

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
BACHARELADO EM BIOMEDICINA

VITÓRIA KELLY SOUZA SILVA

REPRODUÇÃO ASSISTIDA E A COVID-2019, EM TEMPOS DE PANDEMIA: O que mudou?

Trabalho de conclusão de curso
sob orientação da professora
Jacqueline Coimbra Gonçalves
Moser.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus familiares, que nunca deixaram de me apoiar na minha vida acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço incondicionalmente a Deus, aos meus professores do UniCEUB por todo conhecimento adquirido nesses quatro anos de curso.

“A natureza humana só existe a dois. Falo da própria reprodução humana. Quem sabe futuramente criam algum tipo de espermatozóide/óvulo e sistema de reprodução humana de forma sintética. Enquanto isso não ocorre, o inconsciente e nossos instintos farão esse papel de nos mostrar o relógio biológico...”

- Tiago Szymel

Reprodução Assistida e a COVID-2019, em Tempos de Pandemia: O que mudou?

RESUMO

A reprodução assistida foi desenvolvida em 1779 pelo cientista Lázaro Spalanzani, realizando a primeira inseminação artificial. É um dos campos da medicina mais modernos, com um longo histórico de pesquisa e testes, têm como objetivo tratar a infertilidade, que atinge cerca de 12% da população mundial. No ano de 2020, o mundo foi assolado por uma pandemia da COVID-19, com alta taxa de contágio e mortalidade, afetando todas os setores de um país, como a saúde, educação e economia, na qual a melhor maneira preventiva estabelecida pela Organização Mundial da Saúde foi o isolamento social, e com isso ocorreu a interrupção de novos procedimentos na RA. A SARS-CoV-2, vírus causador do COVID-19, usa receptores da Enzima Conversora de Angiotensina das células da mucosa para infectar o hospedeiro. O complexo regulatório do Sistema Renina Angiotensina usa esses receptores para desempenhar funções de homeostase hidroeletrolítica do organismo, em todas as células do corpo, inclusive nas células do sistema reprodutivo feminino e masculino. A ligação do vírus nos receptores de ECA 2 nesses sistemas provocam uma série de problemas reprodutivos. O objetivo deste trabalho é abordar os problemas acometidos pela COVID-19 na reprodução assistida, mecanismos de infecção do vírus, ação da ECA e a mudança dos protocolos da RA.

Palavras-chave: Reprodução Assistida, Reprodução humana, Gravidez, Fertilidade, COVID- 19, SARS-CoV-2, Sistema Renina Angiotensina, Enzima Conversora de Angiotensina.

Assisted Reproduction And COVID-2019, In Times Of Pandemic: What has changed?

ABSTRACT

Assisted reproduction was developed in 1779 by scientist Lázaro Spalanzani, performing the first artificial insemination. It is one of the most modern fields of medicine, with a long history of research and testing, aimed at treating infertility, which affects around 12% of the world's population. In 2020, the world was hit by a COVID-19 pandemic, with a high rate of contagion and mortality, affecting all sectors of a country, such as health, education and economy, in which the best preventive way established by the Organization The World Health Organization was social isolation, and with it the interruption of new procedures in AR. SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, uses Angiotensin-Converting Enzyme receptors from mucosal cells to infect the host. The regulatory complex of the Renin System Angiotensin uses these receptors to perform the body's hydroelectrolytic homeostasis functions in all cells of the body, including the cells of the female and male reproductive systems. Virus binding to ACE receptors in these systems causes a number of reproductive problems. The objective of this work is to address the problems affected by COVID-19 in assisted reproduction, virus infection mechanisms, ACE action and the change in AR protocols.

Key-words: Assisted Reproduction, Human Reproduction, Pregnancy, Fertility, COVID-19, SARS-CoV-2, Renin Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade humana é caracterizada como a incapacidade biológica de gerar uma criança, ou a incapacidade de levar uma gestação ao final, de forma natural (GAWARE et al., 2009). Ela atinge cerca de 12% dos casais na população mundial e nos países subdesenvolvidos afetam cerca de 30% de sua composição. Um casal infértil é aquele que não consegue, de forma convencional, e com a prática sexual ativa sem proteção, engravidar em um período de doze meses consecutivos. A infertilidade é separada em dois tipos, a primária está relacionada com problemas endócrinos, genéticos e até imunológicos, que acomete casais que nunca tiveram filhos. A secundária engloba casais que já tiveram filhos, e é relacionada muitas vezes com exposição a toxinas, infecções sexualmente transmitidas, casamentos parentais, práticas religiosas, e mutilações genitais, que ocorrem em casos de violência à mulher e práticas culturais. Todos esses eventos culminaram no surgimento de uma nova área no campo da medicina, que busca tratar esse problema, a reprodução assistida (RA) (COSTA, 2016).

Visando reverter e solucionar problemas de infertilidade a RA se iniciou no ano de 1779, com o italiano Lázaro Spalanzani, que conseguiu registrar a primeira inseminação no mundo científico, conseguindo coletar o sêmem de um cachorro e inseminá-lo em uma cadela no cio, na qual gerou três filhotes. Somente no final do século XVIII sucederam-se as primeiras inseminações artificiais em humanos, onde o sêmem foi introduzido diretamente no útero. Em 1980, o Walter Heape começou a praticar o método, obtendo sucesso com embriões de coelhos, e possibilitou a transferência de um oviduto de uma fêmea fértil para uma fêmea infértil, da mesma espécie (MOURA, 2009).

A partir disso a RA ganhou força e estabeleceu conceitos e técnicas. Compreende como reprodução assistida aquilo que permite tratamento a pessoa infértil, intervindo na reprodução humana natural. Utiliza-se diversas técnicas através da manipulação *in vitro*, em qualquer fase do processo, seja ela com gametas femininos, os oócitos, ou com os gametas masculinos, os espermatozoides, permitindo a fecundação fora ou dentro do útero, propiciando uma gestação (MAKUCH; FILETTO, 2010).

