

COVID-19 e reprodução assistida: um ponto de vista sobre o cenário brasileiro

Bruno Ramalho de Carvalho¹, Ana Carolina Japur de Sá Rosa-e-Silva², Rui Alberto Ferriani², Rosana Maria dos Reis², Marcos Felipe Silva de Sá²

Descritores

COVID-19; Síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2; Ovário; Testículo; Fertilidade

Keywords

COVID-19; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Ovary; Testis; Fertility

1. Hospital Sírio-Libanês, Brasília, DF, Brasil.

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Bruno Ramalho de Carvalho
SGAS 614, Conjunto C, sala 177,
70200-740, Edifício Vitrium Centro
Médico Inteligente, Asa Sul, Brasília,
DF, Brasil.
ramalho.b@gmail.com

*O texto original deste manuscrito está publicado como editorial na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 2020;42(6):353-8.
DOI: 10.1055/s-0040-1713795

RESUMO

O mundo vive uma pandemia sem precedentes recentes causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2. As projeções matemáticas para o Brasil apontam que a curva da epidemia se encontra em um platô, com mais de 190 mil novas infecções diárias previstas até a segunda quinzena de junho de 2020. Embora distante de ser uma estratégia com a eficácia desejada, o distanciamento social tem sido a solução possível para conter a disseminação do vírus e achatar a curva, com repercussões biopsico-socioeconômicas significativas e imensuráveis. Com a medida, recomendou-se que os tratamentos de reprodução assistida fossem suspensos em todo o mundo. Assim, observamos, no momento, a mobilização das autoridades sanitárias e entidades médicas para a elaboração de estratégias de segurança que garantam a retomada dos tratamentos num cenário de convivência com a COVID-19, adaptando-se tais estratégias à realidade de cada local. No Brasil, em 22 de maio de 2020, as projeções indicam que ainda haverá grande volume de novas infecções até a segunda quinzena de junho e que os números de óbitos diários não cairão abaixo de 800 até o fim do mês de julho. Dessa forma, o momento brasileiro não parece permitir o reinício seguro dos tratamentos, devendo-se manter a recomendação de suspensão, com exceção daqueles indicados para preservação de fertilidade, por razão médica. Tal recomendação, contudo, está sujeita a mudanças e deve ser periodicamente revista, a curtos intervalos, com o intuito de beneficiar a maioria das pessoas.

ABSTRACT

The world is experiencing a pandemic with no recent similar events, caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2. Mathematical projections for Brazil point out that the curve of the epidemic is on a plateau, with more than 190 thousand new daily infections expected until the second half of June 2020. Although far from being a strategy with the desired effectiveness, social distancing has been the possible solution to contain the spread of the virus and flatten the curve, with significant and immeasurable bio-psycho-socio-economic burden. With such a strategy, it was recommended that assisted reproduction treatments should be suspended worldwide. Thus, we observe, at the moment, the mobilization of health authorities and medical entities to develop safety strategies that guarantee the resumption of treatments in a scenario of living with COVID-19, adapting those strategies to the reality of each location. In Brazil, on May 22, 2020, projections indicate that there will still be a large volume of new daily infections until the second half of June and that the number of daily deaths will not fall below 800 until the end of July. Thus, the Brazilian moment does not seem to allow the safe restart of treatments, and the suspension recommendation should be maintained, with the exception of those indicated for preservation of fertility by medical reasons. Such a recommendation, however, is subject to subtle change and should be periodically reviewed, at short intervals, in order to benefit most people.

