
- ⇒ O cancelamento do tratamento pode ocorrer devido a alterações nos regulamentos, indisponibilidade de EPI, exposição, infecção ou hospitais lotados.
- ⇒ O cancelamento pode ocorrer independentemente do momento em que o ciclo de tratamentos de reprodução assistida se encontra em caso de comprovada infecção por COVID-19.
- ⇒ As consequências financeiras do cancelamento, bem como a isenção de responsabilidade Civil e Penal do centro de tratamentos de reprodução assistida pelo cancelamento do ciclo.
- ⇒ Existência de risco potencial de exposição na clínica durante o tratamento, tendo em vista que visitas frequentes são necessárias para realização de ultrassonografias seriadas, orientações e procedimentos.
- ⇒ Existência da opção de adiar o tratamento.
- ⇒ O paciente após ser informado, assume a responsabilidade de cumprir fielmente todas as recomendações feitas pelo médico assistente.

Referências utilizadas:

- 1) Lei Federal n. 13.979/2020 .
- 2) Constituição Federal da Republica Federativa do Brasil – 1988.
- 3) Cartilha: O Direito Médico e de Saúde diante da COVID-19 - OAB/SP http://www.oabsp.org.br/cartilha_direito_medico_oab_sp.pdf.
- 4) Nota Técnica n.4/2020 – SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA.
- 5) Nota Técnica n. 12/2020 – SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA.
- 6) Resolução CFM n. 2.217/2018 – Código de Ética Médica.

4 - Aspectos psicológicos das equipes

INTRODUÇÃO

A situação de pandemia pelo COVID-19 (CO-rona VI-rus D-isease 2019), declarada pela Organização Mundial de Saúde em 11 de março de 2020, fez com que diversas sociedades de reprodução assistida emitissem recomendações de urgência para as instituições de medicina reprodutiva. A principal recomendação foi a de que as pacientes adiassem o desejo reprodutivo, e os tratamentos de reprodução assistida fossem postergados (Rodriguez-Wallberg and Wikander 2020; Vaiarelli et al. 2020). Em sua maioria, houve concordância na recomendação de que, para casos novos e com ciclos subsequentes programados, os mesmos fossem suspensos até novas recomendações; para ciclos em andamento ocorresse a finalização dos casos com congelamento de embriões e gametas, postergando a transferência embrionária; e para casos com carácter de urgência, como os oncológicos, que o tratamento fosse seguido (ASRM 2020; ESHRE 2020; ICMART 2020; IFFS 2020; RED LARA 2020). Essas medidas visam reduzir a exposição das pacientes ao risco de contrair a doença, reduzir o risco de exposição dos profissionais envolvidos no cuidado a essas pacientes, além de proteger os recursos em saúde, direcionando-os para a pandemia (RED LARA 2020).

Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) são sabidamente um fator estressor isolado para a ocorrência de distúrbios emocionais em pacientes em tratamento com (Lopes et al. 2014; Rich and Domar 2016). Turocy et al relata que 85% das pacientes que tiveram seus tratamentos de reprodução assistida cancelados após a declaração oficial da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), em março de 2020, sentiram-se insatisfeitas com essa decisão, sendo que 22% mostraram-se muito decepcionadas (Turocy et al. 2020). A associação desses fatos à pandemia atual pode levar a novos sintomas psiquiátricos em pacientes com ou sem patologias psiquiátricas prévias (Chattu and Yaya 2020), tornando-se mais um desafio para os profissionais de saúde.

Já é sabido que profissionais de saúde como médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e outros, experimentam alto grau de estresse ocupacional e podem ter maior propensão a desenvolver exaustão e problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade (Romani and Ashkar 2014). Profissionais de saúde são considerados grupos de risco para ocorrência de suicídio em vários países. As mulheres nesse grupo parecem apresentar maior risco. Situações de excesso de trabalho com turnos longos associados à privação de sono, serviços em setores de urgência e emergência e fácil acesso à meios de cometer suicídio são facilitadores para sua ocorrência (Dutheil et al. 2019).

O profissional de saúde possui como fatores estressores no contexto de pandemia o risco aumentado de ser infectado, adoecer e morrer e a possibilidade de inadvertidamente infectar outras pessoas, além da escassez de equipamentos de proteção individual (EPI) (Pfefferbaum and North 2020). Está exposto frequentemente à sobrecarga de trabalho e fadiga, a mortes em larga escala, à frustração por não conseguir salvar vidas (Dutheil et al. 2019). Muitas vezes sofre ameaças e agressões por pessoas que buscam atendimento e não podem ser acolhidas pela limitação de recursos e/ou de profissionais. O preconceito por parte de pessoas ou mesmo outros médicos menos expostos, também é um fator importante (Montemurro 2020).

Um trabalho realizado na China, ainda em fase de publicação, comparou profissionais que atuaram em Wuhan, epicentro do COVID-19 na China, na linha de frente do combate ao Covid-19 com profissionais que atuaram fora de Wuhan durante a pandemia, e mostrou que os primeiros relataram com mais frequência: sensação de estar em perigo, preocupação com a possibilidade de se auto contaminar e contaminar a família, preocupação com a má qualidade do sono e pouca confiança na vitória da pandemia (Wu et al. 2020). No entanto, outro estudo realizado por Li et al. demonstrou que o trauma de profissionais que não estão na linha de frente pode ser mais sério do que os que estão (Li et al. 2020).

Traumas decorrentes de sobrecarga no trabalho, falta intermitente de EPIs (Lima et al. 2020) e senso de histeria coletiva entre profissionais que trabalham em locais isolados tornam-se fatores de risco para distúrbios emocionais (Barbisch, Koenig, and Shih 2015; Montemurro 2020).

Segundo a ASRM, as alterações emocionais e psicológicas decorrentes da atual pandemia do COVID-19 podem resultar em sintomas como pânico, terror, desamparo, desesperança e perda de controle, tanto nos pacientes quanto nos profissionais de saúde (ASRM. 2020; Hall et al. 2020). Sintomas psicossomáticos como enjoos, dor de cabeça e dificuldade para respirar também podem ocorrer (Wu 2020).

Um distúrbio frequente, porém pouco enfatizado por não ser considerado um problema de saúde mental, mas que serve como desencadeador de transtornos de ansiedade e depressão dentre outros, é a injúria moral. De acordo com Greenberg *et. al*, a presença dessa situação descrita como distress psicológico é decorrente de ações ou falta de ações que violam o código de ética ou de moral do profissional. Em pandemias, com a escassez de insumos, superlotação de serviços de saúde e a necessidade de escolha de pacientes por gravidade para suporte ventilatório, por exemplo, a vivência de injúria moral pode ocorrer, servindo de gatilho para o desencadeamento ou a intensificação dos sintomas psico-emocionais (Greenberg et al. 2020).

Pandemias anteriores como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) mostraram aumento das desigualdades sociais decorrente de déficits econômicos importantes nos países afetados, bem como de sobrecarga no sistema de saúde (Cunha and Opal 2014) o que traz, para o contexto profissional, também incertezas financeiras (Pfefferbaum and North 2020).

Pelo COVID-19 ser uma doença nova, com seu curso praticamente desconhecido, um fator que aumenta o estresse psicológico é a constante mudança de protocolos de atendimento e o acúmulo diário de informações. Entre os profissionais da medicina reprodutiva existe o fardo da necessidade de suspensão de todos os procedimentos relacionados a Medicina Reprodutiva temporariamente, visto que o tempo de espera pode trazer um impacto negativo sobre o prognóstico reprodutivo de muitas pacientes, em consequência da importância da idade das mulheres e reserva ovariana no sucesso dos tratamentos que envolvem TRA (Iliodromiti et al. 2014).

Ainda entre estes profissionais, existem preocupações com falta de literatura robusta quanto à segurança em utilizar TRA e à exposição de mulheres tentando engravidar ou já gestantes (ASRM 2020; ESHRE 2020). Apesar de uma casuística pequena ter demonstrado que não houve transmissão intraútero do COVID-19 (Karimi-Zarchi et al. 2020) e de não ter sido detectado vírus no sêmen de pacientes em recuperação de COVID19 (Pan et al. 2020), muitas dúvidas persistem. Somado a este fato, a falta de treinamento para lidar com as dúvidas e ansiedade dos pacientes diante da pandemia também se torna um fator estressor. Diante disso as principais sociedades internacionais de Medicina Reprodutiva veem reforçando a importância de apoio ao profissional da área por parte dos profissionais de saúde mental (ASRM. 2020; ESHRE 2020).

Desta forma, programas de apoio emocional aos profissionais de saúde podem ser benéficos. Equipes multidisciplinares de saúde mental (psiquiatras, enfermeiros psiquiátricos, psicólogos clínicos e outros) podem fornecer apoio emocional usando aplicativos eletrônicos ou contatos telefônicos e técnicas de psicoterapia para adaptação ao estresse (Xiang et al. 2020; Kang 2020). Além disso, equipes médicas devem manter sono adequado e realizar atividades físicas e de relaxamento, além de boa alimentação, a fim de evitar sobrecarga psicológica (Wu et al. 2020). Outros programas como a disponibilização de alojamentos aos profissionais de saúde, de modo que permaneçam isolados de seus familiares, e estímulo ao contato virtual com os mesmos; treinamento e orientação de como utilizar equipamentos de proteção individual; atividades de lazer; visitas de profissionais de saúde mental à área de descanso dos profissionais para ouvi-los e dar suporte, podem ser benéficos (Chen et al. 2020). Neste contexto, o Ministério da Saúde do Brasil criou um canal telefônico para suporte psicológico a profissionais do sistema público de saúde (Ministério da Saúde 2020). E prevendo um aumento do número de casos de suicídio no ano de 2020 devido a pandemia de COVID-19, os Estados Unidos ativaram uma linha telefônica de Prevenção Nacional ao Suicídio, para atendimento durante a pandemia (Montemurro 2020).

Contrastando de maneira positiva, de acordo com Barbara L. Fredrickson, *et al.*, emoções positivas podem estar presentes durante períodos de crise e esforços para cultivar e nutrir tais emoções como gratidão, interesse e amor podem reduzir a depressão e os efeitos de estresse, permitindo a resiliência e o crescimento pós-crise (Fredrickson et al. 2003).

CONCLUSÃO

Assim como os pacientes, os profissionais de saúde estão susceptíveis a distúrbios emocionais durante a pandemia do COVID-19 e suas consequências. Várias instituições de saúde orientam que os serviços reconheçam a importância do suporte emocional e psicológico para pacientes e profissionais de saúde reprodutiva, fazendo-se presente profissionais da saúde mental em casos de maior risco de distúrbios graves. Recomendam que se estabeleçam práticas pré-definidas de acesso dos pacientes e profissionais de saúde ao atendimento psicológico e psiquiátrico, quando necessário, e disponibilizem a telemedicina como uma forma de aumentar a acessibilidade e manter o distanciamento social necessário. Reforçam ainda, que haja treinamento dos profissionais da Medicina Reprodutiva por profissionais da saúde mental para o manejo de demandas crescentes de pacientes em crise, proporcionando educação psico-emocional para reduzir risco de traumas. Os diretores e chefes de equipes precisam se manter proativos na proteção da saúde mental de seu grupo, promovendo contato regular para a discussão de casos e checagem do bem-estar da equipe, mesmo após a retomada das atividades.

BIBLIOGRAFIA

- ASRM - American Society for Reproductive Medicine. 2020. "Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. 2020b." American Society for Reproductive Medicine. 17, march, 2020. <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/covid-19/covidtaskforce.pdf>.
- Barbisch D, Koenig LK, Shih FY. 2015. "Is There a Case for Quarantine? Perspectives from SARS to Ebola." *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 9(05) - 547-553, 2015.
- Chattu, VK, Yaya S. 2020. "Emerging Infectious Diseases and Outbreaks: Implications for Women's Reproductive Health and Rights in Resource-Poor Settings." *Reproductive Health*. 17:43.
- Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L, He L, et al. 2020. "Mental Health Care for Medical Staff in China during the COVID-19 Outbreak." *The Lancet Psychiatry*, February 18, 2020.
- Cunha CB., Opal EM. 2014. "Middle East Respiratory Syndrome (MERS): A New Zoonotic Viral Pneumonia." *Virulence* 5 (6): 650-54.
- Dutheil F, Aubert C, Pereira B, Dambrun M, Moustafa F, Mermillod M, Baker JS, Trousselard M, Lesage FX, Navel V. 2019. "Suicide among Physicians and Health-Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS ONE* 14 (12): 1-28.
- ESHRE - European Society for Human Reproduction and Embryology.
"Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception. 2020. Available at: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>
- ESHRE - European Society for Human Reproduction and Embryology.
"Assisted reproduction and COVID-19. A statement from ESHRE for phase 1". 17, april, 2020.
- Fredrickson BL, Tugade MM, Waugh CE, Larkin GR. 2003. "What Good Are Positive Emotions in Crises? A Prospective Study of Resilience and Emotions Following the Terrorist Attacks on the United States on September 11th, 2001." *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(2) 365-376.
- Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. 2020. "Managing Mental Health Challenges Faced by Healthcare Workers during Covid-19 Pandemic." *The BMJ* 368 (March): 1-4.

BIBLIOGRAFIA

- Hall KS, Samari G, Garbers S, Casey SE, Diallo DD, Orcutt M, Moresky R T, Martinez ME, McGovern T. 2020. "Centring Sexual and Reproductive Health and Justice in the Global COVID-19 Response." *The Lancet* Vol 395 April 11, 2020.
- ICMART. 2020. "COVID-19 Recommendations for Women and Men Suffering from Infertility – International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies." 2020.
- IFFS. 2020. "Statements on COVID-19 and Reproduction." 2020. <https://www.iffsreproduction.org/page/COVIDStatements>.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. 2014. "The Predictive Accuracy of Anti-Müllerian Hormone for Live Birth after Assisted Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature." *Human Reproduction Update* 20 (4): 560–70.
- Kang L. 2020. "Correspondence The Mental Health of Wuhan , China Dealing with the 2019 Novel Coronavirus" 0366 (20): 30047.
- Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, Ferdosian F, Bahrami R. 2020. "Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review." *Fetal and Pediatric Pathology* 0 (0): 1–5. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>.
- Li Z, Ge J, Yang M, Feng J, Qiao M, Jiang R, Bi J, et al. 2020. "Vicarious Traumatization in the General Public, Members, and Non-Members of Medical Teams Aiding in COVID-19 Control." *Brain, Behavior, and Immunity*, 9 March 2020
- Lima CKT, Carvalho PMM, Lima IAAS, Nunes JVAO, Saraiva JS, Souza RI, Cláudio Silva GL, Neto MLR. 2020. "The Emotional Impact of Coronavirus 2019-NCov (New Coronavirus Disease)." *Psychiatry Research*, 112915.
- Lopes V, Canavarro MC, Verhaak CM, Boivin J, Gameiro S. 2014. "Are Patients at Risk for Psychological Maladjustment during Fertility Treatment Less Willing to Comply with Treatment? Results from the Portuguese Validation of the SCREENIVF." *Human Reproduction*. Human Reproduction, Vol.29, No.2 pp. 293–302, 2014
- Montemurro N. 2020. "The Emotional Impact of COVID-19: From Medical Staff to Common People." *Brain, Behavior, and Immunity*. 29, march, 2020.
- Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Patel DP, Spivak AM, Alukal P, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. 2020. "Journal Pre-Proof." <http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>.
- Pfefferbaum B, North CS. 2020. "Mental Health and the Covid-19 Pandemic." *New England Journal of Medicine*, vol 07, april,2020.
- RED LARA. 2020. "Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, SBRA Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Reprodução Assistida e Covid-19 | nota Conjunta SBRA e REDLARA." 2020.
- Rich CW, Domar AD. 2016. "Addressing the Emotional Barriers to Access to Reproductive Care." *Fertility and Sterility* 105 (5): 1124–27.
- Rodriguez-Wallberg KA, Wikander I. 2020. "A Global Recommendation for Restrictive Provision of Fertility Treatments during the COVID-19 Pandemic." *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1 (April).
- Romani M, Ashkar K. 2014. "Burnout among Physicians." *Libyan Journal of Medicine* 9 (1): 1–6.
- Ministério da Saúde do Brasil. "Ministério Da Saúde Garante Suporte Psicológico a Profissionais Do SUS." 2020. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46767-ministerio-da-saude-garante-suporte-psicologico-a-profissionais-do-sus>.
- Turocy JM, Robles A, Hercz D, Alton M, Forman EJ, Williams Z. 2020. "The Emotional Impact of the ASRM guidelines on fertility patients during the COVID-19 pandemic.." *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20046631>.
- Vaiarelli A, Bulletti C, Cimadomo D, Borini A, Alviggi C, Ajossa S, Anserini P, et al. 2020. "COVID-19 and ART: The View of the Italian Society of Fertility and Sterility and Reproductive Medicine." *Reproductive BioMedicine Online*. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.003>.
- Wu W, Zhang Y, Wang P, Zhang L, Wang G, Lei G, Xiao Q, et al. 2020. "Psychological Stress of Medical Staffs during Outbreak of COVID-19 and Adjustment Strategy." *Journal of Medical Virology*, jmv.25914.

Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, Chee H. Ng. 2020. "Timely Mental Health Care for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak Is Urgently Needed." *The Lancet Psychiatry* 7 (3): 228–29.

8. Posicionamento das Sociedades Internacionais

Adelino Amaral Silva , Carlos Alberto Marcondes de Oliveira , Edson Borges Jr, Eduardo Pandolfi Passos, Eleonora Bedin Pasqualotto, Fabia Lima Vilarino, João Batista Alcântara Oliveira, Hitomi Nakagawa, Layna Almeida Barbosa da Silva, Marcelo Ferreira, Marcelo Marinho de Souza, Maria do Carmo Borges de Souza, Paula Marin Petersen, Selmo Geber e Veronica Almeida Raupp.

Introdução- Maria do Carmo Borges de Souza

a- CHINA- João Batista Alcântara Oliveira

b- ÁFRICA- Fabia Lima Vilarino

c- ÁSIA- Carlos Alberto Marcondes de Oliveira

d- ASRM- Marcelo Marinho de Souza

e- AUSTRÁLIA e NOVA ZELÂNDIA- Eleonora Bedin Pasqualotto

f- CANADÁ- Veronica Almeida Raupp.

g- ESPANHA - Hitomi Nakagawa e Layna Almeida Barbosa da Silva

h- ESHRE – Selmo Geber

i- ICMART- Marcelo Ferreira

j- IFFS- Veronica Almeida Raupp

l- INDIA- Paula Marin Petersen

m- ITÁLIA- Eduardo Pandolfi Passos

n- REDLARA- Maria do Carmo Borges de Souza

o-REINO UNIDO- Edson Borges Jr

p- FIGO- Adelino Amaral Silva

8. Posicionamento das Sociedades Internacionais de Reprodução: COVID-19 e os procedimentos de reprodução assistida.

Introdução

São decorridos quatro meses da circulação do novo coronavírus, desde o que se considera sua primeira descrição, em 1 de dezembro de 2019 na China, com notificação oficial em 31/12/2019. A partir deste marco índice, vamos fazer uma apreciação de sua trajetória, e de como isto impactou e tem impactado os processos de reprodução humana e, em última análise, as clínicas de reprodução assistida. A pandemia, decretada pela OMS em 11/03/2020, tem representado cenários não testemunhados anteriormente em nossas gerações, e o objetivo é demonstrar como a rede internacional de sociedades de reprodução foi respondendo às demandas iminentes, até o cenário atual em que, novamente em tempos diferentes e em localizações distintas, vão se estabelecendo novas guias e norteando posicionamentos.

Para tanto elegemos 15 pontos de busca nos cinco continentes, elencando entre elas cinco associações internacionais (ESHRE, ICMART, IFFS, FIGO e REDLARA). Além de identificar datas índices das geolocalizações, a estratégia foi verificar a reação e o comportamento dos centros de reprodução ao longo deste período.

A posição da REDLARA, representando 203 clínicas na América Latina, além de seus sócios individuais, nos interessa bastante, pela sua representatividade no nosso continente, além do Brasil representar 35% de seus ciclos. A regional REDLARA-Brasil se reflete, conseqüentemente, nos posicionamentos conjuntos com a SBRA.

Optamos por manter mais detalhadas as medidas iniciais adotadas na China, que embora tenham apresentado uma boa dificuldade de obtenção, são apresentadas incluindo todas as orientações de cuidados iniciais, exatamente por serem do início do enfrentamento. O COVID_19 chegou à Europa em 25-01-2020 (França) e aportou nos Estados Unidos em 21-01-2020. Assim, os diferentes países e continentes vão expressando opiniões, condutas e reflexões, ora de orientação geral, ora adequadas a seus momentos, tornando relevante esta busca.

Referência

Coronavirus COVID-19 pandemic. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> . Acesso 30-04-2020.

a)- CHINA

Caso 1: **Caso índice** da pandemia, A doença foi identificada pela primeira vez em Wuhan, na província de Hubei, República Popular da China, em **01/12/2019**, mas o primeiro caso foi reportado em 31 de dezembro do mesmo ano.

Dificuldade de obtenção de informações: Alta

Busca pelo nome conhecido da sociedade (**Chinese Society of Reproductive Medicine**) foi infrutífera. A Chinese Society of Reproductive Medicine é um braço da Chinese Medical Association (2020), a autoridade que descreve as diretrizes para o funcionamento das clínicas (comunicação Pessoal). Tem um website próprio (Chinese Medical Association, 2020) porém não foi possível encontrar alguma regulamentação da atividade das clínicas. Aparentemente site não atualizado. Foi enviado email solicitando informações, mas sem resposta.

Busca direta na internet também negativa.

Por fim, os dados foram obtidos através contato pessoal (prof Da Li), em mandarim, que tiveram de ser traduzidos. Com o texto em Mandarim foi possível encontrar também site na internet com as mesmas informações, também em mandarim. Devido a dificuldade de obtenção, as informações devem ser entendidas com cautela.

A **Chinese Society of Reproductive Medicine** é a autoridade que descreve as diretrizes para o funcionamento das clínicas (Comunicação Pessoal). Quanto a **Chinese Medical Association**, o site informa que foi criada em 1915. É uma organização social acadêmica e sem fins lucrativos, formada voluntariamente por trabalhadores chineses de ciência e tecnologia médica e registrada de acordo com a lei. É uma importante força social para o desenvolvimento da ciência médica, da tecnologia e da saúde na China. Com o cuidado cordial do partido e do governo e os esforços conjuntos de todos os membros, a Associação Médica Chinesa continuou a crescer e se desenvolver.

Número de ciclos (Bai *et al.*, 20202; Comunicação Pessoal). Análise do Comissão Nacional de Saúde Chinesa relataram um total de 375.770 ciclos FIV, 154.948 ciclos de ICSI, 367.146 ciclos de transferência de embriões congelados, 8976 ciclos de diagnósticos genéticos pré-implantação (PGD) e 161376 ciclos de inseminação artificial realizados em 2016. Havia um total de 451 clínicas de ART licenciadas. Contudo hoje, número de ciclos de fertilização in vitro é quase a metade do mesmo período do ano passado (comunicação pessoal).

Recomendações da Sociedade (Cogonline, 2020; Comunicação pessoal) Data:**24/02/2020**

Basicamente são **recomendações de procedimentos que visam controle da contaminação/disseminação do coronavírus dentro do ambiente das clínicas de Reprodução**. Título da publicação: Como os profissionais de Medicina Reprodutiva devem enfrentar a nova epidemia de coronavírus

Resumo: Medidas de proteção do Centro de Reprodução

Tendo em vista a atual situação epidêmica da nova coroa, o centro reprodutivo deve controlar rigorosamente os pacientes. Janelas devem permitir ventilação. Tomar todas as medidas de proteção

Triagem antes do início do tratamento

1. O paciente e a família não devem apresentar febre, tosse, fadiga, diarreia ou outros sintomas.
2. Certifique-se de que os pacientes e suas famílias não tenham histórico de residência ou permaneçam na área epidêmica.

As pacientes devem proteger-se durante todo o processo do tratamento. Se ocorrerem sintomas ou histórico de exposição durante o tratamento, eles devem ser tratados de acordo com as políticas nacionais relevantes de prevenção e controle de epidemias e, se necessário, interrupção dos procedimentos de Reprodução assistida.

Proteção do paciente durante o tratamento

1. Durante as consultas, a paciente deve usar uma máscara, lavar as mãos com frequência. Dar aos pacientes instruções de proteção pessoal necessária durante todo o processo do tratamento.
2. Durante o monitoramento do desenvolvimento folicular, os pacientes devem usar máscaras, gorros e luvas.
3. Antes de realizar a coleta óvulos e a transferência de embriões, os pacientes devem usar máscaras, gorros e luvas, aventais especiais para os pacientes, trocar de sapatos e usar protetores dos pés.

Proteção do pessoal médico

1. Os funcionários devem usar roupas de trabalho, gorros e máscaras e devem lavar as mãos antes e depois de entrar em contato com os pacientes.
2. Durante a coleta de óvulos e transferência de embriões, a proteção da equipe médica deve ser realizada de acordo com os requisitos do comitê local de saúde e segurança e do Departamento de Controle de Infecção Hospitalar para proteção cirúrgica durante o período do surto.

3. Máscaras, óculos de proteção, roupas de isolamento e outros equipamentos de proteção devem ser prontamente substituídos quando estiverem contaminados com sangue do paciente, fluidos corporais, secreções, etc.

4. Quando o pessoal médico estiver exposto ao sangue, fluidos corporais, secreções ou excrementos do paciente, eles devem lavar imediatamente a pele cuidadosamente com água limpa ou água e sabão e, em seguida, limpar e desinfetar antissépticos a base de iodo a 0,5%. A mucosa deve ser lavada com bastante solução salina ou iodóforo a 0,5% ou água limpa. Quando ocorre uma lesão por objetos cortantes, ela deve ser tratada de acordo com o processo de manuseio de ferimentos por objetos cortantes.

Proteção do pessoal do laboratório

1. A proteção do pessoal do laboratório deve ser realizada de acordo com os requisitos do comitê local de saúde e do departamento de controle de infecção hospitalar para a proteção de fluidos corporais em contato com pacientes durante a epidemia.

2. Recomenda-se o uso de uma incubadora especial para a cultura embrionária dos pacientes durante a epidemia e um tanque de nitrogênio líquido para a criopreservação de embriões.

(5) desinfecção ambiental

Os vírus são sensíveis aos raios ultravioleta e ao calor (56°C 30 minutos). Solventes gordurosos como éter, 75% de etanol, desinfetantes contendo cloro, ácido peracético e clorofórmio podem inativar efetivamente os vírus.

O Centro de Reprodução deve fazer um bom trabalho de desinfecção ambiental. A unidade de tratamento de ar do Centro cirúrgico e do laboratório de embriões devem ser verificados e mantidos limpos regularmente. Fortalecer a desinfecção do ar de ventilação do ambiente de diagnóstico e tratamento. Também esteja equipado com equipamento de desinfecção do ar de circulação.

Realizar um bom trabalho de limpeza e desinfecção do ambiente de diagnóstico e tratamento (ar, superfície, solo, etc.), equipamentos médicos, materiais dos pacientes, etc., e lidar estritamente com o tratamento de secreções respiratórias, excrementos e vômitos dos pacientes. Desinfecção terminal rigorosa.

Pela análise dessas informações poderíamos concluir que continuaram a realizar procedimentos de FIV durante a pandemia.

Referências

1-Bai F, Wang DY, Fan YJ, Qiu J, Wang L, Dai Y, Song L. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China: 2016 Hum Reprod. 2020; 35:446-52

2-Chinese Medical Association. Disponível em <http://csm.org.cn/> 2020. Acesso: 27-04/2020.

3-Cogonline. Benefit" starts to care for the difficult times together | The Reproductive Medicine Branch of the Chinese Medical Association released: How to face the reproductive medicine workers under the new coronavirus epidemic. 2020. Disponível em: <http://www.cogonline.com/info/132270906676120939>. Acesso 27-04-2020.

4-Chinese Medical Association. Available at <http://en.cma.org.cn/>. Accessed: 27/04/2020.

5-Wikipedia. Pandemia COVID-19, 2020. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/Pandemia_de_COVID-19. Acesso: 27/04/2020.

6-Current operating guidelines for Chinese assisted reproduction. Comunicação pessoal. Prof Da Li, Associate Professor, Center of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University No. 39, Huaxiang Street, Tiexi District, Shenyang 110004, China (*Chinês*).

b)- ÁFRICA

Caso 1: 14-02-2020 (Egito)

27-02-2020 (Nigéria)

A África é composta por 54 países distribuídos em cinco regiões geográficas e, **devido a diferentes colonizações foi dividida em África Islâmica com os países de colonização árabe e a África Subsaariana formada pelos outros 47 países.** É um continente com área de aproximadamente 30 milhões de km² onde vivem mais de 1 bilhão de pessoas diferentes, étnica e culturalmente. Com grande disparidade econômica e social, possui países em extrema pobreza em contraste com grandes economias em ascensão e já enfrentou repetidos surtos de doenças infecciosas e grandes epidemias (Sousa, 2020).

De acordo com uma análise recente, a regional africana da Organização Mundial de Saúde (OMS) destacou que 41 países (87% do continente) já sofreram alguma epidemia como cólera, malária, doenças virais hemorrágicas, sarampo e meningite, e 21 países tem ao menos uma epidemia anual (Talisuna, 2020). A OMS ainda destaca que a maioria dos países da África Subsaariana apresenta lotação máxima em sua capacidade de atendimento em clínicas e hospitais. Além disso, experiências como o surto devastador do Ebola em 2014-16 na África Ocidental e o novo surto em 2018-19 na República do Congo, levaram às entidades de saúde africanas a conhecer a importância de se identificar rapidamente qualquer nova infecção e epidemia (WHO, 2020).

Com todo esse histórico de enfrentamento de epidemias, a África estaria equipada e preparada para lidar com mais um surto de doença altamente infecciosa como o COVID-19? Parece que estaria melhor que no passado, pelas experiências vividas da necessidade de resposta rápida, coesa e holística do governo, sociedade civil e comunidades locais. Todos os equipamentos e medidas de higiene e distanciamento social aplicadas ao Ebola poderiam ser utilizados para o COVID-19, mas certamente medidas maiores deveriam ser tomadas.

Em fevereiro, a OMS destinou 675 milhões de dólares em investimentos contra a pandemia para os países com sistema de saúde mais deficitários. Treze países africanos foram priorizados pelas estreitas relações de transporte com a China, são eles: Argélia, Angola, Costa do Marfim, Nigéria, Congo, Etiópia, Gana, Kenia, Ilhas Maurício, África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zâmbia (Makoni, 2020). Estudos apontaram quais países tinham maior vulnerabilidade de importação do COVID-19 visando limitar a entrada de imigrantes ou estabelecer quarentenas efetivas aos viajantes (Gilbert,2020; Nachega, 2020).

Houve uma reorganização da OMS, incluindo a criação do World Health Emergencies Programme, o estabelecimento dos Africa Centers for Disease Control and Prevention (CDC África, 2020) e a criação e financiamento de consórcios como o ONE-HUMAN-ANIMAL-HEALTH African-Europe research, training and capacity development network - PANDORA-ID-NET (Pandora-ID-NET, 2020) para combater infecções emergentes e re-emergentes com potencial epidêmico, mantendo uma melhor comunicação entre as diversas regiões, governos e comunidades. (Kapata, 2020)

A despeito de toda essa preparação, a grande preocupação em relação ao risco de contaminação pelo COVID-19 estava relacionada ao fato de que cerca de 2 milhões de chineses moram e trabalham na África, além disso, algumas regiões têm uma intensa relação de importação e exportação com países da Europa, e por fim, o sistema de saúde africano ainda é bastante deficitário. Dessa forma, uma das primeiras medidas adotadas foi o fechamento de alguns aeroportos e medidas de diagnóstico e isolamento em massa de centenas de viajantes. Equipamentos de proteção, exames de triagem diagnóstica e treinamentos on-line foram enviados há milhares de profissionais objetivando a detecção precoce e impedimento da disseminação comunitária. (Kapata, 2020)

Em 14 de fevereiro de 2020 o Ministro da Saúde do Egito confirmou o 1º caso de doença por coronavírus na África em um homem estrangeiro de 33 anos e em 27 de fevereiro a Nigéria confirmou o 1º caso na África Subsaariana de um cidadão Italiano proveniente de Milão (Kapata, 2020, Adepoju, 2020).

Apesar de ainda não ter números tão alarmantes como Estados Unidos e alguns países de Europa, a preocupação com a estrutura de saúde de África é pungente. Muitos países africanos não estão preparados para o aumento dos casos. O Kenia, por exemplo, tem 200 leitos de UTI para uma população de 50 milhões; países como Mali e Libéria tem alguns poucos respiradores para milhões de pessoas, zonas rurais distantes dificultam o acesso aos serviços de saúde; muitas comunidades vivem aglomeradas em pequenas casas ou cômodos sem possibilidade de distanciamento social, ou até de água limpa para lavar as mãos.(El-Sadr, 2020; Dyer, 2020)

Em consulta ao CDC Africano em 27 de abril de 2020, o continente apresentava 32.182 casos confirmados e 1428 óbitos, com predomínio de casos na Argélia, Egito, Marrocos e África do Sul (África CDC, 2020), mas epidemiologistas preveem um aumento rápido do número de novos casos nas próximas semanas, o que é bastante alarmante em vista das condições gerais de saúde pública (Martinez-Alvarez,2020; Nuwagira, 2020; Makoni, 2020).

