

Relação entre infecção pelo SARS-CoV-2 e fertilidade masculina: o que é conhecido?

Relationship between SARS-CoV-2 infection and male fertility: What is known?

Relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la fertilidad masculina: ¿qué se sabe?

Recebido: 28/08/2022 | Revisado: 03/09/2022 | Aceito: 06/09/2022 | Publicado: 15/09/2022

José Jefferson da Silva Cavalcanti Lins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2804-5879>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: jefferson.lins@upe.br

Lucas dos Santos Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9974-4381>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: lucas.santosgomes@upe.br

Mariana Vitória Souza Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6522-7669>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: mariana.vsarruda@upe.br

Plácido de Carvalho Silva Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-9536>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: placido.carvalho@upe.br

Renan Amorim Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4834-7527>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: placido.carvalho@upe.br

Marjory Mayara Freire Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2993-6852>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: placido.carvalho@upe.br

Valda Lúcia Moreira Luna

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-7565>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: valda.moreira@upe.br

Pauliana Valéria Machado Galvão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-218X>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: pauliana.galvao@upe.br

George Alessandro Maranhão Conrado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6649-577X>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: george.maranhao@upe.br

Breno Gusmão Ferraz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8303-7364>
Universidade de Pernambuco, Brasil
E-mail: breno.ferraz@upe.br

Resumo

Introdução: As evidências existentes sugerem que o sistema reprodutivo humano pode ser potencialmente vulnerável à infecção pelo novo coronavírus. No entanto, a associação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a saúde reprodutiva é atualmente pouco compreendida. **Objetivo:** Analisar e sintetizar as principais informações a respeito do efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a fertilidade masculina. **Métodos:** Revisão integrativa de literatura que realizou buscas no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, *Scientific Electronic Library Online* e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, entre dezembro de 2021 e junho de 2022, com os descritores “SARS-CoV-2”, “sperm”, “semen”, e “infertility, male”, que buscou responder ao questionamento: “Qual a relação existente entre infecção pelo SARS-CoV-2 e a fertilidade masculina?”. A pesquisa resultou em 454 artigos, dos quais 13 foram selecionados por preencherem os critérios de elegibilidade. **Resultados:** A presença do ácido ribonucleico viral não foi detectada no sêmen de homens recuperados da COVID-19, porém foi evidenciado uma diminuição na contagem e concentração de espermatozoides, além de redução na sua motilidade e alterações macroscópicas do sêmen, fatores que podem dificultar a fertilização. **Conclusão:** O sistema reprodutor masculino pode

ser potencialmente vulnerável à infecção pelo SARS-CoV-2, ressaltando a importância de instituir ações que garantam assistência integral à saúde reprodutiva do homem pós infecção.

Palavras-chave: Infertilidade masculina; COVID-19; Espermatogênese.

Abstract

Introduction: Existing evidence suggests that the human reproductive system may be potentially vulnerable to infection with the novel coronavirus. However, the association between SARS-CoV-2 infection and reproductive health is currently poorly understood. **Objective:** To analyze and synthesize key information regarding the effect of SARS-CoV-2 infection on male fertility. **Methods:** Integrative literature review that performed searches in Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Scientific Electronic Library Online, and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information, between December 2021 and June 2022, with the descriptors "SARS-CoV-2," "sperm," "semen," and "infertility, male," that sought to answer the question, "What relationship exists between SARS-CoV-2 infection and male fertility?" The search resulted in 454 articles, of which 13 were selected because they met the eligibility criteria. **Results:** The presence of viral ribonucleic acid was not detected in the semen of men recovered from COVID-19, however, a decrease in sperm count and concentration was evidenced, as well as a reduction in their motility and macroscopic changes in the semen, factors that may hinder fertilization. **Conclusion:** The male reproductive system may be potentially vulnerable to infection by SARS-CoV-2, highlighting the importance of instituting actions that ensure comprehensive assistance to men's reproductive health after infection.

Keywords: Male infertility; COVID-19; Spermatogenesis.

Resumen

Introducción: Las pruebas existentes sugieren que el sistema reproductor humano puede ser potencialmente vulnerable a la infección por el nuevo coronavirus. Sin embargo, la asociación entre la infección por el SARS-CoV-2 y la salud reproductiva es actualmente poco conocida. **Objetivo:** Analizar y sintetizar la información principal sobre el efecto de la infección por SARS-CoV-2 en la fertilidad masculina. **Métodos:** Revisión bibliográfica integradora que realizó búsquedas en Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Scientific Electronic Library Online y Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, entre diciembre de 2021 y junio de 2022, con los descriptores "SARS-CoV-2", "sperm", "semen", e "infertility, male", que buscaba responder a la pregunta: "¿Cuál es la relación existente entre la infección por SARS-CoV-2 y la fertilidad masculina?" La búsqueda dio como resultado 454 artículos, de los cuales se seleccionaron 13 porque cumplían los criterios de elegibilidad. **Resultados:** No se detectó la presencia de ácido ribonucleico viral en el semen de los hombres recuperados de COVID-19, sin embargo, se evidenció una disminución del recuento y la concentración de espermatozoides, así como una reducción de su motilidad y cambios macroscópicos en el semen, factores que pueden dificultar la fecundación. **Conclusión:** El sistema reproductor masculino puede ser potencialmente vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2, resaltando la importancia de instituir acciones que garanticen la asistencia integral a la salud reproductiva del hombre tras la infección.