A EPIDEMIA DA COVID-19 NO BRASIL E NO MUNDO

O mundo vive uma pandemia sem precedentes recentes causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Desde 31 de dezembro de 2019, quando a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada sobre os primeiros casos da pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China,⁽¹⁾ a doença (COVID-19) disseminou-se rapidamente por todo o planeta. De acordo com a OMS, em 24 de maio de 2020 o mundo já havia confirmado 5.204.508 casos da COVID-19, dos quais 337.687 haviam evoluído para óbito.⁽²⁾ No Brasil, naquela data, o Ministério da Saúde já registrava mais de 363.211 casos confirmados e 22.666 óbitos.⁽³⁾

Com efeito, a OMS alerta sobre a necessidade de cautela para a interpretação dos dados disponíveis, uma vez que as fontes de informação são diversas, assim como podem divergir os critérios de inclusão e outras variáveis, resultando, em última análise, em eventuais subestimações dos números de casos e óbitos em cada país.⁽²⁾ Entretanto, com base em observações de experiências prévias com outros vírus respiratórios e utilizando indicadores específicos para dimensionamento da transmissibilidade do vírus e da gravidade clínica da doença por ele causada, os primeiros dados divulgados sobre a COVID-19 na China parecem ser suficientes para colocar a COVID-19 no patamar das grandes epidemias registradas pela história, comparável apenas à pandemia de influenza de 1918, também conhecida como pandemia da gripe espanhola.⁽⁴⁾

Com a finalidade de prever um norte epidemiológico para a pandemia de COVID-19, as projeções matemáticas surgem como ferramenta de previsão, distantes da perfeição, mas viáveis e perfeitamente aceitáveis num momento de incertezas. São tais previsões que permitem a elaboração de planos de ação iniciais, guardando-se a devida atenção ao monitoramento frequente, haja vista a dinâmica incerta do SARS-CoV-2 e a mudança rápida dos cenários. Cabe dizer que essas características impedem a extrapolação de informações de um país para outro.

De acordo com o *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), a curva da epidemia no Brasil encontra-se num platô e teremos mais de 190 mil novas infecções diárias pelo SARS-CoV-2 entre 14 de maio e 21 de junho de 2020. Por conseguinte, estima-se que teremos pelos menos 800 óbitos por dia pela COVID-19 entre 23 de maio e 30 de julho de 2020. Inegavelmente, chama atenção a projeção daquele instituto para o número total de óbitos pela doença em nosso país, estimado até 4 de agosto de 2020: 88.305 – número maior que a soma de óbitos projetados para Itália e Espanha juntas –, podendo tal número variar entre cerca de 33 mil e mais de 190 mil vidas perdidas, o que é de se esperar, uma vez que o número de leitos de terapia intensiva demandados (mais de 8 mil) já superam o número de leitos ofertados no país para essa finalidade (cerca de 4 mil).⁽⁵⁾

ENTENDENDO A DISSEMINAÇÃO DO VÍRUS

Compreender como e onde a disseminação do novo coronavírus acontece é fundamental para que se entendam as estratégias de contenção vigentes e que se elaborem intervenções eficientes de enfrentamento. Embora pareçam óbvias as formas como pode ocorrer a transmissão de um vírus respiratório, o óbvio ignorado não tem serventia. Dessa forma, as evidências existentes para o SARS-CoV-2 indicam que a disseminação de partículas virais claramente ocorre:

- Por meio de gotículas de saliva transmitidas entre pessoas distantes de 1 a 2 metros entre si, por tosse, espirro⁽⁶⁾ ou fala;⁽⁷⁾
- Pelo contato direto com uma pessoa infectada;⁽⁶⁾ ou
- Pelo contato com superfície ou objeto previamente tocados por uma pessoa infectada,⁽⁶⁾ devendo-se atentar neste ponto para a possibilidade de o novo coronavírus passar dias em determinadas superfícies, mormente ao abrigo da luz solar.⁽⁷⁾

Todavia, não se pode negar a possibilidade da transmissão aérea do novo coronavírus, ou seja, aquela advinda da permanência do SARS-CoV-2 por períodos longos no ar, assim chegando a distâncias maiores que 2 metros, principalmente em circunstâncias ou ambientes com ar condicionado, nos quais procedimentos médicos são realizados,⁽⁶⁾ como as clínicas médicas, os centros cirúrgicos e os centros de reprodução assistida.