Sociedades de Reprodução Assistida na África

A história da reprodução assistida no continente africano é recente. O 1º bebê de fertilização in vitro (FIV) nasceu em 1984 na África do Sul, e no Egito em 1986. Na África Central, o país pioneiro foi a Nigéria que teve o 1º nascido de FIV em 1989, mas em muitos outros países africanos, as técnicas de reprodução humana foram iniciadas apenas no final do século 20 e início do 21 como em Mali, que realizou a 1ª FIV somente em 2010. A maioria dos centros são particulares, e a infertilidade não é valorizada como prioridade na saúde pelos departamentos governamentais (Dyer, 2019).

Com o aumento do número de clínicas, algumas sociedades de fertilidade foram criadas. Primeiramente a **GIERAF (Groupe Interafricain d'Etude, de Recherche et d'Application sur la Fertilité)** foi inaugurada com o objetivo de reduzir e prevenir a infertilidade, além de estimular os treinamentos e os relacionamentos com as organizações internacionais.

Em 2015 a **African Fertility Society (AFS)** foi lançada no European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) conference, e tinha como missão ampliar os cuidados de saúde reprodutiva com segurança e qualidade na África, além de promover a aquisição de conhecimento, treinamento e pesquisa.

Outras sociedades surgiram com o objetivo de regulamentar as práticas de reprodução assistida. A **Southern African Society of Reproductive Medicine and Gynaecological Endoscopy (SASREG)** foi estabelecida em 1988; **Egyptian Fertility and Sterility Society** em 1994; **Sudan Human Reproduction and Embryology Society** fundada em 2008; the **Association for Fertility and Reproductive Health (AFRH)** em 1992 e a **Nigerian Fertility Society** incorporada a AFRH em 2010; **Uganda Fertility Society** estabelecida em 2014; e a **Fertility Society Ghana (FERSOG)** em 2016 (Dyer, 2019). A história da fertilização in vitro na África segue bastante fragmentada e dispersa. Sabe-se que há centros em países como Botswana, República Democrática do Congo, Gabon, Madagascar e Mauritania, mas as informações não são divulgadas abertamente (Dyer, 2019).

Algumas dessas sociedades são representadas pela International Federation of Fertility Societies (IFFS) e monitoradas pela International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART). Até 2011, a ICMART relatava que a África Subsaariana tinha a menor taxa de reprodução assistida com apenas 71 ciclos/milhão de habitantes/ano (Adamson, 2018). Devido a necessidade de relatórios mais completos e maior conhecimento do trabalho, tecnologias e resultados das clínicas de reprodução assistida foi criada a **African Network and Registry for Assisted Reproductive Technology (ANARA)**.

A ANARA como centro de registro e divulgação de dados de clínicas de reprodução assistida do continente Africano tem como objetivo, divulgar informações sobre disponibilidade, utilização, eficácia e segurança das tecnologias de reprodução assistida. Criada em 2015 recebeu auxílio técnico e a doação do software pela REDLARA. Em 2017 apresentou o 1º relatório a partir da coleta de dados de 40 clínicas em 13 países: Benin, Cameroon, Egypt, Ghana, Ivory Coast, Mali, Mauritius, Morocco, Nigeria, Senegal, South Africa, Togo e Tunisia. Hoje, ANARA já se ampliou e recebe informações de 74 clínicas de 19 países (ANARA, 2020; Dyer, 2018).

Reprodução assistida e COVID

A AFRH, com suas 19 clínicas nigerianas registradas, seguiu a mesma conduta das sociedades internacionais (IFFS e ICMART), recomendando que novos tratamentos não fossem iniciados, e que aqueles em andamento deveriam ser concluídos com segurança minimizando qualquer risco de complicação, além de recomendar a preservação do distanciamento social evitando consultas presenciais, dando preferência às consultas por telefone ou vídeo. (Wada, 2020)

A **SASREG criou guidelines** com recomendações às clínicas da África do Sul frente a **pandemia. O primeiro, em 9 de março, baseou-se na ASRM e ESHRE e recomendou que** os ciclos iniciados poderiam ser finalizados, mas a vigilância de sintomas deveria ser redobrada e dúvidas sobre a contaminação deveriam levar ao cancelamento do tratamento. Nessa 1ª edição, recomendava fortemente que novos ciclos não fossem iniciados, porém deixava a critério da clínica, a decisão além de alertar sobre a limpeza do ambiente e dos transdutores de ultrassonografia, e dos cuidados com o staff. Em **24 de março**, lançou o 2º guideline tão logo o presidente da República da África do Sul decretou a quarentena por 21 dias a partir do dia 26. Com essa nova realidade, nenhum novo ciclo poderia ser iniciado, aqueles em andamento poderiam ser finalizados com congelamento e nenhuma transferência embrionária a fresco ou congelado poderia ser feita. Em 10 de abril, o presidente estendeu a quarentena por mais duas semanas. Nesse 3º guideline, a sociedade **manteve as recomendações da anterior, mas levantou o questionamento sobre o direito reprodutivo conforme a constituição, tornando o serviço de reprodução como essencial para pacientes em idade avançada, com baixa reserva, com prognóstico ruim ou indicação oncológica de preservação da fertilidade.** Recomendou, portanto que esses casos poderiam ser atendidos se a clínica julgasse essencial, mas com os cuidados de redução do número de pessoas nas salas de espera e rotação das equipes de atendimento para limitar a exposição dos funcionários. Em **24 de abril** uma nova recomendação foi publicada **umentando a liberdade das clínicas de iniciar novos tratamentos.** Justificando que, havia um grande risco da pandemia se prolongar e com isso, o prognóstico reprodutivo dos casais pioraria, dessa forma, recomendou que **apenas os casos de tratamento convencional com bom prognóstico deveriam ser adiados.** Nesse último, a sociedade descreveu com mais detalhes as recomendações com os funcionários e pacientes.

Recomendou a triagem telefônica de sintomas e contatos suspeitos antes de ir a clínica, indicou a testagem somente em casos suspeitos, e fez orientações sobre a limpeza das áreas comuns e laboratórios, bem como toda a proteção dos funcionários e suporte psicológico aos casais (Biko, 2020).

1-Adamson, G.D., de Mouzon, J., Chambers, G. M., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Banker, M., Dyer, S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies World Report on assisted reproductive technologies, 2011. Fertil. Steril. 2018; 110: 1067–1080

2-Adepoju P. Nigeria responds to COVID-19; first case detected in sub-Saharan Africa. Nature Medicine 26, 444-448 (2020) doi: 10.1038/d41591-020-00004-2

3-Africa CDC. Africa centers of disease control and prevention. Disponível em <https://www.africacdc.org/>
Acesso 27-04-2020.

4-ANARA. Disponível em <https://anara-africa.com>. Acesso 27-04-2020

5-Biko J, Siebert I, Matebese N, Naidu S, Hulme V, Hanekom G, Dasoo Y, et al. SARSEG COVID-19 ART Guidelines Update – 24 april 2020. Disponível em

https://sasreg.co.za/sasreg-covid-19-art-guidelines-update/?fbclid=IwAR3wxgVk6GCMz80_GNg6GdB7-sXZjUAY3Tb9ZRRXWbuWlCpY3E5icp1ud0E Acesso 27-04-2020

6-Dyer S, Archary P, de Mouzon J, Fiadjoe M, Ashiru O; African Network and Registry for Assisted Reproductive Technology. Assisted reproductive technologies in Africa: first results from the African Network and Registry for Assisted Reproductive Technology, 2013. Reprod Biomed Online. 2019 Feb;38(2):216-224. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.001. Epub 2018 Nov 22.

7-Dyer S, Archary P, Adamson David. ART Surveillance in Africa. In: Assisted Reproductive Technology Surveillance , 2019 Cambridge University Press; Chapter 13 , section 4 p 124- 132

8-Dyer O. Covid-19: Africa records over 10 000 cases as lockdowns take hold. BMJ 2020;369:m1439 doi: 10.1136/bmj.m1439 (Published 8 April 2020)

- 9-El-Sadr WM, Justman J. Africa in the Path of COVID-19. N Engl J Med 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]
- 10-Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle PY, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):871-877. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30411-6. Epub 2020 Feb 20.
- 11-Giudice L. IFFS COVID-19 Task Force Statements. Disponível em <https://www.iffsreproduction.org/page/COVIDStatements>. Acesso 27-04-2020
- 12-ICMART. COVID-19 Recommendation for Women and Men Suffering from Infertility. Disponível em <https://www.icmartivf.org>. Acesso 27-04-2020
- 13-Kapata N, Ikekweazu C, Ntoumi F, Raji T, Chanda-Kapata P, Mwaba P, et al. Is Africa prepared for tackling the COVID-19 (SARS-Cov-2) epidemic. Lessons from past outbreaks, ongoing pan-African public health efforts, and implications for the future. Int J Infect Dis 2020 Feb28;93:233-236.
- 14-Makoni M. Africa prepares for coronavirus. Lancet 2020 Feb15; 395(10223):483.
- 15-Martinez-Alvarez M, Jarde A, Usuf E, Brotherton H, Bittaye M, Samateh AL, Antonio M, Vives-Tomas J, D'Alessandro U, Roca A. COVID-19 pandemic in west Africa. Lancet Glob Health. 2020 Apr 1. pii: S2214-109X(20)30123-6. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30123-6. [Epub ahead of print].
- 16-Nachega JB, Seydi M, Zumla A. The Late Arrival of COVID-19 in Africa - Mitigating Pan-Continental Spread. Clin Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: ciaa353. doi: 10.1093/cid/ciaa353. [Epub ahead of print]
- 17-Nuwagira E, Muzoora C. Is Sub-Saharan Africa prepared for COVID-19? Trop Med Health 2020 Apr 10;48:18. doi: 10.1186/s41182-020-00206-x. eCollection 2020.
- 18-PANDORA-ID-NET: pan-African Network for rapid research and response and preparedness for infection disease epidemics. Disponível em <http://www.pandora-id.net/>. Acesso 27-04-2020
- 19-SOUSA, Rafaela. "Países da África"; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/geografia/paises-da-africa.htm>. Acesso 27/04/ 2020.
- 20-Talisuna AO, Okiro EA, Yahaya AA, et al. Spatial and temporal distribution of infectious disease epidemics, disasters and other potential public health emergencies in the World Health Organisation Africa region, 2016-2018. Global Health 2020;16(1)9, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s12992-019-0540-4> [published 2020 January 15].
- 21-Wada I. AFRH COVID-19 update. <https://afrhnigeria.org/view.html#!/covid19>. Acesso em 27-04-2020
- 22-WHO. WHO african Region: JEE mission report. 2020. Disponível em <https://www.who.int/ihr/produces/mission-report-african/en/>. Acesso 27-04-2020

c)- ASIA

Coréia do Sul

Caso 1: 20-01-2020 (1)

O número de casos confirmados aumentou em 19 de fevereiro para 20. Porém, no dia 21 de fevereiro de 2020, este número saltou para 346 casos confirmados que, de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention Korea (KCDC), foi atribuído ao "Paciente 31", que participou de uma reunião na Igreja Shincheonji de Jesus, em Daegu.(2)

Em meio aos temores de mais contaminação, as reuniões em massa nas cidades afetadas foram canceladas e algumas centenas de soldados em Daegu foram isolados. (3)(4) Em 9 de abril de 2020, a Coréia do Sul teve cerca de 10.423 casos e 204 mortes, (5) com mais de 494.711 pessoas testadas, e uma taxa de mortalidade de casos de 1,95%, sendo bem inferior à taxa global de mortalidade de casos da OMS de 4,34%. (6)

A Coréia do Sul introduziu o que foi considerado um dos maiores e mais bem organizados programas de controle de epidemias do mundo. Diferentes medidas foram tomadas para rastrear a população em massa e isolar em quarentena qualquer pessoa infectada, sem necessidade de "lock down". (7) Os **testes rápidos e extensos** realizados pela Coréia do Sul foram julgados bem-sucedidos em limitar a propagação do surto, sem a necessidade da medida drástica de quarentena de cidades inteiras. (8)

Sites de Sociedades médicas consultados:

Associação Coreana de Ginecologistas e Obstetras (<https://www.kaog.org>)

Sociedade Coreana de Reprodução Assistida (<https://www.kosar.org>.)

Sociedade Coreana de Ginecologistas e obstetras (<https://www.ksog.org>)

Sociedade Coreana de Medicina Reprodutiva (<https://www.ksfs.or.kr:4443>)

Não foram encontrados posicionamentos em relação aos tratamentos de Reprodução Assistida neste país.

Hong Kong

Caso 1: 23-01-2020

Ficou relativamente incólume com a primeira onda do surto de COVID-19 e tinha uma curva epidêmica mais plana do que a maioria dos outros lugares, o que especialistas consideraram notável devido seu alto fluxo de pessoas e por ser um centro de transporte internacional. Em um estudo publicado em abril de 2020 no Lancet, os autores expressaram sua crença de que as restrições nas fronteiras, quarentena e isolamento, distanciamento social e mudanças comportamentais, como o uso de máscaras, provavelmente desempenharam um papel importante na contenção da doença. (9)

Sites de Sociedades médicas:

Sociedade de Medicina Reprodutiva de Hong Kong: <https://www.hksrm.com.hk/links>

Conselho de Técnicas de Medicina Reprodutiva Hong Kong: https://www.chrt.org.hk/english/aboutus/aboutus_int.html

Não foram encontrados posicionamentos em relação aos tratamentos de Reprodução Assistida neste país.

Japão

Caso 1: 16-01-2020

Este caso foi seguido por um segundo surto introduzido por viajantes e repatriados da Europa e dos Estados Unidos entre 11 e 23 de março. (11) O governo japonês adotou várias medidas para a prevenção e mitigação do surto. Em 30 de janeiro, o primeiro-ministro Shinzo Abe estabeleceu uma força-tarefa nacional para supervisionar a resposta do governo à pandemia. (12) Em 27 de fevereiro, ele solicitou o fechamento temporário de todas as escolas de ensino fundamental, médio e superior até o início de abril. (13) Como a pandemia se tornou uma preocupação para os Jogos Olímpicos de Verão de 2020, o governo japonês e o Comitê Olímpico Internacional negociaram seu adiamento até 2021. (14) Em 7 de abril, Abe proclamou um estado de emergência de um mês para Tóquio e as prefeituras de Kanagawa, Saitama, Chiba, Osaka, Hyogo e Fukuoka. E em 16 de abril, a declaração foi estendida ao resto do país. (15)

Declaração da **Sociedade Japonesa de Medicina Reprodutiva** sobre Nova Infecção por Coronavírus (COVID-19) (1 de abril de 2020) (<http://www.jsrm.or.jp/announce/187.pdf>)

Chama a atenção para “observar que esta declaração foi preparada com base nas informações atuais e que as contramedidas necessárias mudarão de acordo com futuras mudanças na situação da doença” e passa a considerações como “o novo coronavírus (COVID-19) é um vírus de RNA altamente infeccioso, doença infecciosa emergente que causa síndrome respiratória aguda grave, existe o perigo de uma explosão no Japão especialmente pelo aumento do número de pessoas infectadas e cuja via de infecção é desconhecida”.

Acredita-se que a taxa de mortalidade de COVID-19 seja 10 a 15 vezes a da gripe, a maioria das quais está associada à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Os efeitos do COVID-19 na gravidez, especialmente no primeiro trimestre do feto, não foram esclarecidos, e a possibilidade de transmissão materno-fetal é desconhecida. Além disso, o risco de infecção por COVID-19 em mulheres grávidas não ser alto.

Por outro lado, na possibilidade de uma infecção grave por COVID-19 em mulheres grávidas foi apontado que o tratamento com medicamentos seriam contra-indicados. Assume-se que seja difícil lidar com a infecção por COVID-19 após o estabelecimento da gravidez. Além disso, existe o risco de novos surtos de infecção relacionados a exames e procedimentos médicos.

Neste contexto, no Japão será oferecida às pacientes a opção de adiar o tratamento da infertilidade até que o risco de disseminação rápida da infecção por COVID-19 desapareça, ou até que seja desenvolvido um medicamento preventivo ou terapêutico para COVID-19 que possa ser usado durante a gravidez.

Para pacientes que já iniciaram a estimulação ovariana e planejam coletar óvulos, considerem o momento da transferência do embrião, com base nas condições acima, após o seu congelamento. Gostaríamos de pedir uma consideração semelhante para os pacientes que planejam submeter-se à transferência de embriões. Para tratamentos como inseminação artificial, fertilização in vitro / transferência de embriões e cirurgia reprodutiva, considere o adiamento, se possível.