Palabras clave: Infertilidad masculina; COVID-19; Espermatogénesis.

1. Introdução

O Coronavírus é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) descrito na literatura desde 1965, amplamente associado às infecções respiratórias e pertencente à família *Coronaviridae* (Lima, 2020). O primeiro surto causado pelo vírus (conhecido como SARS-CoV-1) ocorreu em 2003, atingiu aproximadamente 8.000 pessoas, e foi considerado a primeira pandemia do novo século (Khalil & Khalil, 2020). Em dezembro de 2019, houve o aparecimento da SARS-CoV-2, que é o agente etiológico da doença de *Coronaviridae* 2019 (COVID-19) e levou ao desenvolvimento de uma pandemia, afetando 192 países e causando aproximadamente 2,4 milhões de mortes em todo o mundo (Carneiro et al., 2021).

Os registros médicos secundários caracterizaram a sintomatologia desta infecção, tais como febre, tosse seca, congestão nasal, fadiga, ageusia, linfadenopatia e dispneia. A doença possui um amplo espectro de manifestações: desde a ausência de sintomas e casos ligeiros a casos graves de pneumonia viral, septicemia, falência de órgãos e morte (He et al., 2020).

O SARS-CoV-2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como canal de entrada celular, que está presente em quase todas as células do corpo humano. Portanto, não se trata de um vírus exclusivamente respiratório. O testículo e o trato urogenital expressam grande quantidade desses receptores (Agolli et al., 2021; Anifandis et al., 2020), e então, questionou-se se a infecção pelo SARS-CoV-2 poderia afetar negativamente o aparelho reprodutor masculino (Anifandis et al., 2020).

Tal contexto demonstra a importância de estudos que analisem os impactos da COVID-19 sobre as estruturas e as funções do sistema reprodutor masculino, como a fertilidade, pois o conhecimento resultante pode propiciar maior compreensão do fenômeno e de suas causas, além de subsidiar bases teóricas que fundamentem melhor o planejamento de estratégias de prevenção desse evento. Assim, este manuscrito teve como objetivo analisar e sintetizar as principais informações acerca do efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a fertilidade masculina, identificando medidas para otimizar os cuidados com a saúde integral do homem.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que visa sintetizar os conhecimentos sobre o tema a partir da análise de pesquisas previamente publicadas, operacionalizada por meio das seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura; (3) coleta de dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; e (6) apresentação da revisão integrativa (Ganong, 1987; Roman & Friedlander, 1998).

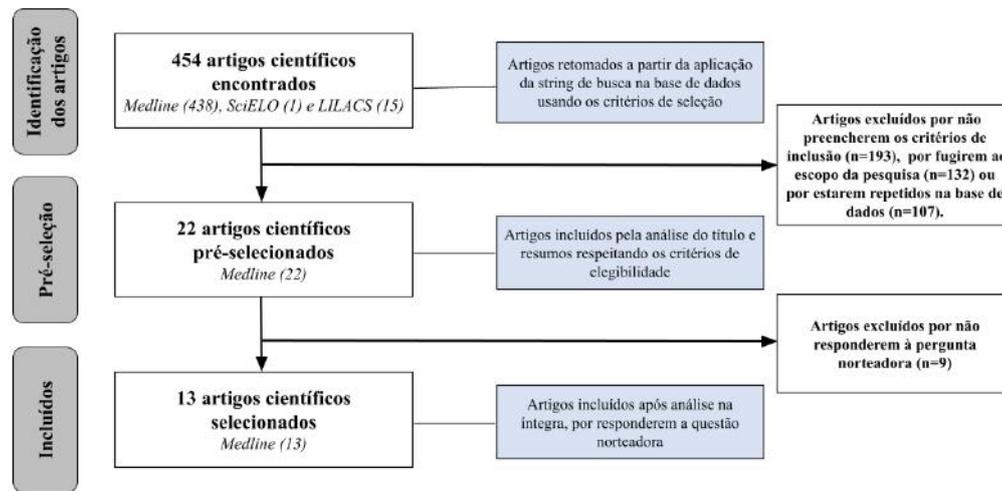
Para cumprir o objetivo desta investigação, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: "Qual é a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a fertilidade masculina?". A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), e *Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde* (LILACS).

A estratégia de busca iniciou com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora, que foram "SARS-CoV-2", "sperm", "semen", e "infertility, male". Dessa forma, foi utilizado o *Medical Subject Headings* (MeSH) e o marcador booleano AND para cruzar os descritores.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos completos, sem restrições linguísticas, publicados entre 2020 e 2022. Foram excluídos artigos duplicados, capítulos de livros, editoriais, cartas, recomendações, notas técnicas, relatórios de casos e experiências, teses, dissertações, revisões sistemáticas e metanálises.