Em conformidade com a tese de disseminação aérea do novo coronavírus em ambientes com ar condicionado, está o relato investigativo de um surto iniciado em um restaurante em Guangzhou, na China, em janeiro de 2020. Os autores concluíram que, a partir de um mesmo indivíduo assintomático, outras nove pessoas, de três mesas distintas, podem ter contraído a COVID-19, tendo permanecido em ambiente fechado de 145 m² por tempo variando entre 53 e 73 minutos, mas estando a uma distância máxima de quase 6 metros.⁽⁸⁾ Uma outra investigação de surto, dessa vez entre pessoas que trabalhavam em um mesmo andar de uma empresa, demonstrou a propensão do SARS-CoV-2 a ser contagioso e atingir pessoas em locais fechados a distâncias aparentemente bem maiores que os 6 metros daquele restaurante.⁽⁹⁾

O DISTANCIAMENTO SOCIAL COMO ESTRATÉGIA DE CONTENÇÃO

O relato da ocorrência de transmissão comunitária do SARS-CoV-2 em encontros sociais/familiares ocorridos num espaço de tempo de 17 dias (um almoço, uma festa de aniversário, um funeral e uma ida à igreja) ilustra a capacidade de transmissão do vírus entre contactantes e, consequentemente, a importância do distanciamento social como estratégia de contenção do SARS-CoV-2, mesmo entre membros de uma mesma família.⁽¹⁰⁾

Relatos de surtos em pequenos grupos, como os mencionados, já tem sido considerados suficientes para

sustentar as recomendações de distanciamento social.⁽¹⁰⁾ Entretanto, há outros indícios de que essa seja a melhor estratégia possível a ser adotada, pensando na contenção de uma pandemia. De acordo com um modelo matemático baseado em epidemias prévias de influenza, a intervenção combinando quarentena, fechamento de escolas e distanciamento do local de trabalho poderia reduzir significativamente o número total de infecções por SARS-CoV-2 em Singapura, benefício esse extensível a outros países, mesmo não sendo suficiente para impedir a transmissão por completo.⁽¹¹⁾

Em um outro estudo matemático, o distanciamento social sustentado demonstrou ter forte potencial de redução da magnitude do pico epidêmico da COVID-19, resultado particularmente importante para o alívio das demandas sobre o sistema de saúde. Os autores alertaram, ainda, que a flexibilização precoce e completa do distanciamento social poderia levar a um pico secundário, o que seria evitado pelo relaxamento gradual.⁽¹²⁾ De forma semelhante, um outro estudo realizado a partir de dados para o Reino Unido concluiu a favor das medidas de afastamento social.⁽¹³⁾

Enfim, cabe o registro de que, embora o distanciamento social seja a estratégia recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁽⁷⁾ e pela OMS, esta mesma reconhece que tal estratégia gera um impacto negativo de dimensões imprevisíveis sobre as pessoas e suas comunidades, e sobre a sociedade como um todo. Ainda, repercute diretamente sobre a economia e afeta de forma desigual as pessoas em situação de pobreza, que, entre outros aspectos, dependem do trabalho diário para sobrevivência,⁽¹⁴⁾ sendo uma situação de grande desafio para toda a população.

COVID-19 E GRAVIDEZ: AINDA SABEMOS POUCO

No passado, epidemias de doenças respiratórias causadas por outros coronavírus, especificamente a síndrome respiratória aguda grave (SARS), causada pelo vírus SARS-CoV,⁽¹⁵⁾ e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), causada pelo vírus MERS-CoV,⁽¹⁶⁾ levaram a complicações maternas e fetais. Entretanto, a literatura disponível até o momento indica que a pneumonia por COVID-19 em mulheres grávidas comporta-se de maneira semelhante à observada fora da gestação.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Com dados limitados a pequenas séries de casos, concentrando-se em infecções adquiridas no terceiro trimestre, é fato que ainda não se confirmou a ocorrência de passagem do SARS-CoV-2 através da placenta.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Contudo, há indícios de que a COVID-19 predisponha à ocorrência de partos pré-termo^(21,22) e comprometimento da saúde neonatal,⁽²³⁾ além de relatos de casos sugerindo a ocorrência da transmissão vertical do SARS-CoV-2.⁽²⁴⁻²⁸⁾ Portanto, não há conclusões definitivas sobre tal questão. Tampouco estão disponíveis as respostas que desejamos sobre o efeito da infecção por esse coronavírus na saúde do embrião ou do feto mais jovem, no primei-