Para todos os pacientes, a possibilidade de infecção por COVID-19 é avaliada por entrevistas com sintomas comuns de resfriado, histórico de infecção de familiares, locais de trabalho etc., e achados físicos e testes de PCR são considerados para pacientes com suspeita de infecção. Para evitar a infecção da equipe médica, use equipamento de proteção individual, como máscaras cirúrgicas ou máscaras N95, luvas, aventais, touca, protetores faciais e óculos de proteção ao executar procedimentos cirúrgicos, incluindo a coleta de óvulos.

A Sociedade Japonesa de Medicina Reprodutiva continuará a reunir uma ampla gama de informações sobre a relação entre infecção por COVID-19 e infertilidade e gravidez para informar seus membros.

Referências

- 1-Shin, Hyonhee; Cha, Sangmi (20 February 2020). "'Like a zombie apocalypse': Residents on edge as coronavirus cases surge in South Korea". Thomson Reuters. Archived. Acesso 24-04-2020.
- 2) "Coronavirus: South Korea reports 161 new cases, bringing total to 763; 7th death reported". The Straits Times. 24 February 2020. Archived. Acesso 24-04-2020-2020.
- 3) "Seoul city to ban rallies, Shincheonji church services to curb virus". YNA. 21 February 2020. Archived from the original on 21 February 2020. Acesso 24-04-2020.
- 4) "Soldiers in Daegu areas banned from leaving bases, meeting visitors". YNA. 21 February 2020. Archived. Acesso 24-04-2020.
- 5) "Coronavirus South Korea". Worldometer. Archived from the original on 17 March 2020. Acesso 24-04-2020.
- 6) "COVID-19 Realtime Dashboard". COVID-19 Realtime Dashboard. Archived from the original on 24 March 2020. Acesso 24-04-2020.
- 7) Normile, Dennis (17 March 2020). "Coronavirus cases have dropped sharply in South Korea. What's the secret to its success?". Science. doi:10.1126/science.abb7566. Archived from the original on 20 March 2020. Acesso 24-04-2020.
- 8) Dudden, Alexis; Marks, Andrew (20 March 2020). "South Korea took rapid, intrusive measures against Covid-19 – and they worked". The Guardian. Archived from the original on 20 March 2020. Acesso 24-04-2020.
- 9) Cowling, Benjamin; Ali, Sheikh Taslim; Ng, Tiffany; Tsang, Tim; Li, Julian; Fong, Min Whui; et al. (17 April 2020). "Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study". The Lancet. doi:10.1016/S2468-2667(20)30090-6. PMC 7164922. PMID 32311320. Acesso 24-04-2020.
- 10) "WHO | Novel Coronavirus – Japan (ex-China)". WHO. Retrieved 18 March 2020.
- 11) "Expert Meeting on Control of the Novel Coronavirus Disease Control" (PDF). mhlw.go.jp. Ministry of Health, Labour and Welfare. 1 April 2020. Acesso 24-04-2020.

12) Prime Minister of Japan and His Cabinet (30 January 2020). "Novel Coronavirus Response Headquarters". Available at https://japan.kantei.go.jp/98_abe/actions/202001/00034.html. Acesso 24-04-2020.

13) "PM Abe asks all schools in Japan to temporarily close over coronavirus". Kyodo News. Available at <https://english.kyodonews.net/news/2020/02/c3c57bbce11d-breaking-news-govt-will-ask-all-schools-in-japan-to-shut-for-virus>. Acesso 24-04-2020.

14) "Tokyo 2020 Olympics officially postponed until 2021". ESPN. Available at https://www.espn.com/olympics/story/_/id/28946033/tokyo-olympics-officially-postponed-2021. Acesso 24-04-2020.

15) "Japan PM Abe declares nationwide state of emergency amid virus spread". Mainichi Shimbun. 16 April 2020. Available at <https://mainichi.jp/english/articles/20200416/p2g/00m/0na/085000c>. Acesso 24-04-2020.

d)- ASRM

Caso 1: 21-01-2020.

Nos EUA, um mês após o primeiro caso, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) confirmavam vários casos de Coronavírus em território americano, levando o governo a iniciar uma quarentena obrigatória de 14 dias para cidadãos que haviam viajado para a província de Hubei, além de proibir a entrada de pessoas de outros países que viajaram para a China. Segundo entidades americanas, em torno de 96 milhões de cidadãos deste país seriam infectados nas próximas semanas ou meses e a magnitude da epidemia já demonstrava o potencial de exceder a capacidade do sistema de saúde em receber tantas pessoas. ^{1,2}

Em **17 de março de 2020**, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), alinhada com o caráter pandêmico e sem precedentes da doença, manifesta-se através do 1º guia de cuidados e recomendações clínicas durante a pandemia de Coronavírus / COVID-19. Os objetivos principais eram fornecer recomendações práticas de saúde pública a nível nacional para guardar a saúde e segurança de pacientes e profissionais, visando atender uma falta de diretrizes específicas de COVID-19, que apenas indiretamente mencionava os tratamentos de infertilidade. O guia recomendava:

- 1-Suspender o início de novos ciclos, incluindo indução da ovulação,
- 2- Inseminações Intrauterinas (IUIs), Fertilização in vitro (IVF), incluindo captações e transferências de embriões congelados, assim como criopreservação de gametas sem critério de urgência;
- 3-Considerar fortemente o cancelamento de todas as transferências de embriões, fossem à fresco ou congelados;

4-Dar prosseguimento das pacientes em ciclo ou que necessitassem de estímulo com caráter de urgência e criopreservação;

5-Suspender cirurgias e procedimentos diagnósticos sem urgência;

6-Minimizar a interação entre pessoas, aumentando a utilização da telemedicina. ²

Quase 1 mês após, em **13 de abril**, em nova manifestação, a “ Força-tarefa ASRM Coronavírus / COVID-19 registrou que:

1-Havia mais de 2.7 milhões de casos confirmados em todo o mundo, com mais de 880.000 casos confirmados com mais de 50.000 mortes nos EUA;

2-A situação de momento mostrava **claras diferenças regionais**, seja no que se referia ao número de casos, como também no tempo necessário para o ápice da doença;

3-Havia evidência de achatamento da curva em algumas localidades de modo que as demandas de pico previstas nos recursos dos sistemas de saúde locais foram atingidas em algumas comunidades, diferente de outras, onde a demanda aumentava rapidamente em direção ao ápice; do mesmo modo, a maioria dos pacientes com COVID-19 poderia acessar os cuidados no contexto do sistema de saúde pública;

Naquele momento, tanto os modos de transmissão da doença quanto os impactos das estratégias de mitigação já eram bem compreendidos; dentre elas, armas efetivas como o uso de máscaras faciais não médicas em público, distanciamento físico, hábitos de lavagem das mãos, além do isolamento de indivíduos expostos ou sob investigação;

O COVID-19 virava uma realidade diferente para muitos e os dados sugeriam que ele permaneceria um fator a ser gerenciado dali em diante e por longo período. A resposta final à pandemia pode depender do desenvolvimento de uma vacina ou de tratamentos eficazes. Até aquele momento, o rastreamento detalhado e o rápido acesso aos testes do SARS-CoV-2 permaneciam como componentes chaves de uma resposta de saúde pública efetiva; tais dados continuavam a guiar a recomendação de quarentena e procedimentos de isolamento. ³

Em sua mais recente atualização, em **24 de abril**, a ASRM insistiu no reforço da atenção aos cuidados não urgentes até que todo o sistema de saúde fosse devidamente ampliado em sua capacidade de lidar com um surto de tamanhas proporções, sempre considerando as diferenças regionais, promovendo suporte de incentivo a boas práticas, aos profissionais de saúde, por ações governamentais de regulação e visando garantir segurança e riscos limitados aos pacientes e profissionais.

Tais ações visavam identificar e categorizar os riscos associados com cada procedimento, definir propostas de mitigação de riscos para profissionais e pacientes e enfatizar orientações de distanciamento físico, antissepsia de superfícies e lavagem frequente das mãos. Simultaneamente, a ASRM recomenda nesse momento a testagem pelo PCR, reconhecendo que o amplo uso do teste permite a identificação precoce de indivíduos infectados como importante ferramenta de minimização da transmissão viral. Até aquele momento, o teste era recomendado apenas para pacientes cirúrgicos com potencial de entubação oro-traqueal. Nos casos onde os testes não estivessem disponíveis prontamente, cuidados de prevenção de infecção deveriam ser implementados, como acesso controlado, fluxo de trabalho e processos de distanciamento, além do uso dos equipamentos de proteção específicos. Nesse momento da pandemia, a ASRM considerou os seguintes pontos como padrões de prática para redução do risco da transmissão, minimizando o número de interações através de algumas abordagens:

- 1-Ter funcionários trabalhando de casa, em contato permanente, quando possível;
- 2-Usar a telemedicina, na medida do possível, minimizando o número de pacientes nos consultórios;
- 3-Otimizar as conduções dos casos para reduzir as visitas dos pacientes ao menor número possível;
- 4-Distribuir as consultas de modo a aumentar os espaços entre elas, reduzindo o número de pessoas nas recepções. ⁴

À medida em que os serviços comecem a retomar suas práticas, eles devem considerar a adoção ou adaptação de estratégias recomendadas no site SART.org: COVID-19 Resources for professionals and providers. Os documentos usados aqui foram desenvolvidos sob a coordenação do Coronavirus/COVID-19 Task Force e aprovada pelo Executive Committee da ASRM, criada para desenvolver e oferecer dados mais consistentes sobre essa nova e desafiadora doença. ⁵

Referências:

Folha informativa – COVID-19. OPAS Brasil. Organização Pan-Americana da Saúde. Organização Mundial de Saúde. Disponível em <https://www.paho.org/en>. Atualização de 24-04-2020.

1-Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). March 17,2020. Disponível em <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>Acesso 28-04-2020.

2-Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Update #2. April 13, 2020. Disponível em <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/> Acesso 28-04-2020.

3-Patient Management and Clinical Recommendations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Update #3. Disponível em <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/> April 24, 2020. Acesso 28-04-2020.

4-SART.org website: COVID-19 resources for professionals and providers. Disponível em <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/> .Acesso 28-04-2020.

e)- AUSTRALIA E NOVA ZELÂNDIA

Eleonora Bedin Pasqualotto

Caso 1 Austrália: 25-01-2020 (1)

Nova Zelândia: 28-02-2020 (2)

Até o momento, 27 de abril de 2020, foram relatados 6711 casos confirmados, 83 mortes e 5539 recuperados na Austrália (3). Enquanto que na Nova Zelândia foram relatados 1122 casos confirmados e 19 mortes (4).

Existem 92 clínicas de reprodução assistida da Austrália e Nova Zelândia, se considerarmos as várias unidades de cada. Segundo levantamento de dados publicado em setembro de 2019, foram realizados 82.215 tratamentos de reprodução assistida nestas clínicas em 2017 (74.942 ciclos Austrália e 7.273 ciclos Nova Zelândia) (5). Isto representou um crescimento de 0,8% na Austrália e 8,5% na Nova Zelândia com relação à 2016. Algumas clínicas têm unidades internacionais em locais como China, Singapura e Vietnam.(6).

FSA Fertility Society of Australia

Fundada em 1982, dois anos após o nascimento do primeiro bebê de fertilização in vitro, é a sociedade que representa médicos, cientistas, pesquisadores e enfermeiras em reprodução assistida na Austrália e na Nova Zelândia. Esta sociedade vem se manifestando, com o intuito de orientar seus associados com relação às condutas em medicina reprodutiva frente ao COVID-19.

A primeira manifestação, de **15 de março** essencialmente sinaliza a pouca informação com relação ao impacto do COVID-19 na gestação, número de partos pequeno e ainda nenhuma evidência de transmissão vertical durante a gestação, dados que devem ser interpretados com precaução. A FSA recomenda que as pessoas que desejam engravidar naturalmente ou por meio de técnicas de reprodução assistida (FIV) devem evitar viagens para áreas conhecidamente de infecção que não sejam essenciais e evitar contato com pessoas que possam ter se infectado ou tenham viajado para estas áreas de alto risco. Esta recomendação se aplica a pessoas de todos os gêneros.

Na Austrália e na Nova Zelândia, as pessoas com maior risco de contrair COVID-19 são aquelas que recentemente estiveram em regiões ou países de alta contaminação ou que estiveram em contato próximo com alguém infectado pelo COVID-19. Entretanto, isto pode mudar quando a transmissão comunitária dentro da Austrália for mais frequente. Os governos da Austrália e da Nova Zelândia instituíram restrições para viagens a vários países considerados de alto risco. Até este momento, não há evidência para recomendar contracepção ou interrupção das tentativas de gestar, tanto naturalmente quanto em reprodução assistida. Pacientes das clínicas de fertilidade que estão com tratamento em curso, incluindo, doadores de sêmen, doadoras de oócitos e útero de substituição, que apresentem tanto alta chance de estar com COVID-19 devido à sintomatologia (febre e / ou tosse, dificuldade respiratória) ou exposição a pessoa contaminada pelo COVID-19 (proximidade de até 2 metros de pessoa comprovadamente com COVID-19 e dentro de 14 dias do início dos sintomas, ou pessoa com teste para COVID-19 positivo) deve contactar seu médico ou clínica de fertilidade por telefone ou e-mail para orientação de como isto pode impactar o tratamento de fertilidade em curso. A FSA orienta que estes pacientes considerem congelar todos os oócitos ou embriões e evitem transferência de embrião até serem diagnosticados livres de doença (7) .

Em **19 de março** de 2020, a FSA atualizou “Recomendações da FSA para prestadores de serviços de saúde e clínicas de fertilidade”: **1.** Todos os funcionários das clínicas de fertilidade precisam estar atualizadas nas recomendações nacionais, territoriais e provinciais do COVID-19. **2.** Clínicas de fertilidade da Austrália e Nova Zelândia precisam assegurar treinamento apropriado e instrução para todos os seus funcionários e pacientes. **3.** Funcionários ou pacientes que apresentem tanto alta chance de estar com COVID-19 devido à sintomatologia (febre e / ou tosse, dificuldade respiratória) ou exposição à pessoa contaminada pelo COVID-19 (proximidade de até 2 metros de pessoa comprovadamente com COVID-19 e dentro de 14 dias do início dos sintomas, ou pessoa com teste para COVID-19 positivo) devem se isolar e não frequentar a clínica até serem confirmados com teste negativo para COVID-19. **4.** Se pacientes com alta chance de ter COVID-19 estiverem com tratamento em curso, o cancelamento do tratamento deve ser fortemente indicado. Para alguns destes pacientes, pode ser necessário terminar o tratamento, mas isto deve ser decidido após considerar cuidadosamente os riscos e benefícios e assegurar a segurança de todos os pacientes e funcionários envolvidos neste tratamento. As clínicas de fertilidade precisam formular estratégias claras para atenuar o risco do COVID-19 como: - Considerar fortemente a utilização de consultas por telefone, teleconferência ou telemedicina para retornos e pacientes novas quando apropriado. – Nos locais aonde o atendimento presencial for necessário, recomendamos reduzir ao mínimo o número de pessoas atendendo o paciente. – Considerar reduzir o número de visitas para monitoramento que não são essenciais. – Considerar triar os pacientes via telefone antes que eles cheguem à clínica (o mesmo para os acompanhantes). – Reduzir aglomeração nas áreas de espera com a marcação das consultas e avisando os pacientes via texto quando o médico estiver pronto para vê-los. – Planos de emergência para o manejo da carência de funcionários, carência de suprimentos ou exposição não intencional dos mesmos (8).

A última declaração realizada foi em **24 de março** de 2020, e a razão pela qual houve esta atualização foi de que desde a primeira recomendação houve um crescimento grande no número de casos de COVID-19 na Austrália e Nova Zelândia e com isto foi proposto pelo governo que **certas categorias de cirurgias eletivas devam ser canceladas ou reduzidas drasticamente** para que se preservem os recursos hospitalares (leitos, ventiladores mecânicos, etc.) e também equipamentos de proteção pessoal (máscaras cirúrgicas, luvas, óculos, etc.) para quando (e se) o número de pacientes do COVID-19 exceder a capacidade hospitalar atual. Portanto, a nova recomendação é de que as **pacientes que estejam planejando o início do tratamento para engravidar consultem seu especialista para conversar sobre a melhor maneira de postergar o início do tratamento**. A FSA reconhece que existem circunstâncias em que o adiamento do início do tratamento pode não ser recomendado e nestes casos os especialistas devem orientar seus pacientes se há alguma razão médica legítima para iniciar seu tratamento neste momento. Sempre reforçando que **as recomendações são transitórias até que se tenham novas informações da evolução da pandemia.**(9).