A revisão foi operacionalizada entre dezembro de 2021 e junho de 2022. Inicialmente, foram capturados 454 artigos utilizando filtros de pesquisa. A leitura de títulos e resumos e a aplicação de critérios de elegibilidade foram reduzidos a 22 artigos que foram lidos na sua totalidade. Após uma análise completa, foram selecionados 13 artigos que responderem adequadamente à pergunta norteadora e, portanto, integraram o grupo final de análise (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Autores (2022).

Visando garantir os aspectos éticos do estudo, a autoria e as citações de cada publicação foram devidamente respeitadas por meio de sua referência. Cabe salientar, ainda, que por se tratar de um estudo de revisão de literatura, é dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com Resolução 510/2016, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Resultados

Os artigos analisados e selecionados tiveram suas principais informações extraídas e sistematizadas em um instrumento elaborado pelos autores, conforme disposto na Tabela 1, sendo os dados organizados de acordo com nome dos autores, ano de publicação, objetivos, resultados e principais conclusões.

Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão sistematizada segundo autores/ano, objetivo, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
Best et al. (2021)	Investigar a presença de ácido ribonucleico (RNA) viral no sêmen de homens com infecção pelo SARS-CoV-2 e avaliar seu efeito nos parâmetros do sêmen.	Trinta amostras de sêmen foram obtidas. A mediana do número total de espermatozoides (NTE) no ejaculado foi de 12,5 milhões e quando comparado a não infectados, o NTE foi menor ($p = 0,0024$). Cinco homens completaram uma análise de esperma de acompanhamento (3 meses) e tiveram um NTE médio de 18 milhões. Nenhum RNA foi detectado no sêmen em 16 amostras testadas.	A infecção pelo SARS-CoV-2, embora não detectada no sêmen de homens recuperados, pode afetar o número total de espermatozoides na ejaculação no cenário agudo. Ainda precisa ser avaliado se o SARS-CoV-2 pode afetar a função espermatogênica a longo prazo.
Donders et al. (2022)	Estudar a contagiosidade do esperma e sua influência na fertilidade após a recuperação da infecção pelo SARS-CoV-2.	O RNA do SARS-CoV-2 não foi detectado no sêmen durante o período logo após a infecção nem posteriormente. A contagem média de espermatozoides foi reduzida em 37,0% dos homens testados logo após a COVID-19 (menos de 1 mês), 29,0% dos homens testados 1 a 2 meses após a infecção por COVID-19 e 6,0% dos homens testados acima de 2 meses após a infecção por COVID-19.	Não se demonstra a presença do SARS-CoV-2 no sêmen em 1 semana ou mais após a COVID-19. No entanto, os casais que desejam engravidar devem ser avisados de que a qualidade do esperma pode estar abaixo do ideal. O tempo de recuperação estimado é de 3 meses.
Enikeev et al. (2022)	Investigar o efeito do SARS-CoV-2 na função testicular, níveis hormonais e determinar a extensão do impacto na espermatogênese e danos ao tecido testicular.	Incluiu-se 88 participantes (44 controles e 44 casos). Os níveis de testosterona no sangue foram diminuídos significativamente em 27,3% dos casos e foi inferior ao dos controles saudáveis. A análise do sêmen revelou diminuição da motilidade e um número maior de espermatozoides imóveis. Todos os parâmetros voltaram ao normal 3 meses após a alta.	A COVID-19 e seu manejo afetam significativamente os níveis de hormônios masculinos e a qualidade do esperma durante o início da doença. No entanto, em pacientes com doença moderada a grave, o efeito negativo do SARS-CoV-2 na função testicular desaparece em 3 meses.
Erbay et al. (2021)	Investigar o efeito do SARS-CoV-2 na espermatogênese em curto prazo.	A amostra foi de 26 homens com quadro leve e 43 com quadro moderado. Após a análise dos espermogramas, antes e depois da infecção, a motilidade e a vitalidade diminuíram no grupo sintomático leve, enquanto no grupo moderado, todos os parâmetros espermáticos (incluindo o volume de sêmen) diminuíram significativamente.	O estudo atual sugere que o sistema reprodutor masculino pode ser afetado negativamente pela COVID-19.
Gacci et al. (2021)	Investigar a presença direta de RNA do SARS-CoV-2 na saliva, urina e sêmen, e investigar os níveis de interleucina-8 no sêmen (sIL-8), de homens sexualmente ativos com evidências laboratoriais de recuperação da COVID-19.	Participaram do estudo 43 homens infectados. Evidenciou-se que 25,6% dos pacientes eram oligo-cripto-azoospermicos e 76,7% apresentaram níveis patológicos de sIL-8. A análise na saliva, urina e sêmen demonstrou que 93,0% dos pacientes foram negativos para RNA SARS-CoV-2 em qualquer amostra testada.	O genoma do SARS-CoV-2 pode ser detectado na saliva, urina e sêmen em uma pequena porcentagem de homens sexualmente ativos. Um quarto dos participantes demonstraram oligo-cripto-azoospermia e sinais de inflamação do trato genital masculino, estritamente relacionados à gravidade da infecção.