ro ou no segundo trimestre de vida intrauterina, embora se tenham observado perdas gestacionais espontâneas nessas mulheres.⁽²¹⁾ Esses são motivos pelos quais, talvez, devam ser evitadas, por ora, novas gestações, mesmo as naturais.

Ainda que os dados clínicos da COVID-19 sejam tranquilizadores, as mudanças fisiológicas adaptativas da gravidez costumam ser consideradas como potenciais fatores de vulnerabilidade a qualquer tipo de infecção. Então, por precaução, maior atenção deve ser dada às gestantes com a doença, como se faz para qualquer outro vírus, até que estejam disponíveis dados mais robustos a favor de um prognóstico ameno. Cabe dizer que não há até o momento conclusões sobre o momento ou via ideal para o parto, que devem ser individualizados com base em indicações obstétricas,⁽²⁹⁾ principalmente em mulheres clinicamente estáveis.

O QUE A MEDICINA REPRODUTIVA TEM A VER COM ISSO?

Em medicina reprodutiva, lidamos com pessoas normalmente vulneráveis emocionalmente em razão do diagnóstico de infertilidade ou de doenças correlatas, ou ainda de um histórico de insucessos terapêuticos sucessivos. A pandemia de COVID-19, decerto, pode conotar para essas pessoas o adiamento de sonhos ou a interrupção súbita dos planos de constituição familiar, com o agravante de não poder estabelecer data para seu término.

Por mais que as equipes dos centros de medicina reprodutiva sejam sensíveis aos danos emocionais causados pelo adiamento dos tratamentos de reprodução assistida, ignorar as recomendações das autoridades de saúde e aliviar as medidas de distanciamento social não parece compor a melhor estratégia. Às pessoas que demandam tratamentos de fertilidade, principalmente aquelas cujas condições clínicas possam ser fatores de maior risco de complicações se infectadas com SARS-CoV-2, deve-se aconselhar quanto aos riscos e benefícios de intervenções durante a pandemia.

Em primeiro lugar, além de serem ambientes normalmente com pouca ventilação externa e, portanto, potencialmente de maior risco de transmissão do SARS-CoV-2 por contato direto ou indireto, as clínicas e centros de medicina reprodutiva trabalham com situações em que podem ser necessários procedimentos como intubação endotraqueal e ventilação manual, e direcionamento do paciente a diferentes posições. Não se podem excluir, também, as possibilidades de complicações inerentes aos procedimentos regulares, que podem requerer traqueostomia e ressuscitação cardiopulmonar, todos esses cenários em que o risco de transmissão é considerado alto.⁽⁶⁾

Em segundo lugar, a orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em sua mais recente Nota Técnica, é pelo adiamento de qualquer trata-

mento de reprodução assistida até que a epidemia no Brasil seja declarada amena pelo Ministério da Saúde, com realce para a recomendação de não se proceder à transferência de embriões nos ciclos realizados.⁽³⁰⁾ Por tal postura, apreende-se cautela na observação da autoridade sanitária com relação ao momento atual e às incertezas notórias no que diz respeito à sua evolução, principalmente nos próximos meses.