Referências

- 1- Disponível em <https://www.health.gov.au/news/information-about-the-first-confirmed-case-of-novel-coronavirus-in-australia>. Acesso 27-04-2020.
- 2- Disponível em <https://www.health.govt.nz/news-media/media-releases/single-case-covid-19-confirmed-new-zealand> Acesso 27-04-2020.
- 3- Disponível em <https://www.health.gov.au/resources/publications/coronavirus-covid-19-at-a-glance>. Acesso 27-04-2020.
- 4- Disponível em <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-current-situation/covid-19-current-cases> Acesso 27-04-2020
- 5- Disponível em https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/20191126-RTAC-Annual-Report-2018-2019_FINAL-1.pdf Acesso em 27-04-2020
- 6 Disponível em <https://npesu.unsw.edu.au/surveillance/assisted-reproductive-technology-australia-and-new-zealand-2017> Acesso em 27-04-2020.
- 7 Disponível em <https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/20200315-FSA-and-RTAC-COVID-19-Statement-Public-1.pdf> Acesso 27-04-2020.
- 8 Disponível em <https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/20200319-COVID-19-Statement-FSA-Response-Committee.pdf> Acesso 27-04-2020.
- 9- Disponível em <https://www.fertilitysociety.com.au/home/fsa-statement-covid-19> Acesso 27-04-2020.

CFAS – The Canadian Fertility and Andrology Society

Caso1: 25-01-2020 (dois dias após o 1º relato nos EUA).

A CFAS foi fundada em 1954 com o nome The Canadian Society for Study of Fertility , e em 1972 , seu nome mudou para The Canadian Fertility Society . Em 1982, se uniu com a Sociedade Canadense de Andrologia , tornando se a **Canadian Fertility and Andrology Society** . É sociedade multidisciplinar , com mais de 700 membros , sem fins lucrativos. Sua missão é promover com responsabilidade a ciência e a medicina reprodutiva no Canadá, através da liderança ,pesquisa e orientação.

Em **janeiro de 2020** a CFAS iniciou a discussão sobre o COVID -19 na reunião do conselho e em fevereiro fez uma comunicação sobre o mesmo . Em março quando a OMS declarou o Coronavírus como pandemia , criou uma força tarefa contra o COVID -19 e realizou algumas ações iniciais : adiou eventos , buscou dados da saúde canadense , publicou informações importantes com instruções de como lidar com as incertezas , pesquisas sobre o distanciamento social e o capital humano , infográficos sobre benefícios em caso de emergências e subsídio de salários, informações sobre medidas governamentais e reuniões em internet (webinars) .

Em **9 de abril** , a CFAS publicou um guia para os laboratórios de ART , com medidas a serem tomadas durante a pandemia : 1) **se as atividades no centro de reprodução forem suspensas**, certificar se com os fornecedores de gases médicos e nitrogênio líquido de como será a logística de entrega destes , uma vez que serão necessários para a clínica durante a pandemia ; 2) se os equipamentos forem completamente desligados , verificar se estão limpos e prontos para serem reiniciados a qualquer momento ; uma opção é deixar as incubadoras funcionando para minimizar possíveis alterações de temperatura e gás e se esta for a opção verificar regularmente os níveis de gás e seu funcionamento ; 3) realizar inventário de estoque e colocar os pedidos de materiais em espera ; 4) verificar se possui produtos suficientes (culturas , kits ...) para 2 meses de funcionamento ; manter os refrigeradores funcionando e monitorados com alarmes de temperatura para garantir que estejam em boas condições de uso.

Ainda no mês de abril , novas ações foram desenvolvidas pela CFAS como envio de cartas para o governo e para o órgão de saúde canadense, solicitando assistência governamental e suporte para as clínicas e centros de reprodução assistida; adiaram a realização de exames nos laboratórios de ART; iniciaram pesquisas com os centros de reprodução assistida, lançaram desafios de arte para os membros da sociedade e publicaram infográficos e informações para ajudar na saúde mental dos membros.

A mensagem sempre presente nas publicações da CFAS é para que seus membros fiquem seguros e não percam a esperança, desde que o país cumpre um confinamento (lock down).

Referências:

1)- «Health officials to announce 'presumptive case' of coronavirus in Toronto». *Global News*. Disponível em [https://cfas.ca/COVID-19 and Mental Health.html](https://cfas.ca/COVID-19_and_Mental_Health.html). Acesso 25-01-2020

2)-Disponível em [https://cfas.ca/ Library/COVID19/ART-Lab-COVID-19-GUIDE-DOC.pdf](https://cfas.ca/Library/COVID19/ART-Lab-COVID-19-GUIDE-DOC.pdf). Acesso 25-01-2020.

3)- Disponível em [https://cfas.ca/COVID-19 CFAS Timeline.html](https://cfas.ca/COVID-19_CFAS_Timeline.html). Acesso 25-01-2020.

SEF Sociedad Española de Fertilidad

Criada em 1953 pelo Professor D. José Botella Llusía, e desde sua criação esteve afiliada a International Federation of Fertility Societies (IFFS). A SEF fez suas primeiras orientações relacionadas à pandemia de COVID-19 no dia **15/03/2020**. Devido à declaração de estado de alarme na Espanha se aconselhou a diminuição das atividades dos centros de reprodução espanhóis até que o estado de alarme cessasse. Recomendou-se terminar os ciclos de FIV e TE já iniciados, não iniciar novos ciclos, realizar as transferências de embrião de forma diferida, não realizar transferências de embriões vitrificados, além de cancelar os programas de inseminação. Essas medidas foram adotadas em um momento crítico com o objetivo de colaborar com o bem-estar da população.

No dia **20/04/2020**, a SEF em associação com a **ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción)** publicou as recomendações para segurança e redução de riscos diante da infecção pelo coronavírus (SARS-Cov-2) nas unidades de reprodução assistida. Tais recomendações vieram após o governo ter anunciado um **re-estabelecimento paulatino das atividades de saúde, levando em consideração que a assistência ao casal infértil é um direito e seu atraso injustificado pode prejudicar o sucesso do tratamento.**

Visto que o risco de colapso do sistema de saúde espanhol havia diminuído, essa atividade pode ser retomada em coordenação com as autoridades de saúde. Segundo essas novas recomendações algumas medidas devem ser aplicadas especificamente para nossa especialidade, como: gerenciamento e avaliação de pacientes, acompanhantes e doadores; recomendações de biossegurança para cultivo e alocação de gametas e embriões durante a pandemia; proteção à saúde da equipe, fornecendo os meios e as diretrizes necessárias para agir nessa situação excepcional e informar aos pacientes sobre as medidas que eles devem seguir após a realização do tratamento para prevenir infecções durante a gravidez. Em relação à avaliação dos pacientes e acompanhantes devem ser informados sobre o conhecimento científico da infecção e sobre os riscos à saúde, caso sejam infectados. A decisão final sobre a continuação do tratamento deve ser tomada após levar em consideração o histórico médico do paciente e após consentimento informado esclarecendo sobre os riscos e formas de proteção contra a infecção. Algumas observações importantes também foram feitas, dando-se preferência a meios de comunicação não presencial. Quando da consulta presencial, foi recomendado: evitar acompanhantes, orientar que o paciente deve informar qualquer modificação no seu estado de saúde, respeitar os horários de atendimentos para minimizar o número de paciente no centro e não realizar tratamentos em pacientes com comorbidades significativas. Caso o paciente apresente ou tenha apresentado sintomatologia recente, o tratamento deve ser postergado para 4 semanas após o desaparecimento dos sintomas.

Referências

1-Disponível em <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>. Acesso 25-04-2020;

2-Disponível em <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/notaCoronavirus.pdf>. Acesso 25-04-2020;

3.Recomendaciones para la seguridad y reducción de riesgos ante la infección por coronavirus (SARS-CoV-2) en las unidades de reproducción asistida. Disponível em <https://www.sefertilidad.net/docs/noticias/recomendacionesSeguridad.pdf>. Acesso 25-04-2020

h)- ESRHE - European Society of Human Reproduction and Embryology

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) foi criada a partir de uma ideia do Professor Robert Edwards (Prêmio Nobel em 2013) em conjunto com Dr. Jean Cohen, para estimular o estudo e a pesquisa no campo da medicina e ciência reprodutiva. Após várias reuniões, foi decidido que a Sociedade deveria realizar sua primeira reunião anual em Bonn, em 1985. Nesse ano, foi fundada oficialmente a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia como resultado de uma ampla e animada discussão durante a primeira assembleia geral, onde delegados de toda a Europa participaram dos debates. O mais recente relatório anual publicado, relativo ao ano de 2017, relata 7264 sócios de 114 países, sendo 66% de países da Europa.

Atualmente, a ESHRE colabora globalmente e defende melhorias em pesquisa científica e na prática clínica e fornece orientações que aprimoram a segurança e a garantia de qualidade em procedimentos clínicos e laboratoriais. As atividades incluem ensino, treinamento e credenciamento profissional, além do desenvolvimento e manutenção de registros de dados. Também divulga a produção científica ao público em geral, cientistas, clínicos e associações de pacientes e colabora com os formuladores de políticas de saúde em toda a Europa. O principal objetivo da ESHRE é promover o interesse e a compreensão da biologia e medicina reprodutiva.

A partir da declaração da pandemia do COVID-19, foram publicadas quatro declarações oficiais sendo as duas mais recentes em **17 de abril e 23 de abril de 2020** (1,2).

Reprodução Assistida e COVID-19 - Declaração do ESHRE para Fase 1 (17/4/20)

Devido à pandemia do COVID-19 e suas iniciativas para limitar sua propagação, a ESHRE orienta seguir as recomendações do governo local e nacional. Até o momento, não há evidências claras de qualquer efeito negativo do COVID-19 na gravidez, conforme indicado pelas atualizações mais recentes dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos EUA e em outros países da Europa. Mesmo assim, devemos estar cientes de que as infecções virais podem ser mais problemáticas para mulheres grávidas e reconhecer que alguns dos medicamentos usados em pacientes infectadas por vírus podem não ser recomendados durante a gravidez.

Atualizações recentes sobre os resultados da gravidez em mães infectadas relatam bebês saudáveis nascidos livres da doença. No entanto, existem pequenas séries de casos que relatam amniorrexe prematura e parto prematuro. A infecção neonatal e a presença de anticorpos também foram relatadas em poucos casos, mas não está claro se esses dados são indicativos de transmissão vertical de COVID-19. Os resultados de gravidez, apesar de tranquilizadores, relatam apenas números pequenos e devem ser interpretados com cautela. Além disso, como os relatórios se referem principalmente à infecção no terceiro trimestre, não há informações sobre o possível efeito da infecção nas gestações nos estágios iniciais.

Em vista das considerações e resultados relatados em casos de outras infecções por coronavírus, a ESHRE continua recomendando uma **abordagem preventiva à reprodução assistida**, que é consistente com a posição de outras sociedades científicas no mundo. medicina reprodutiva. Durante a pandemia, todos os profissionais médicos têm o dever de evitar contribuir com estresse adicional para um sistema de saúde que em muitos locais já está sobrecarregado. A ESHRE recomenda que os tratamentos de reprodução assistida não sejam iniciados atualmente pelos seguintes motivos: Evitar complicações do tratamento de reprodução assistida e gravidez; Evitar possíveis complicações relacionadas à COVID-19 durante a gravidez; atenuar o risco desconhecido de transmissão vertical em pacientes positivos para COVID-19; apoiar a realocação necessária dos recursos de saúde e observar as recomendações atuais do distanciamento social.

Nos casos de preservação urgente da fertilidade em pacientes oncológicos, a criopreservação de gametas, embriões ou tecidos ainda deve ser considerada. **Para aqueles pacientes que iniciaram o tratamento de reprodução assistida atualmente, recomenda-se o congelamento eletivo de ovócitos ou embriões para posterior transferência embrionária (Freeze-all).**

Qualquer risco de contaminação viral para gametas e embriões no laboratório de fertilização in vitro, seja de pacientes ou profissionais infectados, provavelmente será mínimo (se houver), porque as repetidas etapas de lavagem necessárias para os protocolos de cultura e congelamento resultarão em uma alta diluição de possíveis contaminantes. Mesmo sem dados específicos disponíveis, supõe-se que é improvável que espermatozoides, oócitos e embriões sejam infectados. Além disso, a zona pelúcida representa um alto nível de proteção para oócitos e embriões. Independentemente dos detalhes biológicos, é prudente adiar todos os procedimentos médicos eletivos para promover a fertilidade, principalmente para manter o distanciamento social e proteger todo e qualquer recurso médico.

Como ainda existem muitas incertezas sobre os efeitos da infecção por COVID em Reprodução Assistida e na gravidez, e apesar das diferentes abordagens entre centros de tratamento e países, a ESHRE atualmente considera qualquer risco alto demais quando tratamentos semelhantes podem ser realizados posteriormente. Os profissionais de saúde e as clínicas devem permanecer disponíveis para fornecer cuidados de suporte, apoio psicológico e aconselhamento clínico a seus pacientes, de preferência por meio de consulta on-line. As boas práticas clínicas e laboratoriais são fortemente recomendadas para garantir a segurança de tecidos e células processados, profissionais e pacientes.

Reprodução Assistida e COVID-19 - Declaração do ESHRE para Fase 2 (23/4/20)

GUIA PARA O RECOMEÇO DOS TRATAMENTOS

Como a pandemia de COVID-19 está se estabilizando, o retorno à vida normal também apresentará a necessidade de reiniciar os tratamentos com Técnicas de reprodução Assistida. A infertilidade é uma doença e, uma vez que o risco de infecção por COVID-19 está diminuindo, todos os tratamentos com tratamentos com Técnicas de Reprodução Assistida podem ser **reiniciados para qualquer indicação clínica, de acordo com os regulamentos locais. No entanto, é necessário tomar medidas de vigilância e de praticas seguras para minimizar os riscos relacionados a pacientes e equipe.**

O grupo de trabalho da ESHRE identificou e detalhou orientações baseado em seis pilares de boas práticas médicas, propostos para o reinício da atividade na clínica e laboratório de Reprodução Assistida:

1. Discussão, concordância e consentimento para o início do tratamento
2. Triagem de funcionários e pacientes
3. Acesso a aconselhamento e tratamento
4. Adaptação dos serviços de Reprodução Assistida
5. Planejamento do ciclo de tratamento
6. Código de Conduta para funcionários e pacientes

A ESHRE recomenda que os centros de Reprodução Assistida usem essas orientações, seguindo primeiro a legislação e os conselhos do governo local e/ou nacional relacionados ao COVID-19. Deve-se observar os seguintes critérios para os pacientes:

1-Pacientes de alto risco (diabetes, hipertensão, uso de imunossuppressores, transplantados) não devem iniciar o tratamento com Reprodução Assistida até que seja considerado seguro por profissionais de saúde específicos e/ou autoridades locais de saúde.

2-Todos os pacientes devem ter a opção de prosseguir ou adiar o tratamento com Reprodução Assistida. Nos dois casos, a preferência do paciente deve ser claramente documentada.

3-As pacientes devem ser informadas de forma abrangente, entender claramente os riscos relacionados ao COVID-19 e reconhecer o aumento dos riscos em caso de infecção durante a gravidez. Os pacientes também devem ser informados sobre como reduzir o risco de infecção em geral.

4-Os pacientes devem assinar e aderir ao Código de Conduta

Referências

1- Disponível em https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News#COVID19_April2. Acesso 24-04-2020.

2-ESHRE guidance on recommencing ART treatments Document prepared by the ESHRE COVID-19 Working Group Published on the ESHRE website. Disponível em <https://www.eshre.eu/> Accessed 04-23-2020.

i)- ICMART - International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies

Marcelo Ferreira

Organização internacional, composta por experts em reprodução assistida de vários países. Fundada em 1989 nos Estados Unidos, é entidade independente, sem fins lucrativos, tem por objetivo o monitoramento e o desenvolvimento das tecnologias de reprodução assistida através da coleta, tabulação e publicação periódica de dados internacionais. Há uma única publicação sobre o COVID-19, no dia **19 de março de 2020**, com o título “Recomendações COVID-19 para mulheres e homens que sofrem de infertilidade. No texto, destaca o que pela primeira vez na história em que, tanto organizações relacionadas à saúde quanto experts na área de reprodução humana, orientam evitar gestações e descontinuar, quando possível, tratamentos de infertilidade, e o quanto estas orientações podem desgastar emocionalmente. Recomenda objetivamente suspender o início de novos tratamentos e adiar todos os outros procedimentos não urgentes até que haja maior conhecimento disponível sobre a COVID-19. A justificativa para tal orientação é que a COVID-19 pode estar relacionada à morbimortalidade significativa, mesmo em jovens saudáveis, de impacto é

desconhecido na gravidez e no recém-nascido. Para aqueles que já estão em tratamento de fertilização in vitro, recomenda a criopreservação de oócitos e/ou embriões. O texto enfatiza que há informações científicas abundantes mostrando que as chances de engravidar não devem ser afetadas negativamente pelo congelamento de oócitos ou embriões. Conclui que pacientes devem seguir todas as recomendações das autoridades governamentais para mitigar os impactos, e que a manutenção de bons hábitos de saúde para o corpo e para a mente garantirá uma preparação adequada para o momento em que o tratamento da infertilidade poderá ser retomado.