Cont.: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão sistematizada segundo autores/ano, objetivo, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
Guo et al. (2021)	Analisar o sêmen e os hormônios sexuais para determinar as consequências da infecção na reprodução masculina.	Dos 41 participantes, 65,9% apresentaram um valor anormal para pelo menos um parâmetro de sêmen. Enquanto os casos tiveram mais astenospermia do que os controles, a relação foi inversamente proporcional quanto a NTE por ejaculado, concentração de espermatozoides e nas proporções de mobilidade de espermatozoides.	As descobertas sobre as consequências da COVID-19 na reprodução masculina devem ser interpretadas com cautela, pois a falta de valores de parâmetros hormonais e espermáticos pré-COVID-19 limitam os achados.
Hamarat et al. (2022)	Avaliar o efeito da infecção nos parâmetros do sêmen.	Foram incluídos 41 pacientes com quadro leve (39) ou moderado (2). Após a infecção, uma diminuição significativa nas concentrações, na contagem total e morfologia normal de espermatozoides foram detectadas.	Diminuição significativa nos parâmetros do sêmen de amostras com morfologia normal após infecção pelo SARS-CoV-2.
Li et al. (2020)	Elucidar os impactos do SARS-CoV-2 na fertilidade masculina e determinar a extensão dos danos incorridos devido à infecção.	Todas as amostras de sêmen de pacientes internados apresentaram resultados negativos de RNA de SARS-CoV-2. Ao examinar as amostras, 39,1% dos infectados apresentaram oligozoospermia e a concentração média de esperma de pacientes infectados foi diminuída quando significativamente comparada com os homens de controle pareados por idade ($p = 0,008$).	O sistema reprodutor masculino dos pacientes infectados pode estar mais vulnerável, como demonstrado pela disfunção espermatogênica, diminuição significativa no NTE, juntamente com a resposta imune nos testículos e epidídimos.
Maleki & Tartibian (2021)	Verificar alterações na atividade da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) seminal, das citocinas inflamatórias, de variáveis apoptóticas, nos parâmetros de qualidade do sêmen e suas associações com a função reprodutiva masculina.	Foram comparados os sêmens de homens iranianos com a infecção (89) e saudáveis (105) com idade entre 20 e 40 anos e com fertilidade comprovada. Os infectados tiveram níveis significativamente mais altos de citocinas inflamatórias, de variáveis apoptóticas e da atividade enzimática do ACE2 do que o grupo saudável. Em relação à motilidade, à morfologia, à concentração e ao NTE e, ainda, ao volume de sêmen, o grupo infectado apresentou parâmetros reduzidos em relação ao grupo controle.	A infecção por COVID-19 prejudica a qualidade do sêmen e o potencial reprodutivo masculino.
Morselli et al. (2021)	Avaliar um painel de mediadores inflamatórios no sêmen em pacientes recuperados da doença por coronavírus 2019.	Os marcadores séricos de 43 homens (32 normozoospermicos, 3 oligozoospermicos e 8 cripto-azospermicos) foram analisados na admissão e no pico da infecção, obtendo maiores valores na primeira análise em pacientes cripto-azospermicos. Os níveis de citocinas seminais foram semelhantes entre todos os grupos. Os níveis de interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α apresentaram correlações negativas com o NTE e concentração de espermatozoides, e a interleucina-4 foi correlacionada com a motilidade espermática.	Correlações negativas entre interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α e NTE e os altos níveis gerais de citocinas de sêmen indicam um potencial papel prejudicial da inflamação causada pelo SARS-CoV-2 na espermatogênese.

Cont.: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão sistematizada segundo autores/ano, objetivo, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
Pazir et al. (2021)	Investigar os possíveis efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 nos parâmetros do sêmen em homens se recuperando de COVID-19.	A coorte consistiu em 24 homens divididos em com e sem sintomas de febre durante a infecção ativa, para comparar as alterações nos parâmetros do sêmen. No grupo com febre, não foi encontrada diferença entre os parâmetros de sêmen pré e pós-infecção. No grupo sem febre, a motilidade total diminuiu significativamente após a infecção em comparação com os valores pré-infecção, sem mudança nos demais parâmetros.	Este estudo demonstrou que a motilidade espermática e o NTE móveis foram os parâmetros do sêmen que mostraram uma redução significativa nos casos com histórico de COVID-19 leve.
Ruan et al. (2021)	Avaliar de forma abrangente o envolvimento urogenital em pacientes recuperados de COVID-19.	Indivíduos infectados apresentaram concentração de espermatozoides, NTE e a motilidade total significativamente diminuídas, quando comparados aqueles que não tiveram a infecção. Além disso, o NTE mostrou uma tendência temporal descendente e a qualidade do esperma piorou em interações mais longas.	O RNA do SARS-CoV-2 foi indetectável nas secreções urogenitais e a qualidade do sêmen diminuiu ligeiramente, enquanto os perfis hormonais permaneceram normais.
Scropo et al. (2022)	Avaliar a possível presença de SARS-CoV-2 em amostras de sêmen e definir a qualidade dos sêmens coletados em infectados.	Participaram do estudo 15 pacientes. A análise do sêmen, considerando a concentração espermática, motilidade progressiva e morfologia, foi encontrada alterada na maioria (14). A hipospermia foi encontrada em 4 pacientes.	Evidenciou-se alterações no líquido seminal de quase todos os pacientes e macroscópica, como hipospermia ou aumento da viscosidade.