A inseminação artificial (IA) foi testada em humanos pela primeira vez em 1978, a técnica consiste na introdução do sêmem na tuba uterina, durante o período fértil, utilizando um tipo de agulha, bainha, de aspecto comprido e fino. A IA utiliza gametas, ovócitos e espermatozoides, doados por terceiros ou do casal (RÊGO; FERREIRA, 2019). No ano de 1984, o primeiro bebê fruto da Fertilização *in vitro* (FIV) nasceu, essa técnica realiza a fecundação em placas de petri, exterior ao útero, dessa forma o embrião é introduzido

diretamente na cavidade uterina. Para este procedimento acontecer foi necessário desenvolver a metodologia de criopreservação (SANTIN; BLUME; MONDADORI, 2009).

A criopreservação permitia a redução do desenvolvimento embriológico, conservando e preservando os embriões a uma temperatura negativa de 150°C, essa prática possibilita a seleção dos gametas, que serão transferidos ao receptor. A vitrificação foi descrita em 1985, após a metodologia de criopreservação ser desconsiderada devido a falhas no processo. A vitrificação preserva a fertilidade embrionária, possibilitando o adiamento da capacidade reprodutiva do indivíduo, de maneira que os óvulos e os espermatozoides possam alcançar a maturidade sem perder partes de sua estrutura e sem envelhecer. Trata-se de um sistema de solidificação, onde os gametas são conservados em substâncias crioprotetoras e em seguida são imersos e conservados no nitrogênio líquido, em uma temperatura de 196°C abaixo de zero, conhecido também como método cryotop (MORISHIMA; SANTOS, 2016).

Atualmente as mulheres estão buscando sucesso profissional, estabilidade financeira, antes de terem a experiência materna, adiando os planos reprodutivos. Isso permitiu o desenvolvimento da RHA que ganhou espaço na medicina, e permitiu a realização do sonho da maternidade ainda que tardio. Relacionamentos homoafetivos, ausência de parceiros e problemas de saúde são outros motivos de procura da medicina reprodutiva. Este cenário possibilitou um aumento das gestações induzidas de 84% nos Estados Unidos e de 41% no Brasil, após os 35 anos na última década (BORLOT; TRINDADE, 2004).

No final do ano de 2019 em Wuhan, na China, o mundo foi surpreendido com um novo vírus, que era conhecido apenas como uma arbovirose, infectando somente avinos, o agente etiológico passou por mutações, e se transformou em SARS-CoV-2, capaz de infectar humanos. Este vírus tomou proporções enormes devido a sua alta taxa de disseminação por contato direto, instalando uma pandemia. A princípio manifestava-se por meio de febre, mialgia, tosse e insuficiência respiratória agravada, após mutações estruturais do agente etiológico, alguns indivíduos quase não apresentaram sintomas. A prevenção é considerada a melhor maneira de barrar o vírus e diminuir os índices de transmissão, como o uso de máscaras, álcool em gel e o isolamento social. Dessa maneira o mundo precisou se adaptar, e com isso protocolos de procedimentos normais tiveram que ser mudados, inclusive os de reprodução humana assistida (UMAKANTHAN; SAHU, 2020).

As sociedades de RA de todo o mundo em conjunto com a OMS (Organização Mundial de Saúde) estabeleceram medidas para evitar o contágio da SARS-CoV-2, de modo que adiassem novos tratamento de fertilidade, e que cada caso fosse analisado de

forma individual, para averiguar casos de risco, que havia a necessidade de serem continuados, ou suspensos por tempo determinado. Em meados de julho, às atividades reprodutivas foram retomadas, desde que seguissem normativas de prevenção, tais como uso de equipamentos de proteção individual (EPI), e as instituições deveriam criar um ambiente controlado, limpo e seguro, além de oferecer e fiscalizar o uso de equipamentos de proteção coletiva (EPC), dessa forma gerenciando os riscos durante o tratamento, em vista de evitar o principal perigo ao tratamento, a transmissão vertical, quando o vírus é passado da gestante para o feto, podendo provocar pré-eclâmpsia e parto prematuro (CESCHIN; et al 2021).

O objetivo deste trabalho é abordar os problemas acometidos pela COVID-19 na reprodução assistida, mecanismos de infecção do vírus, ação da ECA e a mudança dos protocolos da RA.

2. METODOLOGIA

O estudo realizado acima é uma revisão bibliográfica narrativa. A revisão bibliográfica ou revisão de literatura, é um formato metodológico que permite um levantamento de uma contextualização problemática e analítica das perspectivas vigentes na literatura, como as fontes científicas, artigos e revistas, de acordo com temática relatada, permitindo uma investigação aprofundada e uma discussão com embasamento, além da construção de um referencial teórico para a pesquisa (VOSGERAU; ROMANOWSKI, 2014).

Para a confecção deste trabalho foram utilizados os portais eletrônicos de pesquisa, PubMed, National Library of Medicine (NIH), Scielo, Portal da Biblioteca Virtual (BVS). Nesses portais as palavras pesquisadas foram, “reprodução assistida”, “reprodução assistida no Brasil”, “infertilidade”, “ECA2”, “Angiotensina”, “reprodução humana e a COVID-19”, “Impacto da COVID-19 na fertilidade”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, nos idiomas português e inglês.

A procura pelos periódicos foi realizada no segundo semestre do ano de 2020, entre os meses de agosto a dezembro, e no primeiro semestre do ano de 2021, nos meses de março a junho. Selecionaram-se aqueles artigos publicados, disponíveis em plataforma digital, formato PDF, dentro de um período de 20 anos até a atualidade (2000 a 2021), houveram exceções de um ou mais periódicos, com edições anteriores ao ano de 2000, levando a sua importância na construção do trabalho.