Recomenda para consulta os sites da OMS, ASRM, ESHRE e IFFS e FIGO.

Referência:

International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) [site in the Internet]. [updated 2020 April 23]. Disponível em: <https://www.icmartivf.org/> Acesso em 23-04-2020.

j-) IFFS- International Federation of Fertility Societies

Veronica Almeida Raupp

A IFFS surgiu com a formação da Associação Internacional de Fertilidade (IFA), em 1951, no Rio de Janeiro. A partir desta data vários cientistas se associaram e iniciaram – se conferências trienais, sendo a primeira em 1953, em New York. Na sexta conferência mundial em Tel Aviv, Israel, em 1968, nasceu a International Federation of Fertility Societies, com o objetivo de representar membros sem sociedades nacionais. Atualmente possui mais de 65 sociedades nacionais associadas, totalizando mais de 50.000 mil especialistas em 67 países ao redor do mundo. Como um ator não estatal, suas iniciativas educacionais no campo saúde são baseadas e apoiadas nas metas da Organização Mundial de Saúde, que reconheceu a infertilidade como doença. A IFFS como outras sociedades acredita que todas as mulheres e homens devem ter um acesso de qualidade na área a fertilidade e reprodução humana.

No início de março (**12 de março**), frente a pandemia do SARS-CoV-2, a IFFS publicou em seu site uma declaração de força tarefa contra o COVID-19 (**IFFS COVID-19 Task Force Statements**) apoiando as restrições à reprodução assistida, o distanciamento social e as diretrizes da OMS, COC, RCOG, ESHRE, ASRM, BFS e FSA em relação a gravidez e os procedimentos de reprodução assistida. Disponibilizou em seu site guidelines, webinars, algoritmos, updates, guias, podcast, mapas e outras informações publicadas por diversas sociedades e organizações como a WHO, CDC , ESHRE , ASRM , BFS , FSA , ICMART , REDLARA , FIGO , RCOG , ACOG , SMFM , SEF , dentre outras . Orientou que segundo estas recomendações as pacientes com infertilidade deveriam adiar a gravidez; os centros de reprodução assistida deveriam adiar o início de tratamentos reprodutivos, incluindo indução da ovulação, inseminação intrauterina, fertilização in vitro, transferência de embrião congelado com recuperação de gametas ou a fresco e criopreservação não urgente de gametas.

A única exceção para essas recomendações é para pacientes oncológicos que necessitam realizar preservação da fertilidade. A IFFS frisou a importância destas restrições, uma vez que visam evitar a possibilidade de complicações nos tratamentos de reprodução assistida e na gravidez; possíveis complicações durante a gravidez e transmissão vertical para os fetos em pacientes positivas para o COVID-19; e manter o distanciamento social.

Referência:

Disponível em <https://www.iffsreproduction.org/page/COVID-19>. Acesso 25-04-2020

I- ÍNDIA

Caso 1: 30-01-2020

A Índia é o segundo país mais populoso no mundo, perdendo apenas para a China. Sua população corresponde a quase 20% da população total mundial. Com uma população exuberante, apresenta um mercado amplo e ainda sub-explorado de infertilidade. Os tratamentos de Reprodução Assistida cresceram consideravelmente nos últimos anos, tendo se tornado um dos maiores centros no mundo do turismo médico na área de reprodução humana. Valores muito abaixo dos praticados em outros países e pouca regulamentação (facilitando tratamentos polêmicos como útero de substituição) são fatores que estimularam esse aumento de procura.

Não possui um órgão nacional de registro obrigatório das clínicas de reprodução e de seus ciclos, por isso os números apresentados de casos no país são estimativas. É um dos países com mais clínicas de reprodução no mundo, com cerca de 500 clínicas registradas pelo órgão de controle (National Registry of Assisted Reproductive Technology) e algo ao redor de 2000 funcionando sem registro. Isso trouxe à sociedade, à classe médica e ao governo diversas questões legais, sociais e éticas. Em fevereiro de 2020, o Gabinete da União aprovou a Lei de Regulação de Tratamentos de Reprodução Assistida, um primeiro passo para que a regulamentação e controle de todos os tratamentos e clínicas de Reprodução Humana se tornem mais consistentes e rigorosos.

Em fevereiro de 2020, o número de casos de COVID-19 permaneceu baixo. No entanto, esses números começaram a subir em março em todo território nacional. Em 12 de março, um homem de 76 anos que havia retornado de viagem para Arábia Saudita tornou-se o primeiro caso de morte pelo COVID-19. No dia 17 de março, o governo emitiu um alerta para todos os estados indianos tomarem medidas de distanciamento social, o que incluiu fechamento de espaços como escolas, academias, museus, centros culturais e sociais, teatros. Em 24 de março, o primeiro-ministro indiano Narendra Modi anunciou o confinamento de toda população por 21 dias, que em 11 de abril foi estendido para 3 de maio.

De acordo com o Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar, hoje, no dia 27 de abril de 2020, foram somados 21132 casos confirmados e 886 mortes por COVID-19. No entanto, o número de infectados deve ser consideravelmente maior, uma vez que a Índia possui uma das taxas mais baixas de testagem no mundo.

A **ISAR (Indian Society of Assisted Reproduction)** é a maior sociedade de reprodução humana da Índia, com mais de 3300 membros, sendo a segunda maior sociedade da área no mundo. Até a presente data, a ISAR não publicou nenhuma nota com recomendações sobre o COVID-19. No entanto, a maior parte dos médicos na área de reprodução humana decidiu suspender ciclos de tratamento durante o período de confinamento. Apenas casos de grande urgência estão sendo realizados, como os oncológicos. Esse foi o relato pessoal do Prof. Dr. Ameet Patki, vice-presidente da ISAR. Ele afirmou ainda que, quando o confinamento for suspenso, as clínicas reabrirão gradualmente, com restrição ao número diário de aspirações. Disse ainda que se deve olhar com muita atenção aos casos de doação de gametas de útero de substituição durante esse período de retorno.

Há na Índia uma outra sociedade denominada **IFS (Indian Fertility Society)**, que possui cerca de 2200 membros. A **IFS emitiu uma nota de recomendações** a paciente e clínicas de reprodução **em 14 de abril**. Nessa nota, foi recomendado:

1-Suspensão do início de qualquer novo tratamento de FIV e IIU, exceto casos urgentes, que explicitamente definiu como casos de preservação de fertilidade em pacientes oncológicas, incluindo criopreservação de gameta, embrião ou tecido ovariano. Acrescentou que baixa reserva ovariana não pode ser considerado urgência.

2-Congelamento dos embriões ou gametas dos casos já iniciados.

3-Não realização de transferências de embriões pela falta de conhecimento dos efeitos do vírus na fase inicial da gestação.

4-Suspensão de cirurgias eletivas, procedimentos e exames eletivos (histerossalpingografia, exames de imagem), e consultas presenciais.

5-Utilização do recurso da Telemedicina.

Referências

1- Disponível em <https://isar2020.com> . Acesso 27-04-2020.

2- Disponível em <https://www.mohfw.gov.in/> Acesso 27-04-2020.

3- Disponível em <https://www.indianfertilitysociety.org/ifs-guidelines-covid-19/> Acesso 27-04-2020.

4- Disponível em <https://www.thehindu.com/opinion/editorial/art-of-life-on-assisted-reproductive-technology-regulation-bill/article30873613.ece> Acesso 27-04-2020.

5- Disponível em https://www.who.int/docs/default-source/wrindia/situation-report/india-situation-report-13.pdf?sfvrsn=a8bb461c_2 Acesso 27-04-2020

6- Disponível em <https://www.who.int/india/emergencies/novel-coronavirus-2019> Acesso 27-04-2020.

m)- ITÁLIA

Caso 1: 20-01-2020

SIFES-MR Società Italiana di Fertilità e Sterilità e Medicina della Reproduzione, fundada em 1965

A presença do COVID-19 em solo Europeu remonta a data de 20-21/01/2020 quando um homem de 3 anos funcionário da empresa WEBASTO – de componentes de carro da cidade de Stockdorf perto de Munique se encontra em reunião com uma sua colega que veio de Shangai e não apresentava sintomas. No dia 24 o homem apresenta tosse, dor muscular e febre. A colega chinesa retorna e no dia 26/01 inicia com sintomas.

O homem resulta positivo e melhora logo dos sintomas e no dia 27/01/2020 retorna ao trabalho. No dia 28/01/2020 3 colegas da WEBASTO resultam positivo e a empresa com vários escritórios no norte da Itália fecha por duas semanas .

A Webasto tem escritório a 45 km de CODOGNO epicentro da doença na Itália onde um cidadão de 38 anos resulta positivo em 14/02 após encontrar-se com uma colega, resultando que em 21/02 já teriam 16 casos. Em 23/01 chegam dois turistas chineses em Milão, indo de trem para Roma onde positivam, sendo internados para cuidados hospitalares.

Em 11 de março a OMS declarou a pandemia e em **17 de março** a autoridade italiana que regula os tratamentos de reprodução assistida, o “Superior Institute of Health” (ISS) and the “National Center of Transplants” (CNT) estabeleceram suas medidas de prevenção (1), recomendando evitar programas de doação de gametas, que não são urgentes, postergar programas de FIV e atividades para casais que ainda não iniciaram estimulação ovariana e cujo tratamento não seja definido como urgente, iniciar ciclos somente para casos de preservação de fertilidade urgente, como os oncológicos.

Em 18/03 a SIFES sugere que, na ausência de regras claras das autoridades impedindo totalmente os procedimentos, **considera que pacientes em idade avançada e má respondedora sejam consideradas casos de urgência.**

De maneira esquemática, baseados na ESHRE, no Royal College of Physicians e na Società Belga di Medicina della Riproduzione (BSRM), sugerem: completar o ciclo em andamento e sugerir aos pacientes congelamento de óvulos ou embriões; completar o ciclo em andamento em pacientes com sintomas e impor o congelamento de óvulos ou embriões; desencorajar os casais que estão em preparo para transferência de embriões excetuando os casos considerados urgentes, como mulheres em torno de 43anos; estar apto a realizar preservação de gametas em pacientes oncológico.

Em 08-04-2020 a **Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia SIGO e a Associazione Ostetrici, Ginecologi ospedalieri Italiani AOGOI, em colaboração com a SIFES-MR entregam documento relativo a fase de retorno**, onde fica bem claro a importância de recomendação de evitar movimentação de pacientes para visita ao centro e atentar para que, durante o processo se evite risco de internação por complicação decorrente do processo como hiperestímulo, seguindo basicamente o que recomenda a ASRM.

Referências

1-“Prevention measures of transmission of new Coronavirus infection (SARS-CoV-2) in Italy for reproductive cells and treatments of ART” on March 17, 2020 (Prot.605/CNT2020) Disponível em http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntAvvisi_233_0_file.pdf Acesso 27-04-2020.

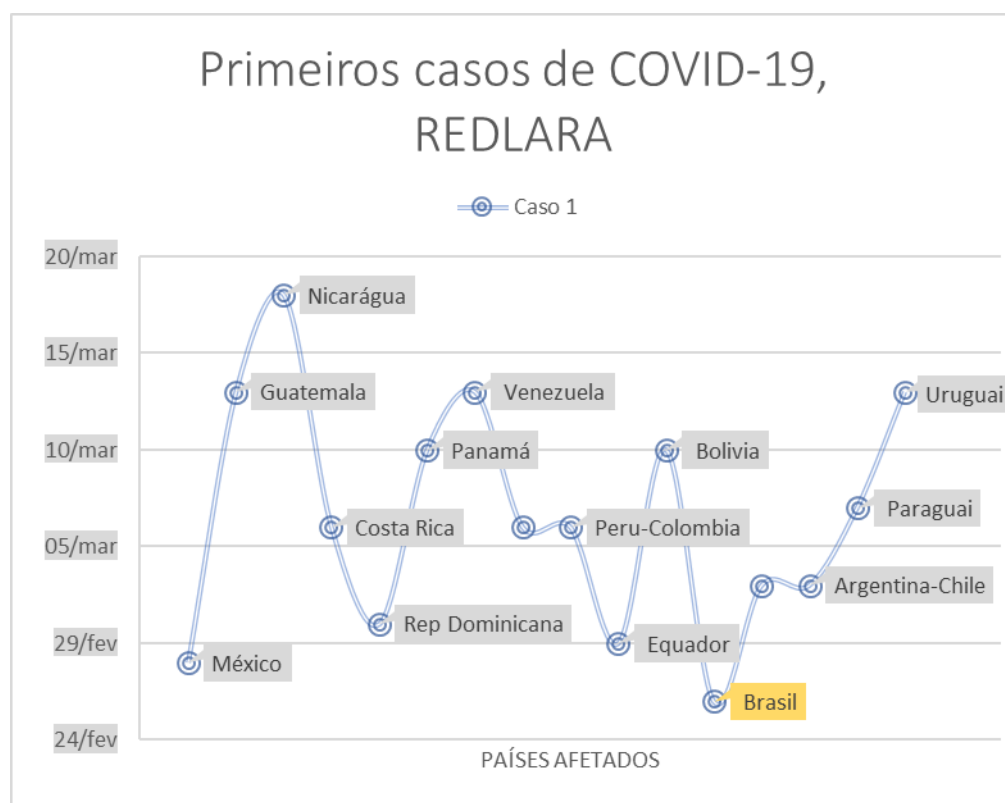
2- Disponível em <http://www.sifes.it/le-raccomandazioni-della-sifes-e-mr-e-della-fondazione-pma-italiana-in-relazione-alla-emergenza-dovuta-al-covid-19/> Acesso 27-04-2020

3- Disponível em <http://www.sifes.it/raccomandazioni-sulla-gestione-contestuale-dellaccesso-e-della-circolazione-dei-pazienti-presso-le-strutture-dedicade-alle-procedure-di-pma/> Acesso 27-04-2020

n)- REDLARA Rede Latino-americana de Reprodução Assistida

Nas Américas, há transmissão comunitária em todos os países, apenas os territórios do Caribe Neerlandês (Bonaire e Saba) não reportavam casos até 6 de abril. Na América Latina, dentre os 16 países onde 203 centros de reprodução assistida reportam para a REDLARA, todos tiveram detecções clínicas no período de 21 dias, entre o final de fevereiro e 18 de março.(1) e (Figura 1)

Fig 1



São hoje 4 regiões na REDLARA, compreendendo o México (46 centros), a região Noroeste (45 centros) , que engloba Colômbia, Equador, Peru, Venezuela, Guatemala, Nicaragua, Rep. Dominicana , Costa Rica e Panamá, o Brasil (71 centros) e o Cone Sul (46 centros), com Argentina, Chile, Bolívia, Paraguai e Uruguai. A REDLARA representa, nos dados de 2017, em publicação, 93600 ciclos iniciados, mais de 70% dos ciclos de suas regiões (2).

A REDLARA publicou 2 posicionamentos e um adendo sobre “Questões pertinentes”, que serão apresentadas junto com a SBRA, por terem sido elaboradas em conjunto. Corresponderam às datas de **17-03-2020** (complementada em **21-03-2020**), um segundo posicionamento em **15-04** e um novo adendo em **21-04**. Corresponderam exatamente a momentos cruciais, onde todas as nossas regiões estavam comprometidas (Guatemala, a última das regiões abrangidas pelo Registro Latinoamericano, com caso 1 em 18-03), inclusive considerando entendimento da necessidade de revisões periódicas. A questão dos casos sujeitos à individualização, ou seja, **a baixa reserva e o fator idade das mulheres, além dos casos oncológicos, seguiu-se a várias ponderações** em um Seminário Latinoamericano de Bioética e Direitos Reprodutivos em tempos de COVID, promovido em plataforma on line, aberto a participantes de toda a América Latina. Discutiu-se extensamente o direito e a autonomia de pessoas cuja extensão esperada da pandemia poderia significar uma impossibilidade de realizar de seu projeto parental. Simultaneamente, uma busca na internet levou à identificação (ou não) de sociedades nacionais de reprodução, verificando-se alguma recomendação específica que também pudesse constar nestas páginas, adequada ao momento nacional específico ou ao entendimento local particularizado, como se seguem:

AMMR- Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción.

Caso 1: 28-02-2020

Fundada em 20 de maio de 1949 com o nome de “Asociación Mexicana para el Estudio de la Esterilidad”, reunindo então ginecologistas, urologistas, radiologistas, laboratoristas, endocrinologistas, patologistas e veterinários.

