

CAPÍTULO 15

COVID-19 E INFERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

*Palavras-chave: COVID-19; Fertilidade masculina;
Infertilidade masculina.*

BÁRBARA DALRI ANDREGHETONI¹
GUSTAVO LUIZ SGROTT²
MARIA ANTÔNIA SILVA DA CUNHA³
MARY ANNE PASTA DE AMORIM⁴

¹Discente - Medicina na Universidade Regional de Blumenau

²Discente - Medicina na Universidade Regional de Blumenau

³Discente - Medicina na Universidade Regional de Blumenau

⁴Docente - Departamento de Medicina da Universidade Regional de Blumenau

INTRODUÇÃO

Com o surgimento de diversos casos de pneumonia na cidade chinesa de Wuhan, em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada do que viria posteriormente a ser confirmada pelas autoridades chinesas como uma infecção por uma nova cepa do coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença oriunda deste vírus, a COVID-19, foi decretada em março de 2020 como uma pandemia de alto risco global. Atualmente, sabe-se que esta doença pode afetar múltiplos órgãos, incluindo, além do sistema respiratório, o sistema nervoso, o sistema renal, o sistema gastrointestinal, entre outros (ABDEL-MONEIM, 2021). Entretanto, os impactos que a infecção por COVID-19 pode causar no sistema reprodutor masculino e, consequentemente, no potencial reprodutor do homem como prejuízos quanto a fertilidade masculina, por exemplo, são incertos.

A infertilidade é definida, pela OMS, como uma doença em que há dificuldade em conseguir uma gravidez passados 12 meses ou mais de relações sexuais regulares sem qualquer uso de anticoncepção. Estima-se que em cerca de 30% dos casos é causada apenas por fatores masculinos (BVS, 2014; WHO, 2020).

A hipótese de que danos ao sistema reprodutor masculino pudessem ocorrer vêm do passado, quando ocorreu o surto do SARS-CoV (ZADEH; ARAB, 2021), o qual trouxe complicações para o órgão masculino, sendo visto casos de orquite testicular, destruição de células germinativas, infiltração leucocitária e diminuição ou ausência de espermatozoides no túbulo seminífero (ABDEL-MONEIM, 2021) em indivíduos que contraíram o SARS-CoV. Desta forma, a similaridade entre o SARS-CoV e SARS-CoV-2, sendo que ambos utilizam receptores da enzima conversora de angiotensina 2 para adentrar na célula (MONTANO *et al.*, 2021), e que tais receptores estão presentes de forma abundante nos testículos

(ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021), levantou-se a suspeita de possíveis danos ao sistema reprodutor masculino.

Sendo assim, no que se refere à saúde reprodutiva masculina, ao reconhecer as semelhanças entre as manifestações clínicas do atual vírus SARS-CoV-2 com as causadas por um outro vírus da mesma família no passado, bem como os potenciais efeitos negativos que a infecção por este pode causar, esta revisão objetiva examinar e sintetizar a literatura atual quanto a correlação entre COVID-19 e infertilidade masculina, tal qual ao modo que a doença pode afetar o sistema reprodutor masculino e suas especificidades

MÉTODO

O método utilizado para a produção desta revisão utilizou-se dos seguintes descritores: “COVID-19”, “Fertilidade masculina” e “Infertilidade masculina”, considerando que as bases de dados virtuais utilizadas foram PubMed e SciELO. A análise de dados seguiu critérios de inclusão baseados na temática proposta pela vigente pesquisa, sendo (1) estudos publicados exclusivamente no ano de 2021, incluindo publicação eletrônica, (2) que possuíam texto completo disponível *online*, (3) publicados nos idiomas inglês ou português e (4) que abordassem aspectos que correlatam a infecção por COVID-19 e infertilidade masculina.

Seguidamente ao achado de 103 artigos, foram excluídos 31 artigos repetidos, bem como artigos que não contemplassem as causalidades de COVID-19 e infertilidade em homens, não abordassem o público-alvo do presente estudo, que tratassem de homens previamente inférteis à pandemia e opções de tratamento para homens inférteis, tal qual estudos que não foram realizados no período supracitado e publicados em outros idiomas.