Os critérios de seleção elegíveis foram de acordo com a temática procurada pelo autor, onde os artigos escolhidos continham os tópicos em concordância com o objetivo do trabalho, e que podem ser encontrados em quase todas as bases supracitadas. Os critérios

de exclusão foram artigos publicados antes de 2000, que não apresentaram grande relevância na construção desta revisão, e os que não possuíam o conteúdo procurado.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Mecanismo de infecção do SARS COV 2

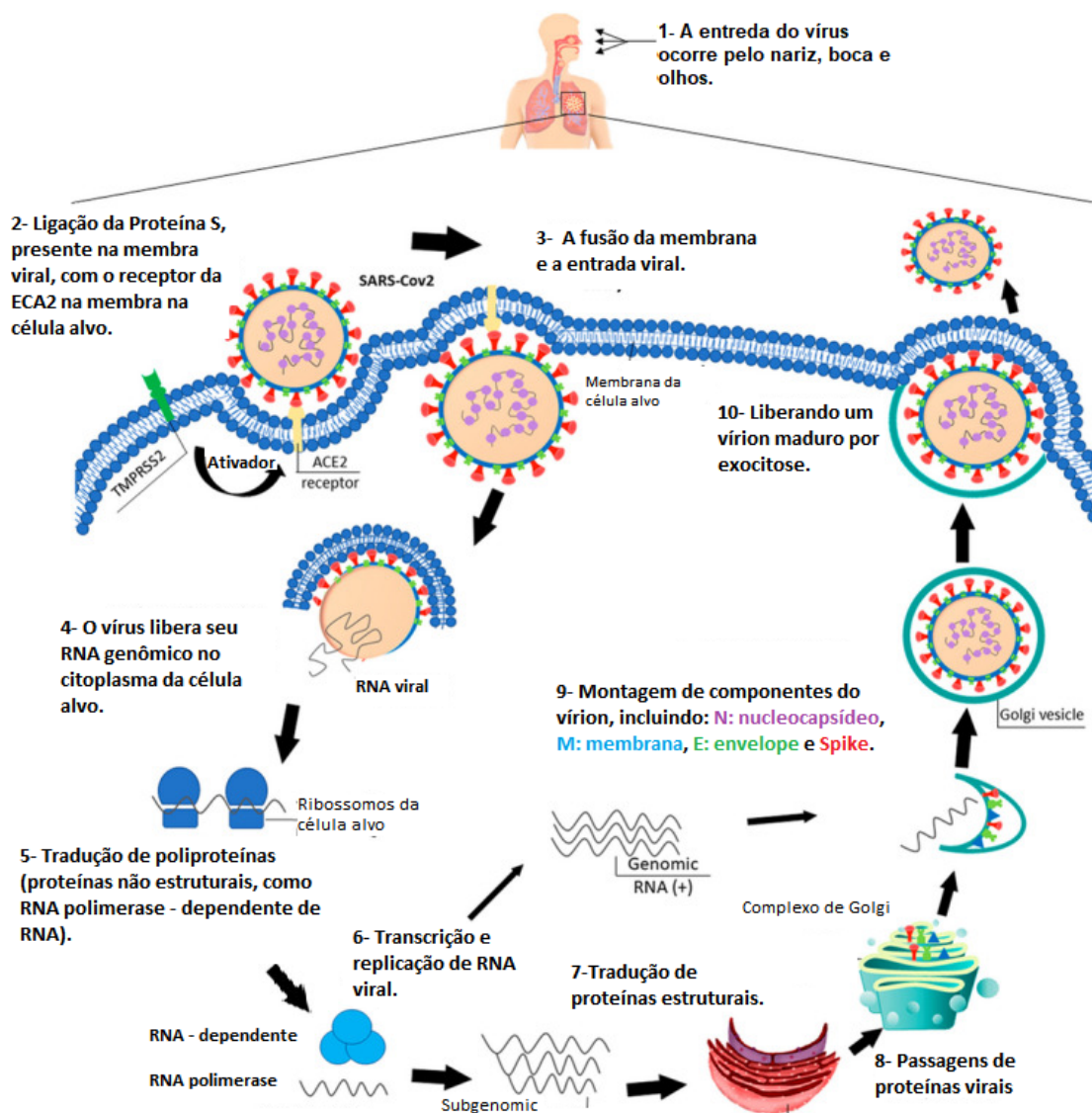
O vírus da COVID-19 é composto por uma fita simples de RNA, possuindo um tamanho de 60 a 140 nm, dispõe de pontas ao redor, os vírions, que têm um diâmetro de 9 a 12 nm, e são semelhantes a uma coroa radiada, e é revestido por um envelope, configurando um fator de virulência. Através de recombinações e variedades genéticas, os vírus deste grupo, se adaptam rapidamente ao ambiente inserido e conseguem contaminar novos hospedeiros, caracterizando um alto nível de transmissão, que ocorre por meio de gotículas expelidas durante a tosse, espirro ou fala. Foram descritos primeiramente em avinos e em mamíferos, como os felinos, bovinos, e depois em humanos. As cepas identificadas comumente provocam síndromes gripais, respiratórias, neurológicas e gastrointestinais, em graus brandos até graves, principalmente em indivíduos com comorbidades (WIERSINGA, et al, 2020).

No comprimento do genoma da SARS-CoV-2 existem 14 estruturas de leitura aberta (ORFs), que são responsáveis por codificar proteínas não estruturais (NSPs), que desencadeiam a replicação viral e os processos de montagem das proteínas estruturais, Spike (S), envelope (E), matriz (M) e nucleocapsídeo (N), e proteínas acessórias. A ORF contém aproximadamente 65% do genoma viral, que se traduz em poliproteína pp1a (nsp1–11) ou pp1ab (nsp1–16), responsáveis pela replicação viral. A Spike é uma proteína transmembrana facilitadora da ligação da estrutura viral da COVID-19 aos receptores de ECA 2, ela é composta por subunidades de ligação ao receptor (S1) e fusão de membrana celular (S2). O Nucleocapsídeo se liga ao genoma viral, e desencadeia a replicação do RNA, a formação dos vírions e a evasão imunológica da célula. A matriz (M) encontra-se em maior concentração na estrutura do vírion, possibilitando a montagem e a disseminação de partículas virais, por meio da interação com a proteína N, já o envelope viral (E) é encarregado pela maturação e liberação dos vírions (MOHMADIAN et al, 2021).

O SARS - COV-2 é a terceira espécie identificada que ocasionou doenças graves em humanos e que gerou a crise epidemiológica global no ano de 2019, seu mecanismo de infecção do vírus, representado na figura 1, inicia-se quando a superfície da proteína viral Spike (S) liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina - 2 (ECA2), situada na superfície da célula hospedeira. O vírus têm como principal alvo as células epiteliais das cavidades nasais e da região dos brônquios. A proteína Spike possui dois sítios de domínio

distintos, a S1 que liga-se ao receptor de ECA2 no hospedeiro, e a S2, serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), que auxilia o SARS - COV 2 a se fundir com a membrana da célula alvo, introduzindo o seu gene, replicando-o e liberando uma cópia madura para infectar outras células (BATIHA; AL-DEEB, 2020).