Fonte: Autores (2022).

Todos os estudos selecionados foram coortes. Em relação aos países dos estudos, foram encontrados a China (23,2%), Turquia (23,2%), Itália (23,2%), Estados Unidos da América (7,7%), Bélgica (7,7%), Irão (7,7%), e Rússia (7,7%). Estes estudos apresentaram um grau de recomendação B e um nível de evidência 2B.

Os estudos relataram alterações na quantidade e qualidade do sêmen de forma aguda e pós-infecciosa pelo SARS-CoV-2, condição que implica diretamente sobre a função reprodutiva masculina. A detecção de material genético viral no sêmen e as alterações estruturais no trato reprodutivo apareceram com menos frequência.

4. Discussão

Após a análise, os trezes artigos foram agrupados em quatro categorias de acordo com seus principais resultados: mecanismo de ação viral, efeitos da infecção sobre a fertilidade masculina, transmissibilidade do SARS-CoV-2 pelo sêmen e importância da atenção à saúde reprodutiva do homem pós-COVID-19.

Mecanismo de ação viral

O vírus SARS-CoV-2 entra nas células humanas usando o receptor da ACE2 na membrana da célula hospedeira. O primeiro passo na infectividade do vírus é a conexão entre a ACE2 e a proteína Spike (S), uma enzima de superfície do SARS-CoV-2. A proteína S contém dois domínios diferentes, observando-se que, enquanto o domínio S1 se liga diretamente à ACE2 na membrana da célula hospedeira, o vírus se funde usando seu domínio S2 (Hoffmann et al., 2020). No entanto, a expressão de ACE2 nas células de superfície não é suficiente para a entrada do vírus por si só, e as serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2) também tem um papel relevante na infectividade do vírus. A TMPRSS2 cliva o receptor ACE2 e o vírus entra na célula hospedeira ligando-se por meio da proteína S (Mourad et al., 2021).

No sistema reprodutor masculino, a maior expressão de ACE2 foi detectada nos testículos (Fan et al., 2021), predominantemente nas espermatogônias, células de Leydig e de Sertoli, enquanto nas espermátides e nos espermátócitos seus níveis eram muito baixos (Maleki & Tartibian, 2021; Wang & Xu, 2020). Os mecanismos subjacentes hipotéticos de infertilidade masculina devido ao SARS-CoV-2 podem envolver o efeito direto do vírus sobre as estruturas reprodutivas (Enikeev et al., 2022), o impacto no cérebro e nas alterações hormonais (Mao et al., 2020), e as respostas inflamatórias por citocinas ou relacionada ao estresse oxidativo (Maleki & Tartibian, 2021; Morselli et al., 2021).

Uma recente coorte identificou padrões de moléculas inflamatórias e oxidativas alterados em pacientes SARS-CoV-2 positivo, com a presença de níveis mais elevados da atividade enzimática ACE2 no plasma seminal, interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, fator de crescimento transformador- β (TGF- β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), atividade de interferon α e γ , espécies reativas do oxigênio (ROS), caspase-8, caspase-9 e caspase-3, em comparação com o grupo controle, SARS-CoV-2 negativo (Maleki & Tartibian, 2021). Essas perturbações tenderam a persistir ao longo do tempo e foram correlacionadas com prejuízos significativos no volume de sêmen, motilidade progressiva, morfologia espermática, concentração espermática e número de espermatozoides, potencialmente relacionadas a um quadro de subfertilidade.

Efeitos da infecção sobre a fertilidade masculina

Alguns tipos de vírus são capazes de prejudicar a fertilidade masculina, porém os mecanismos por eles utilizados não estão claramente estabelecidos. As hipóteses propostas sugerem que haja dano direto aos testículos e prejuízo indireto através de resposta inflamatória e aumento da temperatura no local (Hamarat et al., 2022). Em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, a grande expressão de ACE2 nas células de Leydig, de Sertoli e germinativas, aventaram para a possibilidade de prejuízo sobre a fertilidade masculina. Anteriormente, estudos com o vírus SARS-CoV-1 encontraram associação entre sua infecção e o desenvolvimento de orquite (Erbay et al., 2021; Hamarat et al., 2022). Teoricamente, esse fato torna os testículos altamente

suscetíveis à infecção e dano pelo SARS-CoV-2 e, portanto, pacientes do sexo masculino com COVID-19 são propensos a desenvolver alterações morfofuncionais testiculares (Hallak et al., 2021).