Posteriormente à análise, a amostra final contou com 27 artigos, todos em inglês e

disponíveis no portal de pesquisa PubMed. Sobre o material encontrado, não houve um período do ano com maior número de publicações, sendo igualmente distribuído ao longo dos meses. Ademais, a maioria dos estudos selecionados são artigos originais, contabilizando 17 artigos originais e 10 revisões de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alguns achados se destacaram após a leitura dos artigos selecionados. Dentre eles, serão citadas as principais manifestações clínicas, as quais até o momento se sabe que podem ocorrer de forma multifatorial, visto que o acometimento no trato genital masculino pode ser causado tanto pela infecção direta do vírus SARS-CoV-2, quanto pelos efeitos indiretos devido a resposta corporal.

Sendo assim, a seguir serão percorridos e apresentados os principais achados no sistema reprodutor masculino decorrente da infecção pelo coronavírus, e como estes podem afetar a fertilidade masculina.

Principais manifestações clínicas no sistema reprodutor masculino

Orquite

O desenvolvimento de orquite no homem devido a infecções por patógenos da família CoV já foi documentado (ZADEH & ARAB, 2021), o que levanta ainda mais as suspeitas no caso da nova pandemia do novo SARS-CoV-2 (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; BORGES *et al.*, 2021; LEE; A MOK; CHUNG, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021). Estudos tem demonstrado que existe a chance do desenvolvimento de orquite, com alguns pacientes tendo relatado desconforto testicular (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH &

ARAB, 2021; LIU *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021), porém, a causa certa desse sintoma ainda é incerta, há algumas hipóteses, as quais variam de problemas inflamatórios e até de coagulação. Estudos tem demonstrado predominantemente que o desenvolvimento da orquite ocorreria por processos inflamatórios causados pela indução de citocinas pró-inflamatórias, com participação das células de Leydig e Sertoli, o que causaria o recrutamento de células imunes periféricas como macrófagos e linfócitos T (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021). Portanto, parte do dano ocorreria de uma resposta autoimune.

Porém, de forma concomitante à essa resposta imune, tem se especulado que parte do dano ocorreria por problemas vasculares, como no estudo que mostrou a existência de microtrombos, o qual afetaria a vascularização dos testículos (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021). Tendo isso em mente, pacientes que apresentaram esse quadro de desconforto escrotal e orquite, acabaram por apresentar edema, danos aos túbulos seminíferos e às células tubulares como também redução das células de Leydig e infiltração linfocitária (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021).

Porém, é importante salientar que existe uma proteção natural contra infecções nos testículos, a qual é chamada de barreira hemato-testicular, que é feita a partir das junções oclusivas das células de Sertoli. Assim, fazendo com que processos infecciosos não tragam danos ao sistema reprodutor masculino. Mas, alguns vírus tem sido capazes de quebrar essa barreira e causar diversos tipos de danos. Exemplos de vírus capazes de fazer isso são: o vírus da Caxumba, Zika, HIV, entre outros (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; PATEL *et*

al., 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021.). Por fim, como já citado, o tecido testicular é rico em receptores da enzima conversora de an-giotensina 2 (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; MENG *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021), o que tornaria a barreira hemato-testicular passível de ataques do vírus da SARS-CoV-2.

Alterações hormonais

Outra alteração que tem se mostrado presente em pacientes diagnosticados pela COVID-19 e que pode afetar negativamente a fertilidade masculina, é a variação hormonal. Estudos tem mostrado que em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram níveis reduzidos de testosterona sérica e dihidrotestosterona, e aumentos significativos de hormônio luteinizante (LH) (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; TURKASPA *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; KOÇ; KESE-ROĞLU, 2021; XU *et al.*, 2021). O que tem impactos clínicos significativos, uma vez que, a partir desses achados, tem se mostrado que homens que apresentam essas alterações tem maiores riscos de hospitalização (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021) e hipogonadismo (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; TURKASPA *et al.*, 2021; SELEK, *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021). Ainda não se sabe muito bem como essas alterações ocorrem, porém, a principal hipótese seria relacionada à achados de danos ao hipotálamo causados pela infecção da COVID-19 (ZADEH & ARAB, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021), o que levaria a uma

desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (ABDEL-MONEIM *et al.*, 2021; ZADEH & ARAB, 2021; OYCHOUDHURY *et al.*, 2021; SELEK, *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021). É importante ressaltar que esse eixo age de forma muito dinâmica, por tanto, a desregulação poderia ocorrer por várias razões, como pela própria infecção do vírus, como resposta aos medicamentos utilizados, e também por fatores psicológicos como o estresse em resposta ao quadro infeccioso (ZADEH & ARAB, 2021; ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021; SELEK, *et al.*, 2021). Assim, alterações nesse eixo levaria à problemas relacionados à espermatogênese e esteroidogênese.