Figura 1: Mecanismo de Infecção.



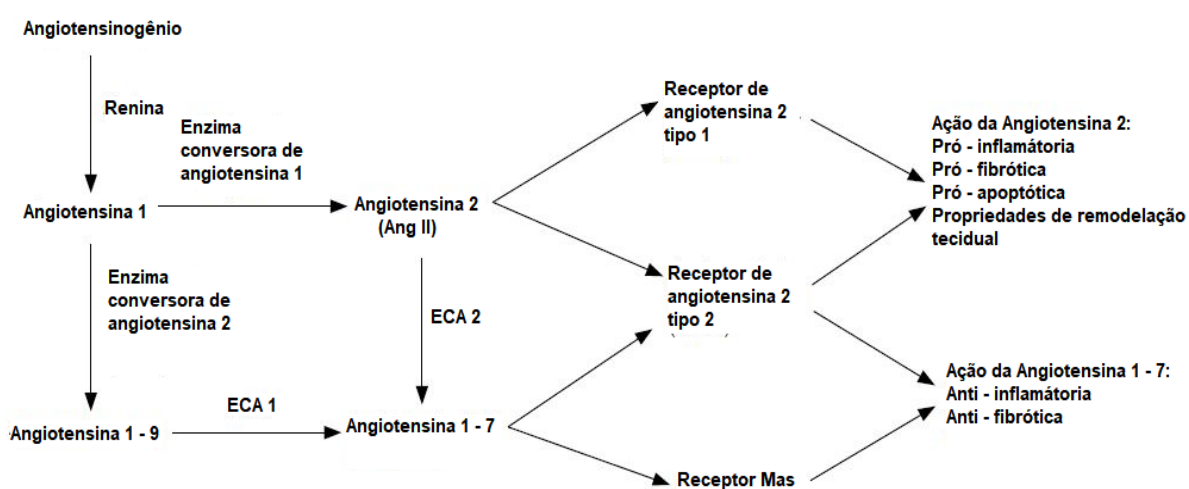
Fonte: Adaptado de BATIHA; AL-DEEB, 2020.

3.2 SARS-CoV-2 e problemas reprodutivos

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) está presente em todo o corpo, em formato tecidual ou circulatório, tem um grande papel de influenciar a pressão arterial e a hipertrofia

cardíaca, possuindo diversas substâncias, mas a principal delas e mais ativa, é a Angiotensina 2 (Ang 2). A formação da Angiotensina 1 (Ang 1), figura 2, acontece através do angiotensinogênio, oriundo do fígado, pela renina peptidase renal, secretada pelas células justaglomerulares. A Ang 2 circulante é formada, figura 2, a partir da Ang 1 que é degradada pela enzima conversora de angiotensina (ECA), uma carboxipeptidase, expressa em células pulmonares. Os efeitos da Ang 2 são controlados pelos receptores de AT1, a inibição desses receptores provoca um desequilíbrio nesse sistema, que acaba fazendo uma regulação negativa dos seus efeitos (HERICHOVA; SZANTOOVA, 2013).

Figura 2: Papel da enzima conversora de Ang 2 no SRA.



Fonte: Adaptado de LEE; MOK; CHUNG , 2021.

A ECA2 também é uma componente do sistema renina angiotensina (SRA), ela compõe um complexo compensatório hormonal, desempenhando a função de homeostase hidroeletrólítica do organismo, dissociando a angiotensina 2 (AT2) em metabólitos, como as AT1, AT7 e AT9, além de ativar receptores vasodilatadores, tornando-se um regulador negativo para a SRA. O vírus da COVID-19 utiliza os receptores de ECA2 para entrar na célula, esses receptores tem alta expressão na membrana celular de vários órgãos do corpo humano, como os pulmões, rins, testículos e no endométrio (SCHOLZ; et al, 2020).

As angiotensinas (Ang II) e Ang (1-7) dispõem de efeitos opostos, a Ang II tem um papel pró-inflamatório, pró-fibrótico e pró-apoptótica com propriedades de remodelação tecidual, já a Ang (1-7) é antiinflamatória e anti fibrótica. A infecção pelo SARS-CoV-2 gera uma redução da atividade de ECA 2, isso aumenta a circulação de Ang II em pacientes com infecção por COVID-19, explicando os efeitos inflamatórios e fibróticos observados na lesão pulmonar. Considerando que a ECA 2 também está presente nos testículos e nos tecidos do

sistema reprodutor feminino, o sistema reprodutor também pode ser afetado pelo SARS-CoV-2 (LEE; MOK; CHUNG, 2021).

A renina tem a função de iniciar a cascata do SRA, estudiosos descobriram por meio de ensaios imunohistoquímicos, que a ação dessa enzima encontrava-se em tecidos no útero de coelhas, e no endométrio de fêmeas de camundongo, presentes principalmente nas células glandulares e nas perivasculares, no miométrio (HACKENTHAL et al., 1980). Em seguida, novos ensaios em ratos, do gênero masculino, evidenciaram a existência das angiotensinas I e II, ECA e a renina, em células testiculares, concluindo que a atuação enzimática da renina-angiotensina estimula a produção de hormônios sexuais em ambas espécies. A Angiotensina (1-7) é produzida a partir da clivagem da Angiotensina II pela ação enzimática da ECA 2, que funciona através de um receptor acoplado à proteína G, que interage em seguida com um receptor específico ao tecido (PANDEY; MISONO; INAGAMI, 1984).

Estudos comprovam que a conversão da ECA 2 pode provocar infertilidade masculina, pois os homens em idade fértil são mais suscetíveis ao vírus da COVID-19, estes possuem a ECA 2 em alta expressão nos testículos, atuando nas células da espermatogônia. Com a entrada do genoma viral pelo receptor, é desencadeada a redução dos níveis hormonais sexuais, que associada à febre implica na diminuição da mobilidade e da contagem total dos espermatozoides, e após a infecção é relatado fragmentação do DNA. Nas mulheres a ECA 2 regula as funções de esteroidogênese, foliculogênese, ovulação, maturação do oócito e regeneração do endométrio, com a conversão enzimática ocorre a diminuição dessas regulações básicas do sistema reprodutivo (BATIHA; AL-DEEB, 2020).