Em **18 de março** emitiu **COMUNICADO COVID-19**, suspendendo início de tratamentos e transferências de embriões, exceto criopreservação urgente de gametas por tratamento de quimioterapia, radioterapia ou extirpação de gônadas. Não considerou como urgência o tratamento reprodutivo de pacientes < 35 anos ou com reserva ovariana baixa (3).

ACCERH Asociación Colombiana de Centros de Reproducción Humana

Caso 1: 06-03-2020

Sociedade científica que une os centros mais reconhecidos de especialistas em fertilidade do país e fomenta eventos, estudos e investigações sobre o tema.

Recomendações- versão 1, de 16-03-2020. “Todas são recomendações e, em nenhum momento pretende-se impor uma conduta única, pois entendemos que cada caso é particular e cada clínica maneja seus próprios protocolos internos de acordo com o diagnóstico e caso específico. Estas recomendações estão baseadas em documentos emitidos por sociedades científicas altamente reconhecidas, em sua maioria de países afetados pela infecção, mas que se encontram em **pico epidemiológico diferente** do nosso país no dia da nota.

Baseados neste cenário epidemiológico, naquele instante se um casal informado da saúde pública e sem suspeita ou diagnóstico do COVID-19 estivesse adequado de acordo com um critério médico, poderia iniciar um tratamento de alta complexidade e se houvesse potencial de hiperestimulação, sugeria-se a vitrificação de óvulos/ embriões, com transferência diferida (4).

Semer Sociedad Ecuatoriana de Medicina Reproductiva- Sem achados na internet, apenas consta o nome da sociedade.

Caso 1: 29-02-2020

AVEMERE- Asociación Venezolana de Medicina Reproductiva y Embriología

Busca integrar todos os grupos de especialistas em fertilidade do país para satisfazer as necessidades e dar apoio a homens e mulheres que desejam criar uma família, ou postergar sua reprodução por motivos de desenvolvimento ou de saúde. Sem referências a COVID-19. Caso 1: 13-03-2020 (5)

SAMeR Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva

Associação Civil sem fins lucrativos, fundada em 10 de junho de 1947 dedicada a fomentar o estudo da Fertilidade humana em seus diversos aspectos, facilitando as discussões científicas e as publicações de seus trabalhos; criar e fomentar os vínculos intelectuais e culturais com as sociedades similares e afins do país e do estrangeiro. Caso1: 03-03-2020

Documento 1- 12-03-2020. Recomendações gerais para os centros de Fertilidade. Cuidados especiais de limpeza, evitar reuniões de grupos de equipe, atenção aos sinais/sintomas, pacientes e equipes.

Documento 2- 20/03/2020. Em relação aos tratamentos reprodutivos, recomenda-se priorizar as urgências, postergando o não-urgente, desenvolvendo apenas atividades essenciais.

Documento 3 – 26/03/2020. Diante do avanço da quarentena decretada pelo governo, re-confirma e amplia as medidas a aplicar, adicionais àquelas que vem do Ministério da Saúde para os pacientes, prevenção de riscos sanitários e chamando à responsabilidade social de todos. Os centros de fertilidade deveriam manter um nível mínimo de atividades assistenciais, cumprir com o distanciamento social, minimizando os contatos e assegurando planos de contingência (6)

SOCMER Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva,

Ex Sociedad Chilena de Fertilidad, tem por finalidade contribuir para o estudo, progresso, desenvolvimento, aperfeiçoamento e divulgação científica na área da Medicina Reprodutiva (7).

A página não faz nenhuma menção a COVID -19, Caso 1: 03-03-2020

Sociedad Paraguaya de Fertilidad

Sem site. Caso 1: 07-03-2020

SURH Sociedad Uruguaya de Reproducción Humana

Associação integrada por um conjunto de profissionais que se dedicam à Medicina Reprodutiva. **Comunicado conjunto SBRA/ REDLARA, de 20-03-2020.**

Caso 1: 13-03-2020 (8)

Outros casos índices: Cuba- 11-03-2020, Haiti 19-03-2020, El Salvador 18-03-2020.

Referências:

1 Disponível em https://pt.wikipedia.org/wiki/Pandemia_de_COVID-19_na_Am%C3%A9rica. Acesso 26-04-2020.

2- Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Souza MCB, Martinez AG, Silva AA, Mojarra JM, Masoli D, Posada N, On behalf of the Latin American Network of Assisted Reproduction, ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES IN LATIN AMERICA: THE LATIN AMERICAN REGISTRY, 2017, Reproductive BioMedicine Online (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.004>. Acesso 28-04-2020.

3- Disponível em <https://ammr.org.mx/comunicado-covid-19/>. Acesso 23-04-2020.

4- Disponível em <http://acercolombia.com.co/noticias/recomendaciones-accerh-para-el-manejo-de-estado-de-pandemia-por-coronavirus-covid-19/>. Acesso 23-04-2020.

5 Disponível em <https://g1.globo.com/mundo/noticia/2020/03/16/nicolas-maduro-impoe-quarentena-para-toda-a-venezuela-contra-o-novo-coronavirus.ghtml>. Acesso em 24-04-2020.

6 Disponível em <http://www.samer.org.ar/>. Acesso 24-03-2020.

7- Disponível em <https://www.socmer.cl/> Acesso 25-04-2020.

8- Disponível em <http://surh.org.uy/noticias.php?id=6> Acesso 25-04-2020.

o)- REINO UNIDO –

Caso 1: 31-01-2020.

BFS- British Fertility Society e ARCS Association of Reproductive and Clinical Scientists of UK

Quando a pandemia da COVID-19 chegou ao Reino Unido, houve um crescente esforço para incentivar os centros de reprodução assistida a se adaptarem às recomendações do governo e das instituições de saúde pública - reconhecendo que os serviços seriam necessariamente reduzidos a um nível mínimo de atividade.

Embora a Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia Humana (ESHRE) já houvesse recomendado a interrupção dos tratamentos de reprodução assistida, a Sociedade Britânica de Fertilidade (BFS) e a Associação de Cientistas Clínicos em Reprodução e Reprodução (ARCS), reconhecendo que a estratégia nacional do Reino Unido era deliberadamente menos rigoroso, não fizeram recomendações firmes para interromper os tratamentos. Ambas as sociedades declararam que ainda havia tempo para começar a se preparar para a mudança. Esta declaração foi bem-vinda pela Autoridade de Fertilização Humana e Embriologia (HFEA) e pelo Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG).

No mesmo dia, no entanto, o primeiro-ministro do Reino Unido anunciou mudanças nas políticas públicas - o distanciamento social foi introduzido juntamente com o cancelamento de reuniões em massa, em resposta ao aumento significativo nos casos confirmados de COVID-19 e, em **18 de março**, uma orientação foi publicada pela BFS e ARCS, refletindo a mudança nas políticas públicas e na orientação de outras nações. A suspensão de todos os novos tratamentos foi recomendada mas, onde os recursos permitissem, estaria apropriado continuar a preservação não-eletiva da fertilidade, como o armazenamento de espermatozoides e ovócitos ou embriões para pacientes com câncer, desde sem sintomas da infecção. Deve-se ter em mente que esses pacientes podem ser imunodeprimidos, e a tomada de decisão deve envolver o paciente, o oncologista e especialista em reprodução assistida. **A preservação da fertilidade deve ser realizada apenas em pacientes que permanecem bem durante o tratamento, e desde que haja recursos disponíveis para que o procedimento seja realizado com segurança.**

Nos últimos dias, a BFS e a ARCS realizaram diversas declarações e produziram diversos documentos de orientação a respeito da COVID-19 e a prática em medicina reprodutiva (14-04-2020). Estas orientações **tratam principalmente dos efeitos nos pacientes e da necessidade de garantir que eles sejam apoiados.** No entanto, ambas as sociedades afirmam que este é um momento de grande incerteza para os profissionais de reprodução assistida e embora a suspensão dos tratamentos de reprodução assistida seja uma resposta necessária à crise de saúde pública, isso traz um risco à viabilidade de algumas empresas e ao bem-estar econômico de seus funcionários.

As duas sociedades estão cientes de que apesar da evidência limitada, até o momento, estudos sugerem que o risco da COVID-19 para as mulheres grávidas não é maior do que para não grávidas e aparentemente não existe um risco específico para o feto.

Os centros de reprodução assistida do Reino Unido têm trabalhado com suas próprias políticas, sobre como administrar tais recomendações, como a minimização ou interrupção de suas atividades ambulatoriais e de diagnóstico. É necessário pensar em avançar no sentido de uma retomada.

Manter contato com pacientes cujo tratamento foi interrompido ou adiado é importante, e deve-se considerar a priorização quando os serviços puderem recomeçar. O momento para isso dependerá das recomendações contínuas do governo, da retomada das práticas normais de trabalho do sistema público de saúde, dos funcionários do próprio centro e de outros recursos.

Referências

- 1- Disponível em <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. Acesso em 25-04-2020.
- 2- Disponível em https://www.bionews.org.uk/page_148607 Acesso em 25-04-2020.
- 3- Disponível em <https://www.britishfertilitysociety.org.uk/2020/03/16/covid-19-statement/> Acesso em 25-04-2020.
- 4- Disponível em <https://www.britishfertilitysociety.org.uk/2020/04/14/covid-19-next-steps/> Acesso em 25-04-2020.

p-) FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

Adelino Amaral Silva

FIGO é uma ONG que tem por objetivo trabalhar pela melhora da saúde e bem-estar das mulheres e recém-nascidos, globalmente. Fundada em 1954 por representantes de 42 sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, a FIGO cresceu, promovendo um movimento internacional para compartilhar conhecimentos e buscar as melhores práticas num mundo que muda rapidamente, visando cuidados de saúde e direitos humanos. Hoje a FIGO engloba 132 países.

Tratamentos de Fertilidade e COVID-19, declaração única em 30-03-2020. Em face da pandemia de imprevistas proporções, os especialistas em medicina reprodutiva e seus pacientes são apresentados a escolhas que serão muito difíceis.

A prioridade é a saúde e o bem-estar dos pacientes e das equipes de saúde. Como o COVID-19 é um vírus novo, as recomendações se baseiam na melhor opção clínica e considerando os impactos sobre a assistência ao paciente e tratamentos eletivos. Há pouca informação sobre o COVID-19 e gravidez, e quase nenhuma informação concernente ao primeiro trimestre, quando ocorre a organogênese. Infecção pode estar presente, assintomática.

Desta forma a recomendação para organizações de saúde, especialistas de fertilidade e pacientes, é no sentido de evitar gestações e parar todos os tratamentos de fertilidade quando possível. Suspender o início de novos tratamentos e postergar todas as intervenções de fertilidade não-urgentes, até que se conheça um pouco mais. Complementam que idade e diminuição da reserva ovariana não se constituem condições de urgência. Recomendam que pessoas ou casais busquem o congelamento de óvulos ou embriões e que cirurgias eletivas deveriam ser postergadas.

Referências

- 1- Disponível em <https://www.figo.org/figo-history>. Acesso 25-04-2020
- 2- Disponível em <https://www.figo.org/fertility-treatment-and-covid-19>. Acesso 25-04-2020

9. Posicionamento da SBRA sobre o Covid-19 e os procedimentos de TRA

Hitomi Nakagawa , Maria do Carmo Borges de Souza e Adelino Amaral Silva , Eduardo Pandolfi Passos, Edson Borges Jr e Selmo Geber, Gustavo Martinez, Diego Masoli Illanes, José Maria Mojarrá e Maria Natalia Posada Villa.

Estes posicionamentos foram realizados a partir de discussão dos dados existentes sobre a pandemia. Houve a participação do Conselho Consultivo da SBRA, assim como os Diretores da REDLARA foram consultados, resultando as notas conjuntas. Dados sobre o COVID-19 chegam a cada momento e um período estendido da pandemia se desenha, com novas realidades e desafios para cada região, país, cidade. Pontos importantes a nos guiar, portanto, além de segurança para pacientes, equipes e, conseqüentemente, tratamentos. As diferentes sociedades tem ressaltado um posicionamento inicial, básico, mas com uma necessidade evolutiva. Seja no Brasil, país continental, ou nos demais países da América Latina, também com situações muito próximas às nossas, ou até nos países de primeiro mundo, economicamente diferentes, todos estamos vivendo situações inusitadas.

Torna-se cristalina a necessidade de discussões amplas e posicionamentos contínuos, com ampla participação para decisões às quais estaremos todos atentos.

Em anexo os posicionamentos até o momento.

Referências

1. Disponível em <https://sbra.com.br>. Acesso 30-04-2020.
2. Disponível em <https://redlara.com>. Acesso em 30-04-2020.
3. Souza MDCB, Nakagawa H, Taitson PF, Cordts EB, Antunes RA. Management of ART and COVID-19: Infertility in Times of Pandemic. What Now? [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. JBRA Assist Reprod. 2020;10.5935/1518-0557.20200031. doi:10.5935/1518-0557.20200031. Acesso 20-04-2020.

REFERÊNCIAS (acesso em 17/03/2020):

Sociedade Europeia de Reprodução Humana, ESHRE: <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>

Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, ASRM: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/covid-19-suggestions-on-managing-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>

Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, ACOG: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Novel-Coronavirus2019?IsMobileSet=false>

Centro para Controle de Doenças, CDC: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fspecific-groups%2Fpregnancy-faq.html

Royal College Inglês: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v2-20-03-13.pdf>

Federação Internacional de Fertilidade: <https://www.iffs-reproduction.org/page/COVID-19>

REFERÊNCIAS ADICIONAIS: Fatores de risco: Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print] Gestação e prole: Li Y, Zhao R, Zheng S, et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; doi: 10.3201/eid2606.200287. [Epub ahead of print] Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):809-815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3. Epub 2020 Feb 12. Zhang L, Jiang Y, Wei M, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020 Mar 7;55(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20200218-00111. [Epub ahead of print] Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr.*, 16 March 2020; <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104>

15.04.2020 NOTA CONJUNTA COM ATUALIZAÇÃO DE POSICIONAMENTO SOBRE A COVID-19 E OS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Informações complementares à nota emitida em 21 de março de 2020 A Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida – SBRA e a Red Latinoamericana de Reproducción Asistida – REDLARA, acompanhando as demais sociedades mundiais e face à presença da pandemia de Covid-19, emitiram comunicado em 17 e 21 de março de 2020. Globalmente, e na América Latina não foi diferente, ciclos iniciados foram completados, decisões de congelamento tomadas, transferências discutidas e, na maioria das vezes, postergadas. Desde o início, entendemos que poderiam haver situações a serem individualizadas, como os casos oncológicos, em que pacientes necessitariam com urgência da preservação de seus gametas previamente a procedimentos cirúrgicos ou eventual quimioterapia que pudesse afetar sua fertilidade futura. Ao mesmo tempo, havia outros casos susceptíveis de individualização. Passados 30 dias, com novos dados sobre a Covid-19, reconhecendo novos cenários para diferentes países, regiões ou cidades, além da realidade de um período claro de extensão da pandemia, que a infertilidade é definida pela OMS como doença, assim como a própria OMS define o direito de autonomia dos pacientes e: CONSIDERANDO que, sob a luz de novas evidências científicas, este posicionamento deverá seguir sendo atualizado em momentos sucessivos; CONSIDERANDO que, segundo a literatura médica, não se identificou até o momento a presença de vírus nos gametas e tratos genitais masculino ou feminino; CONSIDERANDO que, até o momento, não há evidências a respeito das repercussões do Covid-19 sobre a gestação inicial; CONSIDERANDO a preocupação com relação às evidências científicas emergentes quanto à possibilidade de transmissão vertical – isto é, da mãe para o bebê; CONSIDERANDO que os serviços de reprodução assistida devam seguir as recomendações governamentais, respeitando as particularidades locais;

CONSIDERANDO que o adiamento dos tratamentos de reprodução assistida abrange determinados casos extremamente sensíveis ao tempo e, portanto, inadiáveis, com risco de condenar pessoas a uma infertilidade irreversível – ou seja, esterilidade; e CONSIDERANDO o respeito à autonomia do paciente,

RECOMENDAM que ciclos de reprodução assistida possam ser realizados sob juízo do profissional assistente, em decisão compartilhada com os usuários do serviço, de forma personalizada, fundamentados e bem documentados, com precaução e bom-senso, evitando-se transferências embrionárias neste momento.