Dessa forma, também tem sido pressuposto que a redução na produção da testosterona não seria apenas pela desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, havendo também relação com as células de Leydig (ZADEH & ARAB, 2021; LEE *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021), as quais são responsáveis pela produção de hormônios sexuais, e como foi dito anteriormente, durante a infecção pelo SARS-CoV-2, muitos danos podem ocorrer nessas células, levando à destruição.

Porém, é necessário reforçar que a forma que todos esses processos ocorrem ainda é incerta, e alguns estudos tem tido resultados contraditórios, o que ressalta a necessidade mais estudos.

Efeitos no parâmetro do sêmen

Até o momento, sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 pode estar presente nos fluidos corporais e nas fezes, entretanto, os achados quanto a presença deste no trato reprodutor masculino e no sêmen ainda são controversos, o que leva a um aumento da preocupação quanto a mais uma forma de transmissão

(ABDEL-MONEIM, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; LEE, 2021; GACCI *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Além disso, a rota de entrada do vírus no sêmen ainda não é completamente elucidada e, por enquanto, apenas hipóteses tentam explicar este processo. Uma delas sugere que a entrada pode ocorrer através da barreira hemato-testicular, a qual se encontraria acometida na presença de uma infecção viral sistêmica e/ou orquite induzida pelo vírus, facilitando a disseminação deste no sêmen (ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Já outra hipótese levanta o questionamento da possibilidade de um vírus tão grande, como o SARS-CoV-2, o qual mede de 70 a 90 nm, ultrapassar esta mesma barreira e, por isso, sugere que a contaminação de sêmen poderia ocorrer por outros fluidos corporais (BORGES *et al.*, 2021).

Sendo assim, levanta-se questionamentos a respeito da presença ou não do vírus no sêmen, e como seus efeitos podem comprometer a fertilidade. Para tanto, a análise do parâmetro do sêmen de acordo com o manual publicado pela Organização Mundial da Saúde, de 2010, parece ser uma ferramenta importante na investigação do provável comprometimento da fertilidade masculina (GACCI *et al.*, 2021).

Em estudos em que não se verificou a presença do RNA do vírus no sêmen, bem como nos estudos em que se verificou a presença, os pacientes avaliados, os quais estavam nos estados agudo, moderado e grave da doença, ou já recuperados, foi verificado prejuízo nos parâmetros do sêmen em ambos os casos (ABDEL-MONEIM, 2021; LEE, 2021). Estes efeitos negativos estão relacionados com a diminuição no volume do sêmen, da concentração de espermatozoides, da motilidade espermática, da contagem total de espermatozoides, da porcentagem de espermatozoides móveis e, especialmente, maior número de

espermatozoides em fragmentação do DNA, sendo este último de grande importância na infertilidade masculina (ABDEL-MONEIM, 2021; TUR-KASPA *et al.*, 2021; GACCI *et al.*, 2021; ZADEH, 2021; LIU *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; KOÇ; KESE-ROĞLU, 2021; ERBAY *et al.*, 2021).

Vale salientar que alguns estudos em que o SARS-CoV-2 não foi encontrado nas amostras de sêmen ou biópsias testiculares, é sugerido que a probabilidade de que uma infecção testicular ocorra na fase inicial e sintomática da doença é baixa, porém, não deve ser descartada (ABDEL-MONEIM, 2021). Não obstante, outros estudos indicam que é possível que o vírus esteja no sêmen nas formas mais graves ou agudas da doença, ou seja, quando a carga viral está mais alta no sangue, levando a maiores chances de atingir outros órgãos e fluidos do corpo (BORGES *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021).