A expressão da ECA 2 nas mulheres ocorre nas células epiteliais glandulares do endométrio e nas células endoteliais vasculares uterinas. Nas fases secretora e proliferativa, a ação enzimática da ECA 2 tem regulação diminuída e moderada. Na fase menstrual, essa expressão encontra-se em uma alta concentração juntamente com a Angiotensina II, que também foi identificada nas fases proliferativa e secretora do endométrio, constatando assim que esta região possui os dois receptores. Dessa forma o vírus SARS-CoV-2 consegue realizar uma fusão facilitada nas células do tecido endometrial, replicando-se, desencadeando uma série de defeitos nos processos de esteroidogênese e foliculogênese, inviabilizando os processos ovulação, maturação do oócito e a própria regeneração do endométrio (SILVA, 2008).

As gestantes possuem maiores índices de mortalidade e hospitalização entre as mulheres. Foram encontradas expressões da ECA 2 na placenta e no útero, ocasionando a

transmissão vertical, entre a mãe e o feto, possibilitando casos de pré-eclâmpsia e parto prematuro. O neonato pode ser contaminado através da transmissão vertical ou após o parto, acarretando baixo peso, falta de ar e, em alguns casos, óbito. Assim que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia e o fechamento de atividades não essenciais, às sociedades científicas e os profissionais de fertilidade restringiram seus atendimentos aos casos urgentes, posteriormente implementaram novos protocolos, e de acordo com que a curva epidemiológica de novos casos diminuía, as clínicas de fertilidade voltaram a funcionar, segundo as orientações sanitárias. Contudo a OMS recomenda que casais adiem o planejamento familiar até o momento que tenha-se total estabilidade mundial (MADJUNKOV; DVIRI, LIBRACH, 2020).

3.3 Problemas na Gestação

Considerando que os aspectos clínicos da COVID-19 são amplamente definidos por tecidos com a co-expressão da ECA 2 e TMPRSS2, em células constituintes, é notório que a infecção causa um grande impacto nos mecanismos reprodutivos femininos e masculinos, de forma que as células desses tecidos expressam esse genes, gerando muitos problemas na fertilidade de indivíduos em fase reprodutiva. Nas mulheres essa ligação desencadeia problemas no desenvolvimento folicular e ovariano, danifica as células endometriais, das tubas uterinas e modifica a placenta, conseqüentemente afetando a gravidez. Nos homens a ligação influencia nas espermatogônias, nas células de Leydig e de Sertoli, gera alterações nos níveis hormonais e provoca um quadro de orquite, além de relatos científicos descreverem a presença do vírus no semem (STANLEY; et al 2020).

A infecção pelo COVID-19 demonstrou que a expressão desses receptores foi alterada pela gonadotrofina. A regulação negativa da ECA2 pelo SARS-CoV-2 causa alterações na fisiologia ovariana normal, atuando no desenvolvimento folicular e na maturação oocitária, afetando a qualidade e fertilidade do oócito. O estresse oxidativo também é aumentado pela Ang II, devido ao processo pró-inflamatório, e muitos radicais livres afetam a fisiologia normal do tecido, sendo prejudicial à capacidade reprodutiva. A COVID-19 danifica as células epiteliais endometriais, atrapalhando a implantação embrionária. Um nível normal de expressão de Ang II é crucial para a regeneração de vasos sanguíneos e do endométrio. A infecção no útero pela SARS-CoV-2 desequilibra essa regulação, ocasionando um sangramento uterino disfuncional, provocando um endométrio hiperplásico, alterando o fluxo sanguíneo e elevando o risco de aborto. Nas tubas uterinas a

expressão de Ang II estimula a frequência do batimento ciliar em células epiteliais (LEE; MOK; CHUNG, 2021).

A cada vez que o vírus se espalhava pelo mundo, muitas gestantes se infectavam, e consequências foram atribuídas pelo contágio, como pré-eclâmpsia, parto prematuro, aborto espontâneo, morte fetal intrauterina e morte materna pós parto, comprovando-se o risco da gestação em meio a pandemia. Em uma estatística documentada 30% dos neonatos foram infectados através da transmissão transplacentária, e após o nascimento as crianças desenvolveram a doença. Em uma análise morfológica da placenta foi verificado má circulação vascular, desencadeando processos de hipoplasia vilosa, necrose fibrinóide vascular, hipertrofia mural e trombose arterial, além de má circulação vascular fetal, que provocaram trombose vascular fetal, vilosidades avasculares, deposição de fibrina intramural, obliteração de vasos troncos e esclerose fibromuscular fetal (REBUTINI, 2021).

As gestantes são classificadas no grupo de alto risco em relação aos efeitos da COVID-19 durante e após a gestação. As manifestações mais apresentadas pelas mulheres grávidas, com suspeita ou positiva para testagem foram tosse, febre, dispneia, linfopenia, leucocitose, proteína C reativa alta, em comparação a não grávidas e em idade reprodutiva, que são menos propensas a esses sintomas. As gestantes infectadas também apresentaram aumento da massa corporal e tendência a diabetes. Em casos mais graves da doença algumas gestantes precisam de suporte ventilatório através da membrana extracorpórea (ECMO). Os fatores de risco maternos foram idade avançada, peso elevado e comorbidade pré existente, como hipertensão, diabetes, e idade gestacional avançada. Um estudo evidenciou que grávidas com COVID-19, tiveram uma taxa de mortalidade e terapia intensiva maiores, 17% tiveram parto prematuro e 62 crianças nasceram mortas (ALLOTEY, et al 2020).

Em um outro estudo realizado em dezembro de 2020, com gestantes, mulheres em pós-parto, e mulheres pós-aborto com suspeita ou confirmação de infecção pela SARS-CoV-2, apresentaram as consequências da doença e o risco de uma gestação na atual situação mundial. O desfecho materno incluía mortalidade, por qualquer sintomatologia do COVID-19, como síndrome respiratória clínica (pneumonia, insuficiência respiratória, ventilação invasiva ou não invasiva), disfunções orgânicas (choque séptico, coagulopatias, problemas cardíacos, lesões renais e hepática, acidose e infecção secundária) e neuropsiquiátrica (ansiedade, depressão, delírios e agitação). Os efeitos na gestação foram partos prematuros e abortos espontâneos, causados por rompimentos de membranas uterinas, com presença de hemorragias antes e pós parto, hipertensão e corioamnionite (YAP, et al, 2020).