Referências:

ANVISA. Anvisa orienta adiar procedimentos de reprodução humana. [Internet] [access 04 04 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-orienta-adiar-procedimentos-de-reproducao-humana/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_advancedSearch%3Dfalse%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_keywords%3D%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_delta%3D20%26_r_p_564233524_resetCur%3Dfalse%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_cur%3D1%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_andOperator%3Dtrue

ASRM – American Society for Reproductive Medicine. (2020a). "COVID-19: Suggestions on Managing Patients Who Are Undergoing Infertility Therapy or Desiring Pregnancy." Retrieved 21.03.2020, from <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/covid-19-suggestions-on-managing-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>.
ASRM – American Society for Reproductive Medicine. (2020b). Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus(COVID- 19) Pandemic,

ASRM, American Society for Reproductive Medicine. ESHRE – European Society for Human Reproduction and Embryology. (2020). "Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception." Acesso 21.03.2020, from <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRENews#CoronaStatement27feb>. IFFS statements on COVID-19 and reproduction. <https://www.iffsreproduction.org/page/COVIDStatements>. Acesso 13 abril 2020.

Monteleone PAA, Nakano MSL, Lazar V, Gomes AP, Martin H, Bonetti T. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. JBRA Assist. Reprod. 2020; 24 (2):219-225. MS – Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. (2020). "Reprodução Assistida e Covid-19 | Nota Conjunta SBRA e REDLARA." from <https://sbra.com.br/noticias/reproducaoassistida-e-covid-19-nota-conjunta-sbra-e-redlara/>. Acesso 13-04-2020.

Taitson PF, Casabona, CMR, Vasconcelos AP, Valerio C, Ciocci D. REDLARA and SBRA: Bioética, direitos humanos e reprodução em tempos de covid-19. [Internet]. [access april 8 2020]. Disponível em: <http://www.sbra.com.br>.

WHO – WHO consolidated guideline on self-care interventions for health: sexual and reproductive health and rights. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. WHO – World Health Organization (2020). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Geneva, WHO, World Health Organization.

REPRODUÇÃO ASSISTIDA E COVID-19 NOTA CONJUNTA SBRA E REDLARA 17-21-03-2020

Caro(a) associado(a), A reprodução assistida – a nossa área de atuação – tem como foco a busca da gravidez, a formação de famílias, a realização de sonhos que, em algum momento no passado, pareciam impossíveis. Já enfrentamos o H1N1, o zika vírus e, neste momento, acompanhamos o surto do novo coronavírus (Covid-19), uma ameaça global. Na Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida (SBRA) e Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), somos médicos, embriologistas, enfermeiros, psicólogos, técnicos, profissionais de RH e, mais que tudo, somos gente. Assim como toda a sociedade, temos entes queridos e enfrentamos os mesmos dilemas de qualquer cidadão. Todavia, somos cuidadores de pessoas, temos uma enorme responsabilidade em momentos como este e, com prudência e embasamento científico, não vamos nos deixar abater. Em todas as clínicas e locais de atendimento, estamos realizando um preparo ativo e intenso das equipes de trabalho. Parâmetros de segurança e controles de qualidade foram intensificados, com monitoração em tempo real para garantir a segurança das equipes e pacientes. As informações que apuramos, também extraídos das trocas com nossos colegas internacionais, definem nossos passos. Até o momento, os relatos de não sobreviventes (Fang et al, recentemente publicado na Lancet em 11-03-2020) enfatizam a incidência de doenças como hipertensão, diabetes, doença coronariana ou doenças cerebrovasculares em pacientes de maior faixa etária. Sociedades correlatas internacionais, como a Sociedade Europeia de Reprodução (ESHRE) e a Sociedade Americana (ASRM), também atentas, não reconhecem evidências de efeitos negativos nas gravidezes, especialmente naquelas em estágio inicial (CDC Americano e RCOG -Royal College inglês). Há relatos de casos de mulheres positivas para o Covid-19 que deram à luz bebês saudáveis e alguns efeitos adversos neonatais como rotura precoce de bolsa amniótica, ou parto pré-termo, não tiveram comprovação de que eram resultantes de transmissão vertical, ou seja, de mãe para filho. Esses dados mostram que o comportamento do Covid-19 é diferente do H1N1, que tinha importante implicação para grávidas e seus bebês. Mas seguimos com cautela. Se não há problemas de infertilidade, estamos de acordo com postergar e esperar um outro momento para planejar a gravidez. Entretanto, não queremos que se repitam experiências como as do H1N1 ou do zika vírus, quando muitos pacientes esperaram e o tempo de sua fertilidade natural passou. Para aqueles que estão em tratamento de reprodução assistida, as evidências até este momento sugerem seguir os planos, postergando apenas o momento da transferência por meio do congelamento de óvulos ou embriões. Cuidemos uns dos outros, equipes e pacientes, vizinhos, conhecidos e dos desconhecidos a nosso lado. Contem conosco.

REPRODUÇÃO ASSISTIDA E COVID-19 NOTA CONJUNTA SBRA E REDLARA

17-03-2020

O COVID-19 foi declarado pandemia pela OMS quando os casos confirmados se aproximaram de 200 mil, com o que se imaginou óbitos acima de 8 mil em pelo menos 160 países¹. Estávamos preparados para tal evento?² Com certeza, a resposta é não. Nas nossas diferentes atividades, ninguém imaginou tudo o que viria, e com tal rapidez. Acompanhando a escalada da pandemia do COVID-19 no mundo, os cenários do Brasil ou de nossa região latino-americana evoluem rapidamente. Os diferentes governos estão se concentrando no isolamento, no “ficar em casa”, na redução drástica da mobilidade no sentido de mitigar os danos³. Devemos acatar e estimular esta adesão. Desta forma, acompanhando as normas estratégicas das equipes de planejamento de saúde pública no território brasileiro, que está sendo compartilhado por toda a América Latina, para nós profissionais da Reprodução Assistida, entendemos todos que é hora de parar: ciclos em andamento serão finalizados, com controles estritos dos pacientes e equipes envolvidas; casos de transferência embrionária a serem finalizados serão avaliados individualmente. Com a exceção de casos oncológicos e outros em que o adiamento possa causar mais dano ao paciente, não serão iniciados novos procedimentos. Nessas eventualidades, a decisão deverá ser compartilhada e sob rigorosa individualização. Sugerimos a todos manter um contato remoto com os pacientes, informando, amparando, protegendo, limitando no possível os danos psicológicos. No Brasil, estamos autorizados a realizar consultas a distância, por Telemedicina, estabelecemos uma ampla rede de contatos entre os profissionais dos centros, via WhatsApp, agilizando detalhes e unificando as tomadas de decisões, dividindo as incertezas. Este cenário de troca de informações imediatas pode ser replicado pelos diversos países vizinhos. O modelo mostra-se muito bom, inclusive para ordenar ações comunitárias e beneficentes em torno de apoio aos hospitais e equipes de trabalho nas emergências. Nestes tempos difíceis, todo o cuidado: com nossos pacientes, com nossas equipes, com nossas famílias e com todos os nossos concidadãos. Há uma luz no fim deste túnel: a China demonstrou que a epidemia pode ser desacelerada com a aplicação de medidas drásticas e mostra, pelo 2º dia consecutivo, nenhum registro de casos novos locais, alguns ainda importado de pessoas chegando ao país. Como foi publicado nesta sexta, 20, no grupo “SBRA – em tempos de COVID-19”, vamos entender e fazer a nossa parte, seguindo os preceitos de Ibn Sina (980-1037), ou Avicena, médico e filósofo persa, pai da medicina moderna. Ele nos legou, entre outras coisas, que “a imaginação é a metade da doença; a tranquilidade é a metade do remédio e a paciência é o começo da cura”. Vai passar! Cuidem-se todos.

Referências:

World Health Organisation (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) outbreak webpage (<https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>) (date accessed: 15/03/2020).

Spinelli, A., & Pellino, G. (2020). COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *British Journal of Surgery*. doi:10.1002/bjs.11627. Acesso 20/03/2020. 3 – Especial coronavírus. *Fronteiras fechadas*. O Globo. Pg 8. 20/03/2020.

<https://www.ultimoinstante.com.br/ultimas-noticias/china-tem-recorde-de-novos-casos-importados-nenhuma-infeccao-local-pelo-2o-dia/303386/#axzz6HFAxZDsC>. Acesso 20/03/2020

REPRODUÇÃO ASSISTIDA E COVID-19 QUESTÕES PERTINENTES

24-04-2020

Todo o mundo segue, dia a dia, o desenrolar das questões relacionadas à pandemia do Covid-19 e a REDLARA, assim como a SBRA não poderiam fazer de modo diferente. Desta forma, em 15-04-2020 foi emitido um posicionamento COMPLEMENTAR ao de 21-03-2020. Baseados no fato de que a pandemia terá extensão e que todos os profissionais estão submetidos a grande pressão pelos pacientes ansiosos para ter seu problema de infertilidade resolvido, maior ainda nas pacientes oncológicas e naquelas com insuficiência ovariana prematura, reserva ovariana comprometida ou idade avançada, foi emitida uma recomendação para se avaliar de maneira cuidadosa essas possibilidades dos chamados casos individualizados, evitando-se ainda transferências embrionárias. Em todos os países, e também aqui incluídos os nossos grupos de especialistas, elaboram neste momento protocolos para esses atendimentos e que vão também caminhar, no devido momento, para abranger uma retomada progressiva das atividades, até a volta da normalidade. Portanto, com diferentes situações da pandemia em curso no nosso país, reiteramos o fundamento da nota complementar de que, aliada à atenção que merecem os pacientes e o respeito à autonomia dos mesmos, prevaleça a necessidade de precaução e bom senso no julgamento desses casos a serem considerados como individualizados.

25.04.2020

**NOTA CONJUNTA COM ATUALIZAÇÃO DE POSICIONAMENTO
SOBRE A COVID-19 E OS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA**

Informações complementares à nota emitida em 21 de março de 2020

A Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida – SBRA e a Red Latinoamericana de Reproducción Asistida – REDLARA, acompanhando as demais sociedades mundiais e face à presença da pandemia de Covid-19, emitiram comunicado em 17 e 21 de março de 2020. Globalmente, e na América Latina não foi diferente, ciclos iniciados foram completados, decisões de congelamento tomadas, transferências discutidas e, na maioria das vezes, postergadas. Desde o início, entendemos que poderiam haver situações a serem individualizadas, como os casos oncológicos, em que pacientes necessitariam com urgência da preservação de seus gametas previamente a procedimentos cirúrgicos ou eventual quimioterapia que pudesse afetar sua fertilidade futura. Ao mesmo tempo, havia outros casos susceptíveis de individualização.

Passados 30 dias, com novos dados sobre a Covid-19, reconhecendo novos cenários para diferentes países, regiões ou cidades, além da realidade de um período claro de extensão da pandemia, que a infertilidade é definida pela OMS como doença, assim como a própria OMS define o direito de autonomia dos pacientes e:

CONSIDERANDO que, sob a luz de novas evidências científicas, este posicionamento deverá seguir sendo atualizado em momentos sucessivos;

CONSIDERANDO que, segundo a literatura médica, não se identificou até o momento a presença de vírus nos gametas e tratos genitais masculino ou feminino;

CONSIDERANDO que, até o momento, não há evidências a respeito das repercussões do Covid-19 sobre a gestação inicial;

CONSIDERANDO a preocupação com relação às evidências científicas emergentes quanto à possibilidade de transmissão vertical – isto é, da mãe para o bebê;

CONSIDERANDO que os serviços de reprodução assistida devam seguir as recomendações governamentais, respeitando as particularidades locais;

CONSIDERANDO a observação das medidas de distanciamento social, com cuidados na preservação dos pacientes e equipes, quando da assistência;

CONSIDERANDO as condutas para mitigar a sobrecarga do sistema de saúde local;

CONSIDERANDO que o adiamento dos tratamentos de reprodução assistida abrange determinados casos extremamente sensíveis ao tempo e, portanto, inadiáveis, com risco de condenar pessoas a uma infertilidade irreversível – ou seja, esterilidade; e

CONSIDERANDO o respeito à autonomia do paciente,

RECOMENDAM que ciclos de reprodução assistida possam ser realizados sob juízo do médico assistente, em decisão compartilhada com os usuários do serviço, de forma personalizada, fundamentados e bem documentados, com precaução e

bom-senso, evitando-se transferências embrionárias neste momento.

Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida – SBRA

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida – REDLARA

Referências:

ANVISA. Anvisa orienta adiar procedimentos de reprodução humana. [Internet] [acess 04 04 2020]. Disponível em:http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-orienta-adiar-procedimentos-de-reproducao-humana/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_advancedSearch%3Dfalse%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_keywords%3D%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_delta%3D20%26p_r_p_564233524_resetCur%3Dfalse%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_cur%3D1%26_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_andOperator%3Dtrue

ASRM – American Society for Reproductive Medicine. (2020a). "COVID-19: Suggestions on Managing Patients Who Are Undergoing Infertility Therapy or Desiring Pregnancy." Retrieved 21.03.2020, from <https://www.asrm.org/news-andpublications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/covid-19-suggestions-onmanaging-patients-who-are-undergoing-infertility-therapy-or-desiring-pregnancy/>.

ASRM – American Society for Reproductive Medicine. (2020b). Patient Management and Clinical Recommendations During the Coronavirus(COVID- 19) Pandemic, ASRM, American_Society_for_Reproductive_Medicine.

ESHRE – European Society for Human Reproduction and Embryology. (2020). "Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception." Acesso 21.03.2020, from <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRENews#CoronaStatement27feb>.

IFFS statements on COVID-19 and reproduction. <https://www.iffsreproduction.org/page/COVIDStatements>. Acesso 13 abril 2020.

Monteleone PAA, Nakano MSL, Lazar V, Gomes AP, Martin H, Bonetti T. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist. Reprod.* 2020; 24 (2):219-225. MS – Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. (2020). "Reprodução Assistida e Covid-19 | Nota Conjunta SBRA e REDLARA." from <https://sbra.com.br/noticias/reproducaoassistida-e-covid-19-nota-conjunta-sbra-e-redlara/>. Acesso 13-04-2020.

Taitson PF, Casabona, CMR, Vasconcelos AP, Valerio C, Ciocci D. REDLARA and SBRA: Bioética, direitos humanos e reprodução em tempos de covid-19. [Internet]. [acess april 8 2020]. Disponível em: <http://www.sbra.com.br>.

WHO – WHO consolidated guideline on self-care interventions for health: sexual and reproductive health and rights. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. WHO – World Health Organization (2020). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Geneva, WHO, World Health Organization.

Conclusão

A doença do vírus da corona 2019 (COVID-19) foi relatada como um aglomerado de doenças na China em dezembro de 2019 e, desde então, se espalhou para todos os continentes, exceto a Antártica, o que fez com que a OMS a declarasse pandêmica. Os casos graves têm mostrado uma taxa de mortalidade de 2,3 a 5%. Atualmente, não existe tratamento padronizado ou vacina disponível para o COVID-19. Existem alguns nuances que estamos descobrindo à medida que mais séries de casos e artigos científicos estão sendo publicados nas áreas mais atingidas do mundo. Atualmente, esta doença e seus possíveis tratamentos são um alvo em movimento e algumas opções de manejo podem mudar nas próximas semanas. Mas, no comando de toda essa gestão, a prevenção da disseminação para outras pessoas parece ser a melhor maneira de retardar essa pandemia. Uma resposta definitiva a respeito de possíveis ataques virais à reprodução exigirá exames fisiológicos e patológicos mais detalhados do sistema reprodutivo dos pacientes com COVID-19 após a recuperação. Embora pareça que o novo coronavírus esteja ausente no sêmen de homens infectados, dados conflitantes existem a respeito da presença no sistema reprodutor feminino. Desta forma, até o momento, não existe evidência suficiente que sugira que os casais assintomáticos não tenham relação sexual. De fato, pesquisas futuras irão ser necessárias para melhor entendermos o impacto a longo prazo do SARS-CoV-2 nos aspectos reprodutivos masculino e feminino incluindo fertilidade, bem como a implicação endócrina no testículo e no ovário. Para que tenhamos uma resposta mais concreta e definitiva sobre os possíveis danos reprodutivos causados pelo vírus iremos necessitar de mais tempo e mais estudos. A partir da conclusão desta obra, a SBRA reafirma sua responsabilidade social e científica de informar a população em geral, aos profissionais da saúde e aos órgãos públicos seu compromisso de cuidar da reprodução humana e da vida humana.

Paulo Franco Taitson

Vice Presidente da SBRA

Professor da PUC Minas

Presidente do Conselho da Fundação Hospitalar São Francisco de Assis (MG).

Sumário

Prefácio	22
Introdução	23
Fisiopatogenia da Covid-19	26
Epidemiologia: Vias de contaminação	51
Aspectos clínicos	95
Tratamentos	130
Relação entre Covid-19 e TRA	157
Laboratório de TRA e Covid-19	173
Implicações éticas, socioeconômicas e pessoais	215
Posicionamento das Sociedades Internacionais	217
Posicionamento da SBRA sobre o Covid-19 e os procedimentos de TRA	231
Conclusão	281
Sumário	282