Além do mais, tem-se ainda que há outros fatores que poderiam alterar os parâmetros do sêmen e, portanto, a fertilidade masculina. Estes estariam ligados ao Sistema Nervoso Central, e influenciariam indiretamente de forma negativa este aspecto (ZADEH; ARAB, 2021). Neste caso, estudos apontam que os estressores psicológicos como medo, mau humor, ansiedade, estresse e depressão, seriam capazes de afetar certos fatores contabilizados no parâmetro seminal, como os já supracitados (ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021). Os efeitos sobre o sêmen estão relacionados a uma maior secreção de cortisol e prolactina, menor secreção de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), desregulação do núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, o que leva ao aumento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e, conseqüentemente inibição da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (ZADEH, 2021).

Sendo assim, ressalta-se que a existência ou não do vírus SARS-CoV-2 nas amostras de sêmen até o momento é incerta, sendo necessário mais coletas e análises do sêmen, correlacionando com disfunções espermáticas e infertilidade a longo e curto prazo, além do tempo de sobrevivência, disseminação e concentração viral no sêmen (BORGES *et al.*, 2021; ZADEH, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; MONTANO *et al.*, 2021). No entanto, não se exclui que as alterações nos parâmetros do sêmen de fato ocorram (PIKE *et al.*, 2021).

Ademais, juntamente com outros achados como a coexistência de um quadro de alteração dos parâmetros do sêmen, orquite e alterações hormonais masculinos, sugere-se que há maior possibilidade de que a infecção pelo vírus pode levar a infertilidade.

Receptores SARS-CoV-2 no trato masculino

É notório o conhecimento de que o principal receptor do vírus SARS-CoV-2 nas células-alvo do hospedeiro seja o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2). Este receptor está expresso em diversos órgãos do corpo humano, no entanto, órgãos que expressam níveis mais altos de ECA2 são alvos potenciais para infecção pelo vírus, como é o caso do cérebro, coração, pulmões, rins, fígado, intestino e órgãos reprodutivos como os testículos (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021; BEST *et al.*, 2021). Devido a este fato, sugere-se que sistema reprodutor masculino pode ser um alvo direto na infecção do SARS-CoV-2, visto que o vírus, então, se tornaria capaz de invadir os testículos através destes mesmos receptores e, posteriormente causar impactos negativos no trato genital masculino, ao provocar uma resposta inflamatória neste órgão e, conjuntamente a outros fatores como febre decorrente da infecção por COVID-19, tempestade de citocinas e linfopenia, resultar

em alterações testiculares (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2021).

A expressão de ECA2, nas células testiculares é fortemente detectada em células do ducto seminífero, espermatogônias, células de Leydig, células germinativas primordiais e células de Sertoli, visto que se encontrou um nível mais elevado de RNAm de ECA2 nas células supracitadas (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; ROYCHOU-DHYR *et al.*, 2021; LEE, 2021; SELEK, 2021; LIU *et al.*, 2021; SELVARAJ *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021).

Em condições fisiológicas, a ECA2 atua controlando a esteroidogênese e espermatogênese, modulando a síntese de testosterona e regulando o sistema regulatório vascular do órgão, com objetivo de equilibrar o volume do fluido intersticial através do controle da conversão de angiotensina II a angiotensina I, o que acontece principalmente nas células de Leydig. Em pacientes com COVID-19, a ECA2 desempenha um papel de proteína receptora para proteína spike 1 do SARS-CoV-2, e altos níveis de receptor ECA2 foram encontrados em homens infectados com a doença ao mesmo passo em que se encontrou danos aos túbulos seminíferos, diminuição das células de Leydig, inflamação moderada de linfócitos e comprometimento da espermatogênese, o que poderia explicar, portanto, a ocorrência da infecção pelo vírus nos testículos e seus desdobramentos (ABDEL-MONEIM, 2021; ZADEH, 2021; SELEK, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; PIKE *et al.*, 2021).

Sendo assim, considerando que a expressão testicular de ECA2 nos pacientes infectados é alta, o SARS-CoV-2 entraria pela rota de circulação no interstício testicular, principalmente quando a carga viral estaria mais alta no sangue, afetando, primeiramente, as células de Leydig e estas células afetadas

pela infecção teriam o seu papel prejudicado, ou seja, diminuição da produção de testosterona e danificação das células do ducto seminífero (ABDEL-MONEIM, 2021).