A infecção da COVID-19 ocasionou nascimentos de fetos natimortos, morte neonatal, precoce ou tardia, sofrimento fetal, diminuição do crescimento fetal após infecção, aumento do pH sanguíneo do cordão umbilical, baixo peso ao nascer, malformação congênita, encefalopatia hipóxica isquêmica, convulsões neonatais, infecção neonatal, sepse neonatal, asfixia neonatal, coagulação intravascular disseminada, enterocolite necrosante, síndrome do desconforto respiratório e tempo gestacional diminuído. Evidências do genoma viral na placenta, no líquido amniótico, no cordão umbilical, no sangue, na garganta, saliva e fezes neonatais e a presença de anticorpos IgM, comprovam a existência da transmissão vertical entre mãe e filho (YAP, et al, 2020).

3.4 Protocolos de RA em tempos de COVID-19

A epidemia da COVID-19 ocasionou um problema mundial de saúde, com taxas de contaminação e mortalidade altíssimas. A partir do conhecimento da disseminação desordenada da infecção pela SARS-CoV-2, em todo o mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, declarou oficialmente emergência em saúde pública de importância internacional, anunciando a pandemia da COVID-19. Considerando o desconhecimento sobre os riscos de transmissão sexual pelo vírus, a vulnerabilidade imunológica das mulheres grávidas e a transmissão vertical, as sociedades internacionais e nacionais, orientadas pelas declarações da OMS sobre as medidas preventivas, decidiram suspender suas atividades reprodutivas por um período indeterminado, com exceção dos casos em urgência (ANVISA, 2020).

No Brasil a ANVISA (Agência de Vigilância Sanitária) e as SBRH e SBRA (Sociedades Brasileira de Reprodução Humana e Assistida) decidiram e orientaram que as clínicas reprodutivas brasileiras, suspendessem e adiassem as atividades até a situação do país em epidemia fosse controlada, e em casos que apresentavam gravidade, como os pacientes oncológicos e pacientes com danos reprodutivos agravados, fossem continuados, desde que seguissem os protocolos de segurança em saúde. Decidiram também que a cada 10 dias essas instituições iriam se reunir para novas instruções e atualização do posicionamento, visando um retorno rápido e responsável em todo território nacional (SBRH, 2020).

Após passado o período crítico da pandemia instalada pelo SARS-CoV-2, as instituições de saúde e as sociedades de reprodução humana de cada país, ficaram responsáveis pela retomada individual de suas atividades, desde que seguissem novos protocolos acordados com a OMS. As sociedades ASRM (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva) e ESHRE (Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia) em

conjunto com a Federação Internacional das Sociedade de fertilidade (IFFS), decidiram permitir a retomada das atividades reprodutivas de maneira criteriosa e gradual, mudando os protocolos, garantindo a segurança dos pacientes, durante a pandemia da COVID-19, desde que as clínicas de RA e IA seguissem as novas normativas, demonstradas no quadro 1 (CESCHIN; et al 2021).

Quadro 1: Protocolos estabelecidos pelas Sociedades Reprodutivas.

1. Deve-se defender o bem-estar dos pacientes;
2. Deve-se monitorar as condições locais, incluindo a prevalência de doenças, a situação dos regulamentos governamentais ou estaduais e a disponibilidade de recursos;
3. Deve-se implementar avaliação de risco proativa em suas práticas antes de reiniciar os serviços;
4. Deve-se priorizar o atendimento e avaliar criteriosamente o uso de recursos limitados usando critérios médicos;
5. Deve-se aconselhar os pacientes sobre todas as opções, incluindo adiar a avaliação e o tratamento;
6. Deve-se seguir as estratégias ativas de mitigação de risco para reduzir o risco de transmissão viral;
7. Deve-se desenvolver planos claros e codificados para garantir a capacidade de fornecer cuidados e, ao mesmo tempo, maximizar a segurança de seus pacientes e equipe;
8. Deve-se manter os pacientes informados e atualizados sobre as novas descobertas médicas;
9. Deve-se desenvolver ou refinar planos de emergência robustos;
10. Deve-se manter preparado para interromper o tratamento médico se as condições exigirem a descontinuação.

Fonte: Adaptado de VEIGA et al., 2020.

A COVID-19 é um enorme desafio para a área da medicina reprodutiva, pois traz muitas questões clínicas e laboratoriais que ainda não possuem resoluções concretas, com essa inconstância, os profissionais da saúde são cobrados diariamente a estarem atentos às novas informações e pesquisas publicadas. Dessa forma, além da continuidade nos tratamentos de fertilidade, foi instruído que as instituições coletassem dados dos pacientes, para promover uma pesquisa sobre a doença emergente e seus impactos na saúde reprodutiva, na gravidez, no feto e no neonato. Visando propiciar a saúde e o bem-estar,

melhorando os recursos terapêuticos e tecnológicos reprodutivos, como demonstrado no quadro 2 (BLUMENFELD, 2020).

Quadro 2: Exemplos de Protocolos estabelecidos pelas Sociedades Reprodutivas.