Nos estudos analisados, encontrou-se evidências diretas de diminuição na contagem e concentração de espermatozoides, além de redução na sua motilidade após a COVID-19, assim como a existência de alterações macroscópicas do sêmen, como hipospermia e aumento da viscosidade (Best et al., 2021; Erbay et al., 2021; Hamarat et al., 2022; Pazir et al., 2021; Scropo et al., 2022). Análises patológicas *post mortem* encontraram sinais de danos nas células germinativas, células de Leydig, no endotélio microvascular e nos túbulos seminíferos, além de inflamação e infiltração viral nos testículos (Enikeev et al., 2022; Scropo et al., 2022). Um estudo encontrou diminuição nos níveis plasmáticos de testosterona em homens com infecção moderada a severa pelo SARS-CoV-2 (Enikeev et al., 2022).

Essas alterações testiculares detectadas sugerem que a depuração de antígenos virais no testículo pode levar algum tempo e possivelmente induz a modificações celulares importantes, como a perda de células de Leydig. Adicionalmente, devido à deposição de matriz extracelular pelos fibroblastos, pode ocorrer o espessamento da membrana basal do túbulo seminífero que está relacionada à atrofia testicular e pode acarretar infertilidade (Duarte-Neto et al., 2022). As alterações vasculares testiculares parecem estar relacionadas principalmente às alterações sistêmicas da COVID-19, como hipoxemia refratária, trombose multissistêmica e infecções secundárias (Duarte-Neto et al., 2022; Yang et al., 2020).

A maioria das alterações ocorreram em curto prazo e foram reversíveis em alguns meses, porém é preciso que se estude a possibilidade de haver consequências a longo prazo, sua magnitude e seu real impacto na fertilidade (Best et al., 2021).

Transmissibilidade do SARS-CoV-2 pelo sêmen

A COVID-19 é uma doença transmitida fundamentalmente de humano para humano por meio do contato direto (conversas, tosse e espirros) ou indireto (superfícies e ambientes contaminados) com gotículas respiratórias infectadas. O período médio de incubação viral é de cinco dias após exposição, com uma variação de 2 a 14 dias (Jin et al., 2020).

Mesmo com a sua presença passiva no trato respiratório, a transmissão do SARS-CoV-2 tem levantado questões sobre a sua presença em outros fluidos corpóreos, como fezes, urina, sangue, e até a presença no líquido seminal. A presença do RNA do vírus já foi identificada em diversos líquidos corporais, estando mais presente nas fezes, seguido por *swabs* da faringe e com pouca representatividade na urina e no sangue (He et al., 2020).

Estudos preliminares publicaram a presença de alta expressão de ACE2 e TMPRSS2 nos túbulos seminíferos, espermatogônias, células de Sertoli e Leydig (envolvidas no processo de formação dos espermatozoides), elevando a possibilidade da infecção desses locais pelo novo coronavírus, haja visto que tais estruturas fazem parte do mecanismo de entrada viral nas células hospedeiras (Singh et al., 2020).

Entretanto, tal predisposição à contaminação e transmissibilidade viral no sêmen não foi observada nos estudos dessa revisão. Estes apresentaram majoritariamente resultados negativos para a presença de material genético do SARS-CoV-2 nos fluidos urinários e reprodutivos, resguardando suas principais alterações às modificações na quantidade e qualidade do esperma (Best et al., 2021; Donders et al., 2022; Guo et al., 2021; Ruan et al., 2021).

A detecção de RNA viral no sêmen esteve presente em um único estudo aparecendo em baixa incidência, positivando em 1 (2,3%) paciente já no período pós-infeccioso (21 dias após o segundo teste PCR-RT negativo). Esse caso denota o quadro de um indivíduo que foi acometido severamente pela infecção do SARS-CoV-2, necessitando de internamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tendo um resultado fora do recorte observado nos trabalhos de forma geral (Gacci et al., 2021).

Importância da atenção à saúde reprodutiva do homem pós-COVID-19

Dois estudos confirmaram que pacientes com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 têm o risco aumentado de alterações na espermatogênese (Gacci et al., 2021; Ma et al., 2021). No entanto, a duração e a gravidade destas anormalidades e suas possíveis ameaças sobre a prole ainda não estão bem definidas. Observou-se em outra investigação a presença de edema intersticial e congestão nos testículos e epidídimos, além de afinamento do epitélio seminífero de pacientes falecidos por COVID-19. Esses achados corroboram para delimitar uma espermatogênese prejudicada em pacientes que faleceram após infecção por COVID-19 (Li et al., 2020).

Adicionalmente, após a recuperação do SARS-CoV-2, foram detectados nos pacientes o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e aumento da atividade de caspases em amostras de plasma seminal. Estas alterações tendem a existir por um longo período e estão associadas a reduções significativas no volume de sêmen e motilidade, morfologia, concentração e contagem de espermatozoides (Maleki & Tartibian, 2021). Certamente, as perspectivas desses achados não podem ser extrapoladas deliberadamente para a população geral, sendo necessário o desenvolvimento de pesquisas longitudinais, que forneçam subsídios robustos para esclarecer melhor os efeitos adversos do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino.