Ademais, outro efeito do aumento da expressão de ECA2 induzido pelo SARS-CoV-2 e seu processo inflamatório seria a ativação de uma resposta autoimune ocasionada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias pelas células de Leydig e células de Sertoli, pois o receptor de ECA2, estando bloqueado pela presença do vírus, não consegue converter as angiotensinas específicas, assim, o excesso das angiotensinas causa inflamação com produção excessiva de citocinas como a interleucina-6 (IL-6), levando a uma infiltração de leucócitos no testículo, lesão do epitélio seminífero, ruptura da barreira sanguínea do testículo e, consequentemente, orquite autoimune e formação de anticorpos anti-espermatozoides (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021). Por fim, também foi observado que uma maior expressão de ECA2 ocorre em pacientes mais jovens, principalmente em indivíduos na idade de sua maior atividade reprodutiva, por volta dos 30 anos de idade, levando a possibilidade de que homens mais jovens infectados pelo COVID-19 estariam mais susceptíveis a danos testiculares quando se comparado a homens mais velhos infectados (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021).

Outrossim, demonstrou-se que o vírus SARS-CoV-2 se utiliza de mais um receptor para entrar nas células hospedeiras de forma efetiva, a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2). Esta enzima, que também está presente em diversos órgãos do corpo humano como pulmão, glândula salivar, tireoide, pâncreas, rim e fígado, bem como em muitos tecidos masculinos como ducto deferente,

epidídimo, vesícula seminal e próstata, desempenha um papel de protease, ou seja, atuando a proteína S do vírus, permitindo a fusão da membrana do vírus com a membrana da célula hospedeira, facilitando a entrada do vírus na hospedeira e a propagação viral por meio da interface com o receptor ECA2 na célula hospedeira (ABDEL-MONEIM, 2021; BORGES *et al.*, 2021; ZADEH, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; SELEK, 2021; SHARMA *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021). É expressa nas espermatogônias, células de Leydig e células de Sertoli, as quais também possuem receptores de ECA2, o que significa que estas células formam uma potencial rota de entrada do SARS-CoV-2 neste sistema. O mecanismo esperado, portanto, é que o vírus se ligue tanto a ECA2 quanto a TMPRSS2, no tecido testicular, para causar os danos da infecção (ABDEL-MONEIM, 2021; MONTANO *et al.*, 2021; BORGES *et al.*, 2021).

Isto posto, sugere-se que o vírus SARS-CoV-2 necessita da expressão de ECA2 e TMPRSS2 para a atividade viral, sendo que altos níveis de ECA2 na superfície celular do tecido testicular aumenta o risco de infecção local pelo vírus e a presença de TMPRSS2 no tecido reprodutor masculino também desempenha um papel importante na mediação da entrada deste (ZADEH, 2021; ROYCHOUDHYR *et al.*, 2021; SELEK, 2021; PATEL *et al.*, 2021; ERBAY *et al.*, 2021). Desta forma, propõe-se que a invasão viral direta de SARS-CoV-2 por meio de receptores ECA2 e TMPRSS2, ou até mesmo indiretamente por meio da resposta inflamatória, podem causar lesões nos testículos, disfunção da espermatogênese testicular e redução da contagem de espermatozoides, o que poderia afetar, por consequência, a função reprodutiva masculina com subsequente prejuízo na fertilidade. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar os padrões de expressão das proteínas ECA2 e TMPRSS2

nas células testiculares, e como tais podem afetar o sistema reprodutor masculino (ABDEL-MONEIM, 2021; LEE, 2021; SELEK, 2021; MENG; DONG; LI, 2021; PATEL *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2021; MOSLEH *et al.*, 2021).

Danos indiretos

A infecção por COVID-19, apesar de não ser instalada diretamente no sistema reprodutor masculino, impacta esse trato de forma indireta. (ROYCHOUDHURY *et al.*, 2021) A alta resposta inflamatória, acompanhada de febre persistente, é desencadeada pela presença do vírus e engrandece a hipótese do comprometimento da função testicular, ou seja, deficiência espermática. Tal suposição é bem aceita uma vez que a hipertermia pode afetar a espermatogênese, refletindo nos parâmetros do sêmen (ABDEL-MONEIM, 2021; MENG *et al.*, 2021; SETHURAM *et al.*, 2021).