<p>1. Os profissionais e os consultórios de medicina reprodutiva são recursos essenciais de linha de frente para triagem, monitoramento e avaliação da prevalência, e do impacto da doença nos pacientes e seus descendentes por meio da coleta de dados em pontos de atendimento.</p>
<p>2. A ESHRE, ASRM e IFFS estão comprometidos com o monitoramento contínuo dos efeitos de COVID-19 em gametas e tecidos reprodutivos, coletando dados em pacientes grávidas infectadas durante a pandemia e avaliando os resultados de mães e recém-nascidos.</p>
<p>3. Seguem os exemplos de pesquisas e registros, já realizados:</p> <p>a. Nos EUA, o estudo SPIRE (Avaliação da segurança da gravidez na pandemia de coronavírus) é um estudo de coorte prospectivo de âmbito nacional de mulheres grávidas e seus filhos durante a pandemia de COVID-19. Todos os pacientes sob os cuidados de um especialista em medicina reprodutiva que conceberam espontaneamente ou com tecnologia de reprodução assistida (ART) entre 1º de março e 31 de dezembro são incentivados a participar;</p> <p>b. O ESHRE está reunindo relatórios globais caso a caso sobre o resultado de gestações concebidas por reprodução medicamente assistida (MAR) em mulheres com infecção confirmada (https://nl.surveymonkey.com/r/COVID19ART);</p> <p>c. A sociedade afiliada da ASRM, a Sociedade de Tecnologias de Reprodução Assistida (SART), está incluindo questões obrigatórias relacionadas ao COVID-19 em seu registro do Sistema de Relatórios de Resultados Clínicos (CORS) de tecnologias de reprodução assistida (ART), que é responsável por mais de 95% de todos Ciclos de ART;</p> <p>d. A ESHRE está coletando dados e mapeando a atividade de MAR / ART durante a pandemia, país por país, se e/ou quando eles pararam de oferecer tratamento e quando retomaram os cuidados;</p> <p>e. A IFFS está conduzindo pesquisas periódicas relacionadas ao COVID-19 para avaliar as tendências globais no acesso aos serviços MAR / ART;</p>

Fonte: Adaptado de VEIGA et al., 2020.

Em um estudo realizado no Japão, foi relatado que a pandemia do vírus modificou repentinamente os serviços da RA, requerendo uma reorganização nas clínicas de fertilidade e nas práticas comuns, relatadas anteriormente. Os percentuais dessa pesquisa indicaram uma diminuição na procura pelos tratamentos de fertilidade, embora não haja dados disponíveis de todos os países. Os embriologistas relataram também terem

enfrentado muitos problemas de contágio durante a epidemia, os quais temiam pela contaminação de colegas, familiares e amigos. Além desses questionamentos foi demonstrado que estes profissionais possuíam níveis altos de ansiedade e estresse, temendo pelos cuidados com seus pacientes, que também indicaram problemas de saúde mental (OTA et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epidemia de COVID-19 impactou o mundo e diversas áreas da medicina. Além de todos os esforços para se entender a fisiopatologia da doença, e a busca por novos tratamentos e formas de prevenção, vários estudos evidenciaram o impacto da infecção por SARS-CoV-2 na reprodução humana, que sofreu com mudanças drásticas em seus protocolos e procedimentos. O vírus dispõe de um mecanismo de infecção através da ligação da proteína viral Spike no receptor de ECA 2 da célula humana. Essa interação desencadeia uma série de problemas nos sistemas reprodutivos feminino e masculino, atrapalhando a fertilidade do indivíduo. No sistema feminino o desenvolvimento ovariano e folicular é prejudicado, com danos nas mucosas das tubas uterinas e da placenta, atrapalhando a gestação. No sistema masculino os níveis hormonais são alterados e as células germinativas têm suas funções diminuídas.

Em um cenário onde pouco se conhecia sobre o vírus causador da COVID-19, a OMS declarou emergência em saúde pública de importância internacional, implementando medidas de prevenção, como o isolamento social, o uso de máscaras em todos os locais, e a utilização de álcool em gel, e a interrupção gestações induzidas pela RA, e recomendou que os tratamentos contra a infertilidade fossem adiados, orientou também que casais sem problemas reprodutivos adiassem o planejamento familiar, pois os efeitos adversos que a COVID-19 causa a uma gestante são bastantes graves e traz um risco a continuidade da vida materna e neonatal.

Com os avanços de pesquisas e testes sobre o vírus, vacinas com eficácia comprovada, a perspectiva mundial é bem positiva, para o fim da pandemia. Considerando que o auge da doença passou e países começaram o programa de imunização em grupos prioritários, diminuindo as taxas de contaminação e mortalidade, além da liberação das restrições sanitárias, a estimativa é de que no ano de 2022, volte tudo ao normal. A vacinação para gestantes, deve ser avaliada caso a caso antes da imunização, recomenda-se que as gestantes e puérperas sejam vacinadas em até 45 dias após o parto, com idade acima de 18 anos, e com vacinas que não tenham vetor viral, como a Pfizer e Sinovac. Apesar da vacinação em gestantes ter começado e está sendo indicada por médicos e especialistas, a gestação planejada não deve ser recomendada, e sim adiada.

Diante desse cenário, mais estudos devem ser realizados para que se conheça cada vez mais os impactos da COVID-19 na fertilidade, na gestante e no feto. Com o objetivo de melhorar as formas de prevenção, acompanhamento e tratamento, da fertilidade e das mulheres grávidas evitando complicações irreversíveis.

REFERÊNCIAS

ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**. v. 370, m. 3320, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7459193/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Nota Técnica Nº 23/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA**, 2020. Diretrizes para a realização de procedimentos de Reprodução Humana Assistida face à pandemia de coronavírus (SARS-CoV-2). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/arquivos-noticias-anvisa/456json-file-1>. Acesso em: 25 jun. 2021.

BATIHA, O.; AL-DEEB, T.; AL-ZOUBI, E.; ALSHARU, E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. **Andrologia**. e13791, ago. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435575/>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BORLOT, A. M. M.; TRINDADE, Z. A. As tecnologias de reprodução assistida e as representações sociais de filho biológico. **Revista de Estudos de Psicologia**, Espírito Santo. v 9, n 1, p. 63 - 70, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/epsic/v9n1/22382>. Acesso em: 27 out. 2020.

BLUMENFELD, Z. Possible impact of COVID-19 on fertility and assisted reproductive technologies. **Fertility and sterility**, New York. v. 114; n.1; p.56 - 57, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245206/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

CESCHIN, I.; ALI, T.; CARVALHO, C.; UEHARA, M.; MOTTA, P.; RIBOLDI, M. A review and considerations for the resumption of activities in an IVF laboratory and clinic in Brazil. **JBRA Assisted Reproduction**, v.25, n 2, p.293 - 302. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083870/>. Acesso em: 03 maio 2021.

COSTA, C. M. V. Infertilidade: causa ou consequência da violência?. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte. v. 26, supl 8, p. 355-361, 2016. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2178#:~:text=CONCLUS%C3%83O%3A%20A%20viol%C3%AAncia%20sexual%20tem,para%20confirmar%20essas%20emergentes%20evid%C3%AAncias>. Acesso em: 08 out. 2020.