Em terceiro lugar, é importante notar que, embora a orientação da Anvisa excetue os casos oncológicos, exceção em relação à qual não há questionamentos, os outros casos de exceção previstos, para os quais o adiamento poderia causar mais danos, não estão explicitados.⁽³⁰⁾ O conhecimento da área nos faz deduzir que entre tais casos possam estar as mulheres em idades sensíveis, mormente aquelas com idade reprodutiva avançada. Entretanto, não há indícios de que o adiamento de eventual tratamento em poucos meses interfira de forma significativa nos resultados reprodutivos.⁽³¹⁻³⁴⁾

O QUE A MEDICINA REPRODUTIVA AINDA NÃO SABE

Além de pulmão, traqueia e brônquios, o SARS-CoV-2 já foi detectado em intestino delgado, fígado, pâncreas, rim e glândula sudorípara, entre outros órgãos. Dessa forma, ao menos em teoria, somam-se à via respiratória vias potenciais de transmissão por fezes, urina e suor,⁽³⁵⁾ e há outras em investigação, ainda com resultados controversos.

Com relação ao sêmen, os dados baseiam-se em relatos de caso ou estudos observacionais em grupos pequenos de pessoas. Em um estudo de coorte realizado na China, o vírus foi detectado em amostras seminais de pacientes com COVID-19, tanto na fase aguda (mais frequente) como na fase de recuperação.⁽³⁶⁾ Em contrapartida, outros registros não identificaram o SARS-CoV-2 no sêmen, tanto para coleta oito dias após o diagnóstico⁽³⁷⁾ quanto para coleta 30 dias após o diagnóstico da COVID-19.⁽³⁸⁾ Os achados divergentes indicam a necessidade de investigação seminal em estudos maiores, que confirmem a presença do vírus no sêmen, assim como o tempo de duração da sua excreção por tal via e, consequentemente, a possibilidade de transmissão por contato sexual.

Ainda, a possibilidade teórica de presença do vírus em oócitos maduros, por mecanismos envolvendo a coexpressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e da serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), impossibilita novamente que se estabeleçam conclusões definitivas.^(39,40) A bem da verdade, um estudo recente não identificou coexpressão de ACE2 e TMPRSS2 em células testiculares (incluindo espermatozoides), células de ovário de primatas não humanas e células do *cumulus* humano,⁽³⁹⁾ mas os achados ainda não sustentam, por exemplo, a segurança do armazenamento de oócitos de mulheres infectadas e não infectadas em um mesmo botijão de nitrogênio.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina reprodutiva ainda precisa de respostas. Fazem-se urgentes e necessários estudos que esclareçam: a possibilidade de contaminação pela via seminal; o papel das vias teóricas de acesso do vírus às gônadas e gametas, *in vivo* e *in vitro*; a possibilidade de transmissão do vírus aos embriões concebidos *in vivo* e *in vitro*; as repercussões da COVID-19 sobre a implantação embrionária ou a gravidez em fase inicial. Tais conhecimentos, entre outros, darão importante suporte às recomendações, tanto para a concepção natural quanto para a reprodução assistida, estando aqui incluídos os ciclos com transferência embrionária e aqueles para a preservação de oócitos. Assim, a cautela baliza a recomendação mais apropriada para este momento aos centros de reprodução assistida: a de evitar a realização de ciclos eletivos de tratamento ao menos até que se tenha um melhor delineamento clínico e epidemiológico da situação. Estabelecer um prazo específico é difícil, mas, de acordo com previsões matemáticas, sujeitas a variações e conforme a eficácia das medidas de saúde pública, entendemos que tal momento venha a acontecer com a curva brasileira já em descenso. Além das previsões matemáticas, nesse momento já teremos, provavelmente, mais dados sobre a COVID-19, em seus diversos aspectos, favorecendo a tomada de decisões e o estabelecimento de estratégias preventivas mais eficazes. É verdade que as recomendações poderão ser modificadas de acordo com a evolução da epidemia no Brasil e o prazo para a retomada segura dos ciclos terapêuticos poderá ser estendido. A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva bem destaca que, embora o tempo de duração da pandemia ainda não seja claro, é muito provável que tenhamos de conviver com a COVID-19 por vários meses, ao menos até que se tenha desenvolvido e disponibilizado uma vacina eficaz e segura.⁽³⁵⁾ Em outras palavras, voltaremos às nossas atividades lenta e gradualmente, aprendendo a conviver com o novo coronavírus e adotando peremptoriamente muitos dos cuidados que aprendemos a ter com ele. Por fim, uma vez que não há vacina ou tratamento notoriamente eficaz, a chamada imunidade de rebanho torna-se a principal forma de contenção da epidemia, ao menos teoricamente. Ocorre que não se pode estabelecer o momento em que a imunidade de rebanho atingirá o limiar desejável para tal contenção e que surtos periódicos ainda podem ocorrer durante esse processo. Como exemplo, estimando-se a velocidade de propagação do SARS-CoV-2 pelo R0 (número básico de reprodução) de 3, a imunidade de rebanho terá força para diminuir a incidência de novas infecções quando o percentual de imunidade adquirida for de aproximadamente 67%.⁽⁴¹⁾ No momento atual, diversos levantamentos sorológicos apontam para imunidade populacional variando de 1,2% a 14%, e mesmo em países onde não se adotou o isolamento, como a Suécia, essa imunidade gira em torno de 7,5%. Assumindo que a imunidade de rebanho ocorra naquele percentual de 67%, temos um longo caminho