Outrossim, é de amplo conhecimento que o zinco é um fator essencial na reprodução masculina, uma vez que participa desde o processo da formação do espermatozóide até após a fecundação. A deficiência desse elemento está associada aos eventos oxidativos da infecção por coronavírus (SETHURAM *et al.*, 2021). Corroborando, a superprodução de espécies reativas de oxigênio também impactará no funcionamento testicular e, por consequência, na produção de sêmen.

Ainda, conforme a instalação do SARS-CoV-2 ocorre a tempestade de citocinas que atua refletindo em complicações comumente observadas: insuficiência hepática e renal, insuficiência respiratória provocada por edema pulmonar, assim como disfunção na troca gasosa. São alguns os mediadores desse processo inflamatório: interleucinas, TNF-alfa, interferon-gama, proteína induzível 10, proteína quimioatraente de monócitos-1, fator estimulador de colônias de granulócitos e

proteína inflamatória de macrófagos-1alfa (ABDEL-MONEIM, 2021).

Além disso, há um breve estudo apontando para alterações na função testicular em indivíduos portadores da COVID-19 que fizeram uso de certos medicamentos. Os resultados apontam que o uso de glicocorticóides associados ao estresse levam à lesão nos testículos, a ribavirina reduz os níveis de testosterona e inibe a espermatogênese, assim como a rinotavir (ABDEL-MONEIM, 2021).

Transmissão sexual

A partir da leitura dos trabalhos científicos selecionados, informações acerca da possibilidade de transmissão sexual de SARS-CoV-2 por homens infectados foram analisadas. Foi possível aferir que não há uma resposta conclusiva, em consequência ao pequeno número de estudos sobre o tema. (SEYMEY, 2020). Em uma revisão sistemática, foi abordado a influência do SARS-CoV-2 na infertilidade masculina, no entanto, não há evidências epidemiológicas que suportem a teoria da transmissão sexual do vírus. (ZADEH *et al.*, 2021; KASPA *et al.*, 2021). A falta de co-expressão da proteína moduladora TMPR-SS2 nas células testiculares e espermatozoides sustenta a hipótese de que não há indícios de que a COVID-19 seja uma doença sexualmente transmissível. (KASPA *et al.*, 2021). No entanto, outra revisão sistemática, através da análise comparativa de infecções virais presentes em fluido seminal decorrente de outras pandemias e da COVID-19, oferta novas hipóteses de que o SARS-CoV-2 possa ser transmitido sexualmente. O trabalho em questão aborda a publicação de nove estudos publicados sobre a presença do coronavírus no fluido seminal, dos quais apenas 02 tiveram detecção positiva (PIKE *et al.*, 2021).

Conforme dito, há ainda opiniões muito divergentes acerca da presença do vírus no sêmen e poucos estudos que possam trazer

assertividade acerca da metodologia de transmissão viral, indicando que as preocupações em relação à transmissão por essa via não podem ser negligenciadas. Portanto, esses questionamentos devem servir de incentivo para a busca de novas informações acerca do assunto.

CONCLUSÃO

Em suma, os achados supracitados no trabalho em questão indicam a relevância do estudo interligado entre o Coronavírus e o seu reflexo no sistema genital masculino, com

ênfase nas possíveis consequências à reprodução humana.

A análise dos 27 artigos - selecionados e filtrados com base na relevância para produção desse material -, apesar de indicar grandes progressões em relação ao conhecimento científico sobre o assunto, explicita a necessidade mais estudos a respeito, visando consolidar as informações já existentes e discutir aquelas em que ainda há grandes controvérsias e disparidades, como a via de transmissão sexual e os impactos potenciais do SARS-Cov-2 na gametogênese masculina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MONEIM, A. *et al.* COVID-19 Pandemic and Male Fertility: clinical manifestations and pathogenic mechanisms. *Biochemistry (Moscow)*, [S.L.], v. 86, n. 4, p. 389-396, 19 mar. 2021. Pleiades Publishing Ltd.