Esses resultados indicam a necessidade de rastrear e avaliar a função reprodutiva de pacientes do sexo masculino que se recuperaram desta doença. O exame clínico e a consulta com especialista devem ocorrer pelo menos 3 meses após a cura completa da COVID-19 e antes de planejar a paternidade, a fim de compreender a probabilidade de recuperação de homens após comprometimento da função testicular (Gacci et al., 2021). Para a recuperação da fertilidade após exposição ao SARS-CoV-2, a suplementação de zinco parece ter um efeito positivo (Sethuram et al., 2022).

5. Conclusão

A partir do levantamento realizado, depreende-se que a probabilidade de transmissão do SARS-CoV-2 através do fluido seminal é baixa, mesmo considerando o tropismo viral pelo trato reprodutivo masculino. Os estudos apontam ainda que o dano testicular seja mediado, principalmente, por respostas secundárias à liberação de citocinas inflamatórias e imunológicas, que afetam temporariamente as funções reprodutivas.

Em conjunto, esses achados indicam que o sistema reprodutor masculino pode ser vulnerável na COVID-19, porém não se tem certeza se essas alterações são de fato autolimitadas. Por isso, é fundamental que se avalie as chances desses pacientes desenvolverem repercussões a longo prazo e o verdadeiro impacto da infecção sobre a fertilidade masculina. Isso implica atribuir importância à aplicação de maiores cuidados na saúde reprodutiva de homens infectados pelo SARS-CoV-2 e ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas que minimizem os riscos de infertilidade masculina.

Devido à natureza inédita do assunto frente à recente pandemia, poucas investigações clínicas de base populacional foram publicadas correlacionando os efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a fertilidade masculina. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram investigações observacionais com um pequeno tamanho de amostra e apresentam alto risco de viés por não considerarem fatores de confusão para a análise dos resultados. Desse modo, sugere-se que sejam realizados estudos clínicos longitudinais com amostra representativa, a fim de garantir uma melhor compreensão acerca desta relação.

Apesar de suas limitações, esta revisão realizou uma extensa busca na literatura com critérios bem definidos, que garantiu a inclusão de estudos publicados em periódicos de alto impacto e contribuiu para sintetizar os achados iniciais sobre o tema e oferecer uma interpretação das publicações até o momento.

Referências

Agolli, A., Yukselen, Z., Agolli, O., Patel, M. H., Bhatt, K. P., Concepcion, L., Halpern, J., Alvi, S., & Abreu, R. (2021). SARS-CoV-2 effect on male infertility and its possible pathophysiological mechanisms. *Discoveries*, 9(2), e131. <https://doi.org/10.15190/d.2021.10>