a percorrer, com convivência com alta suscetibilidade populacional. A Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), assim como as sociedades de medicina reprodutiva no Brasil e no mundo, têm trabalhado para desenvolver protocolos internos de segurança e instituir medidas que garantam a retomada dos tratamentos com a maior tranquilidade possível. Isso inclui a introdução dos testes diagnósticos para a equipe e as pessoas atendidas nos centros de reprodução. Cabe dizer aqui que, até o momento, há grande insegurança quanto à acurácia dos testes disponíveis e dúvidas na interpretação, principalmente para os testes sorológicos (IgM e IgG).⁽⁴²⁾ Certamente, tais dúvidas serão sanadas por aquele que sana quase tudo: o tempo.

NOSSAS RECOMENDAÇÕES

- A avaliação da pandemia da COVID-19 ainda encontra base predominantemente em projeções matemáticas, que são o que há de mais tangível, haja vista as diferenças do comportamento do vírus, o momento das epidemias em cada país e as formas distintas de compilação dos dados.
- O distanciamento social não é completamente eficaz, mas é a estratégia possível quando se pensa em atingir um número grande de pessoas – com entendimentos e realidades diferentes – e preservar o número restrito de leitos hospitalares – comuns e de terapia intensiva –, tentando resguardar o acesso a eles quando for realmente necessário.
- Não há dados para acreditarmos que o SARS-CoV-2 seja mais nocivo na gravidez do que fora dela, tampouco que ultrapasse a barreira da placenta e ameace a saúde do feto, ao menos nos casos em que a doença materna acontece no fim da gravidez. Entretanto, há indícios fracos de transmissão vertical que nos impedem de chegar a uma definição neste momento.
- Os efeitos da viremia no primeiro trimestre gestacional são desconhecidos e o impacto no desenvolvimento fetal é imprevisível. A observação desses efeitos precisará aguardar a resolução das gestações ocorridas.
- Até que se conheça mais detalhadamente o comportamento do vírus no sêmen ou que a via de transmissão sexual seja descartada, é razoável aconselhar os homens recuperados da COVID-19 quanto à abstinência sexual ou ao uso rigoroso do condom, embora as chances de transmissão do SARS-CoV-2 pelo sêmen pareça ser pequena.
- Pessoas que precisam de tratamentos de fertilidade estão emocionalmente vulneráveis e precisam do apoio das equipes de saúde reprodutiva, principalmente o emocional, pois neste momento ainda não sabemos quando o funcionamento dos centros de reprodução assistida poderá voltar ao normal.
- No momento, a conduta mais apropriada, com base na cautela, é o adiamento dos ciclos eletivos de reprodução assistida, incluindo aqueles envolvendo mulheres com idade reprodutiva avançada e baixa reserva ovariana, pois não há evidências de que adiamento terapêutico em poucos meses leve à redução significativa das chances de gravidez. Cabe destacar que a decisão de adiamento para esses casos deve ser revista periodicamente, podendo variar e ser modificada de acordo com a situação da epidemia local, a disponibilidade de testes diagnósticos confiáveis e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido abordando os riscos do tratamento e de eventual gravidez durante a pandemia da COVID-19.
- Ciclos para a preservação de gametas em situações oncológicas ou outras que demandem tratamentos potencialmente lesivos às gônadas são considerados como de urgência e, portanto, podem ser iniciados no momento da indicação, também precedida da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido que aborde os riscos do tratamento durante a pandemia da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 125 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332230/nCoVsitrep24May2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. Ministério da Saúde. COVID-19: Painel Coronavírus [Internet]. 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>.
4. Freitas ARR, Napimoga M, Donalizio MR. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiol Serv Saúde*. 2020;29(2):e2020119. doi: 10.5123/s1679-49742020000200008
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 Projections: Brazil [Internet]. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: <https://covid19.healthdata.org/brazil>.
6. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): social distancing [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>
8. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 outbreak associated with air conditioning in restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7). doi: 10.3201/eid2607.200764. [ahead of print]
9. Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8). doi: 10.3201/eid2608.201274. [ahead of print]
10. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, et al. Community transmission of SARS-CoV-2 at two family gatherings – Chicago, Illinois, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):446–50. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e1