BEST, J.C. *et al.* Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: a prospective observational study. *The World Journal Of Men'S Health*, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 489, 2021. Korean Society for Sexual Medicine and Andrology.

BORGES, E. *et al.* Current status of the COVID-19 and male reproduction: a review of the literature. *Andrology*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1066-1075, 10 jun. 2021. Wiley.

BVS. Biblioteca Virtual em Saúde. Infertilidade masculina. 2014. Elaborada por Sociedade Brasileira de Urologia. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.br/infertilidade-masculina/>. Acesso em: 11 ago. 2021.

ERBAY, G. *et al.* Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: a multicenter study of 69 cases. *Andrology*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 1060-1065, 29 abr. 2021. Wiley.

GACCI, M. *et al.* Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 1520-1529, 1 mar. 2021. Oxford University Press (OUP).

GOMES, P.R.C. *et al.* Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. *Wiener Klinische Wochenschrift*, [S.L.], 28 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

KOÇ, E. & KESEROĞLU, B.B. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. *Urologia Internationalis*, [S.L.], p. 1-6, 15 jul. 2021. S. Karger AG.

LEE, W. *et al.* Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Medical Journal*, [S.L.], 15 abr. 2021. Hong Kong Academy of Medicine Press.

LIU, C. *et al.* Effects of Infection with SARS-CoV-2 on the Male and Female Reproductive Systems: a review. *Medical Science Monitor*, [S.L.], v. 27. jun. 2021. International Scientific Information, Inc.

MENG, T.-T. *et al.* Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 1109-1113, jan. 2021. Verduci Editore s.r.l.

MONTANO, L. *et al.* Air Pollution and COVID-19: a possible dangerous synergy for male fertility. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 18, n. 13, p. 6846, 25 jun. 2021. MDPI AG.

MOSHREFI, M. *et al.* The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1691-1708, 11 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MOSLEH, H. *et al.* Health concerns regarding the effect of the COVID-19 pandemic on male fertility. *Clinical And Experimental Reproductive Medicine*, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 0-0, 22 jul. 2021. The Korean Society for Reproductive Medicine.

PATEL, D.P. *et al.* The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 813-823, abr. 2021. Elsevier BV.

PIKE, J.F. W. *et al.* Comparative analysis of viral infection outcomes in human seminal fluid from prior viral epidemics and Sars-CoV-2 may offer trends for viral sexual transmissibility and long-term reproductive health implications. *Reproductive Health*, [S.L.], v. 18, n. 1. 10 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SELEK, A. *et al.* COVID-19 pandemic: what about the gonads?. *Hormones*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 259-268, 17 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SELVARAJ, K. *et al.* Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and hpg axis

abnormalities. *Reproductive Sciences*, [S.L.], 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SETHURAM, R. *et al.* Potential Role of Zinc in the COVID-19 Disease Process and its Probable Impact on Reproduction. *Reproductive Sciences*, [S.L.], 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SHARMA, I. *et al.* SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown...!. *Middle East Fertility Society Journal*, [S.L.], v. 26, n. 1, 7 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

ROYCHOUDHURY, S. *et al.* Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. *Open Biology*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 200347, jan. 2021. The Royal Society.

TUR-KASPA, I. *et al.* COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F&S Reviews*, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 140-149, abr. 2021. Elsevier BV.

WHO. World Health Organization. Infertility. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Acesso em: 11 ago. 2021.

XU, J. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Male Reproduction: relationship, explanations, and clinical remedies. *Frontiers In Physiology*, [S.L.], v. 12. 14 abr. 2021. Frontiers Media SA.

ZADEH, A.A. & ARAB, D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and possible mechanisms. *Journal Of Molecular Histology*, [S.L.], Springer Science and Business Media LLC.

WHO. World Health Organization. Infertility. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Acesso em: 11 ago. 2021.

XU, J. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 and Male Reproduction: relationship, explanations, and clinical remedies. *Frontiers In Physiology*, [S.L.], v. 12. 14 abr. 2021. Frontiers Media SA.

ZADEH, A.A. & ARAB, D. COVID-19 and male reproductive system: pathogenic features and

possible mechanisms. *Journal Of Molecular Histology*, [S.L.], Springer Science and Business Media LLC.