GAWARE. V. M. et al Female infertility and its treatment by alternative medicine: A review. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v.1, n.1, p. 148-162, 2009. Disponível em: <https://www.jocpr.com/articles/female-infertility-and-its-treatment-by-alternative-medicine-a-review.pdf>. Acesso em: 08 out. 2020.

HACKENTHAL, E. et al. Renin in the uterus of non-pregnant mice. Immunocytochemical, ultrastructural and biochemical studies. **Histochemistry**, v. 66, n.3, p. 229-38, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6995406/>. Acesso em: 14 maio, 2021.

HERICHOVA, I.; SZANTOOVA, K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. **Review Endocrine Regulations**, 2013. v. 47, n. 1, p. 39 - 52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23363256/>. Acesso em: 10 maio 2021.

LEE, W.Y.; MOK, A.; CHUNG, J. P.W. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. **Hong Kong Medical Journal**. v. 27, n.2, p.118 - 26, 2021. Disponível em: <https://www.hkmj.org/abstracts/v27n2/118.htm>. Acesso em: 39 jun, 2021.

MADJUNKOV, M.; DVIRI, M.; LIBRACH, C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. **Journal of Ovarian Research**. v.13, p. 140, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7694590/>. Acesso em: 24 abri. 2021.

MAKUCH, M. Y.; FILETTO, J. N. Procedimentos de fertilização IN Vitro: Experiências de Mulheres e Homens. **Revista de Psicologia em Estudo**, Maringá. v 15, n 4, p 771 - 779, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/pe/v15n4/v15n4a12.pdf>. Acesso em: 10 out. 2020.

MORISHIMA, C. et al. Crianças nascidas após vitrificação de oócitos em reprodução assistida em hospital público. **Revista Reprodução & Climatério**, v 32, n 2, p. 148-151, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413208716300310>. Acesso em: 17 out. 2020.

MOURA, M. D.; SOUZA, M. C. B.; SCHEFFER, B. B. Reprodução assistida: Um pouco de história. **Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, Rio de Janeiro , v. 12, n. 2, p. 23-42, dez. 2009 . Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582009000200004&ln=pt&nrm=iso. Acesso em: 30 set. 2020.

MOHMADIAN, M. et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**. v. 23, n. 2, e. 3303, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883242/>. Acesso em: 05 jul. 2021.

OTA, K. et al. Reproductive medical providers' behaviors, considerations, and plans for fertility treatments during the COVID-19 pandemic in Japan: A nationwide web-based survey. **Reproductive Medicine and Biology**. v. 20, n. 2, p.123 - 132, apr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8022095/#rmb212372-abs-0001title>. Acesso em: 30 jun. 2021.

PANDEY, K.N.; MISONO, K.S.; INAGAMI, T. Evidence for intracellular formation of angiotensins: coexistence of renin and angiotensin-converting enzyme in Leydig cells of rat

testis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v.16, n.122(3), p.1337-43, Aug 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6089780/>. Acesso em 14 maio 2021.

REBUTINI, P. Z. et al. Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. **Frontiers in Immunology**, 2021. Doi:10.3389. Acesso em: 25 jun. 2021.

RÊGO, I. P. R. et al. Reprodução Assistida: a evolução da ciência no campo da reprodução humana. **Revista Saúde em Foco**. v 11, p 309, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/024_REPRODU%C3%87%C3%83O-ASSISTIDA-a-evolu%C3%A7%C3%A3o-da-ci%C3%A4ncia-no-campo-da-reprodu%C3%A7%C3%A3o-humana.pdf. Acesso em: 13 out. 2020.

SANTIN, T. R.; BLUME, H.; MONDADORI, R. G. Criopreservação de embriões – metodologias de vitrificação. **Revista Veterinária e Zootecnia**. v.16, n.4, p.561-574, dez., 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277228713_CRIOPRESERVACAO_DE_EMBRIOES_-_METODOLOGIAS_DE_VITRIFICACAO. Acesso em: 08 out 2020.

SBRH (Sociedade Brasileira de Reprodução Humana). SBRH mantém posicionamento sobre o COVID-19 na reprodução humana. **Sociedade Brasileira de Reprodução Humana**, abril de 2020. Disponível em: <https://www.sbrh.org.br/?p=5036>. Acesso em: 25 jun. 2021.

SILVA, J. V. **Expressão da Angiotensina-(1-7), do Receptor Mas e da Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 no Endométrio Humano**. 2008. n.º.f. 76. Universidade Federal De Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, 2008. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ECJS-7NAHWN/1/jo_o_vaz_da_silva.pdf. Acesso em: 14 maio 2021.

SCHOLZ, J. R.; LOPES, M. A. C. Q.; SARAIVA, J. F. K.; COLOMBO, F. C. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. Sociedade Brasileira de Cardiologia - Carta científica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 115, n. 4, p. 708-711, 2020. Disponível em: <http://www.sopterj.com.br/wp-content/uploads/2020/11/covid-nicotina-2020-Scholz.pdf>. Acesso em: 12 maio, 2021.

STANLEY, K. E. et al.; Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. **Fertility and sterility**, 2020. v. 114; n. 1; p. 33 - 43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205710/>. Acesso em: 29 jun. 2021.

UMAKANTHAN, S.; et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Review Postgraduate Medical Journal**. v. 96, p. 753 - 758, 2020. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753.long>. Acesso em: 24 abr. 2021.

VEIGAS, A. et al.; Assisted reproduction and COVID-19: A joint statement of ASRM, ESHRE and IFFS. **Fertility and sterility**, New York. v. 114; n. 3; p. 484–485, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355315/#sec2title>. Acesso em: 10 jun. 2021.

VOSGERAU, D. S. A. R.; ROMANOWSKI, J. P. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista Diálogo Educacional**, Curitiba, v. 14, n. 41, p. 165-189, 2014. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/dialogoeducacional/article/view/2317/2233>. Acesso em: 25 abr. 2021.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Review & Education**. v. 324, n. 8, p. 782 - 793, ago., 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>. Acesso em: 17 maio 2021.

YPA, M. et al. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. **British Medical Journal**. v. 10, n.12, e. 041868, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712931/>. Acesso em: 1 jul. 2021.