11. Koo JR, Cook AR, Park M, Sun Y, Sun H, Lim JT, et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):678-88. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30162-6
12. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2020;5(5):e261-70. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30073-6
13. Jarvis CI, Van Zandvoort K, Gimma A, Prem K; CMMID COVID-19 working group, Klepac P, et al. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Med.* 2020;18(1):124. doi: 10.1186/s12916-020-01597-8
14. World Health Organization. Coronavirus disease 2019: strategy and planning [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/strategies-and-plans>.
15. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):292-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
16. 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;52(3):501-3. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005
17. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, 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(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
18. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 18. doi: 10.2214/AJR.20.23072. [ahead of print]
19. 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;20(5):559-64. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6
20. 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 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA. [ahead of print]
21. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-26. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017
22. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
23. 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(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06
24. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 May 13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.023. [ahead of print]
25. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100133. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133. [ahead of print]
26. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020;323(21):2198-200. doi: 10.1001/jama.2020.7233
27. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *medRxiv [Preprint].* 2020. doi: 10.1101/2020.04.30.20083907
28. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Cao JD, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Res Squ [Preprint].* 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-28884/v1
29. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130-6. doi: 10.1002/ijgo.13146
30. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nota Técnica nº 23/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/Anvisa [Internet]. Diretrizes para a realização de procedimentos de Reprodução Humana Assistida face a pandemia de coronavírus (SARS-CoV-2). 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.sbrh.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Nota-Técnica-Anvisa-RHA-e-Covid.pdf>.
31. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med.* 2005;353(1):64-73. doi: 10.1056/NEJMra043475
32. Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? *N Engl J Med.* 2004;351(19):1927-9. doi: 10.1056/NEJMp048087
33. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER. Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod.* 2015;30(9):2215-21. doi: 10.1093/humrep/dev148
34. Eijkemans MJC, Kersten FAM, Lintsen AME, Hunault CC, Bouwmans CAM, Hakkaart-van Roijen L, et al. Cost-effectiveness of 'Immediate IVF' Versus 'Delayed IVF': a prospective study. *Hum Reprod.* 2017;32(5):999-1008. doi: 10.1093/humrep/dex018
35. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) associated Coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560
36. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
37. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, Basilico F, Mazzuti L, Turriziani O, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest.* 2020;1-4. doi: 10.1007/s40618-020-01261-1. [ahead of print]
38. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
39. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease (COVID-19) and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001. [ahead of print]
40. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020;gaaa030. doi: 10.1093/molehr/gaaa030. [ahead of print]
41. Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(5):737-41. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
42. American Society for Reproductive Medicine. Patient management and clinical recommendations during the Coronavirus (COVID-19) pandemic [Internet]. 2020 [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/patient-management-and-clinical-recommendations-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/>.