- Anifandis, G., Messini, C. I., Daponte, A., & Messinis, I. E. (2020). COVID-19 and fertility: A virtual reality. *Reproductive BioMedicine Online*, 41(2), 157–159. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.001>
- Best, J. C., Kuchakulla, M., Khodamoradi, K., Lima, T. F. N., Frech, F. S., Achua, J., Rosete, O., Mora, B., Arora, H., Ibrahim, E., & Ramasamy, R. (2021). 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*, 39(3), 489. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200192>
- Carneiro, F., Teixeira, T. A., Bernardes, F. S., Pereira, M. S., Milani, G., Duarte-Neto, A. N., Kallas, E. G., Saldiva, P. H. N., Chammas, M. C., & Hallak, J. (2021). Radiological patterns of incidental epididymitis in mild-to-moderate COVID-19 patients revealed by colour Doppler ultrasound. *Andrologia*, 53(4). <https://doi.org/10.1111/and.13973>
- Donders, G. G. G., Bosmans, E., Reumers, J., Donders, F., Jonckheere, J., Salembier, G., Stern, N., Jacquemyn, Y., Ombelet, W., & Depuydt, C. E. (2022). Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: A prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertility and Sterility*, 117(2), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.10.022>
- Duarte-Neto, A. N., Teixeira, T. A., Caldini, E. G., Kanamura, C. T., Gomes-Gouvêa, M. S., dos Santos, A. B. G., Monteiro, R. A. A., Pinho, J. R. R., Mauad, T., da Silva, L. F. F., Saldiva, P. H. N., Dolhnikoff, M., Leite, K. R. M., & Hallak, J. (2022). Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*, 10(1), 13–23. <https://doi.org/10.1111/andr.13073>
- Enikeev, D., Taratkin, M., Morozov, A., Petov, V., Korolev, D., Shpikina, A., Spivak, L., Kharlamova, S., Shchedrina, I., Mestnikov, O., Fiev, D., Ganzha, T., Geladze, M., Mambetova, A., Kogan, E., Zharkov, N., Demyashkin, G., Shariat, S. F., & Glybochko, P. (2022). Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. *Andrology*, 13(159). <https://doi.org/10.1111/andr.13159>
- Erbay, G., Sanli, A., Turel, H., Yavuz, U., Erdogan, A., Karabakan, M., Yaris, M., & Gultekin, M. H. (2021). Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology*, 9(4), 1060–1065. <https://doi.org/10.1111/andr.13019>
- Fan, C., Lu, W., Li, K., Ding, Y., & Wang, J. (2021). ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine*, 7, 563893. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.563893>
- Gacci, M., Coppi, M., Baldi, E., Sebastianelli, A., Zaccaro, C., Morselli, S., Pecoraro, A., Manera, A., Nicoletti, R., Liaci, A., Bisegna, C., Gemma, L., Giancane, S., Pollini, S., Antonelli, A., Lagi, F., Marchiani, S., Dabizzi, S., Degl'Innocenti, S., ... Semi, S. (2021). Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Human Reproduction*, 36(6), 1520–1529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>
- Ganong, L. H. (1987). Integrative reviews of nursing research. *Research in Nursing & Health*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/nur.4770100103>
- Guo, T.-H., Sang, M.-Y., Bai, S., Ma, H., Wan, Y.-Y., Jiang, X.-H., Zhang, Y.-W., Xu, B., Chen, H., Zheng, X.-Y., Luo, S.-H., Xie, X.-F., Gong, C.-J., Weng, J.-P., & Shi, Q.-H. (2021). Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian Journal of Andrology*, 23(5), 479. https://doi.org/10.4103/aja.aja_31_21
- Hallak, J., Teixeira, T. A., Bernardes, F. S., Carneiro, F., Duarte, S. A. S., Pariz, J. R., Esteves, S. C., Kallas, E., & Saldiva, P. H. N. (2021). SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. *Andrology*, 9(1), 73–79. <https://doi.org/10.1111/andr.12896>
- Hamarat, M. B., Ozkent, M. S., Yılmaz, B., Aksanyar, S. Y., & Karabacak, K. (2022). Effect of SARS-CoV-2 infection on semen parameters. *Canadian Urological Association Journal*, 16(3). <https://doi.org/10.5489/cuaj.7292>
- He, W., Liu, X., Feng, L., Xiong, S., Li, Y., Chen, L., Li, Y., Wang, G., Li, D., & Fu, B. (2020). Impact of SARS-CoV-2 on Male Reproductive Health: A Review of the Literature on Male Reproductive Involvement in COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7, 594364. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594364>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Jin, Y.-H., Cai, L., Cheng, Z.-S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y.-P., Fang, C., Huang, D., Huang, L.-Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B.-H., Li, Y.-R., Liang, K., Lin, L.-K., Luo, L.-S., Ma, J., ... Wang, X.-H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Khalil, O. A. K., & Khalil, S. da S. (2020). SARS-CoV-2: Taxonomia, origem e constituição. *Revista de Medicina*, 99(5), 473–479. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>
- Li, H., Xiao, X., Zhang, J., Zafar, M. I., Wu, C., Long, Y., Lu, W., Pan, F., Meng, T., Zhao, K., Zhou, L., Shen, S., Liu, L., Liu, Q., & Xiong, C. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine*, 28, 100604. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>
- Lima, C. M. A. de O. (2020). Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), 5–6. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
- Ma, L., Xie, W., Li, D., Shi, L., Ye, G., Mao, Y., Xiong, Y., Sun, H., Zheng, F., Chen, Z., Qin, J., Lyu, J., Zhang, Y., & Zhang, M. (2021). Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 456–462. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
- Maleki, B. H., & Tartibian, B. (2021). COVID-19 and male reproductive function: A prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction*, 161(3), 319–331. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0382>
- Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Li, Y., Jin, H., & Hu, B. (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>

- Morselli, S., Sebastianelli, A., Liaci, A., Zaccaro, C., Pecoraro, A., Nicoletti, R., Manera, A., Bisegna, C., Campi, R., Pollini, S., Antonelli, A., Lagi, F., Coppi, M., Baldi, E., Marchiani, S., Nicolò, S., Torcia, M., Annunziato, F., Maggi, M., ... Gacci, M. (2021). Male reproductive system inflammation after healing from coronavirus disease 2019. *Andrology*, *andr.13138*. <https://doi.org/10.1111/andr.13138>
- Mourad, M., Jacob, T., Sadovsky, E., Bejerano, S., Simone, G. S.-D., Bagalkot, T. R., Zucker, J., Yin, M. T., Chang, J. Y., Liu, L., Debelenko, L., Shawber, C. J., Firestein, M., Ouyang, Y., Gyamfi-Bannerman, C., Penn, A., Sorkin, A., Wapner, R., & Sadovsky, Y. (2021). Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, *11*(1), 14390. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0>
- Pazir, Y., Eroglu, T., Kose, A., Bulut, T. B., Genc, C., & Kadıhasanoğlu, M. (2021). Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia*, *53*(9). <https://doi.org/10.1111/and.14157>
- Roman, A. R., & Friedlander, M. R. (1998). Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. *Cogitare enferm*, *3*(2), 109–112.
- Ruan, Y., Hu, B., Liu, Z., Liu, K., Jiang, H., Li, H., Li, R., Luan, Y., Liu, X., Yu, G., Xu, S., Yuan, X., Wang, S., Yang, W., Ye, Z., Liu, J., & Wang, T. (2021). No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology*, *9*(1), 99–106. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>
- Scropo, F. I., Costantini, E., Zucchi, A., Illiano, E., Trama, F., Brancorsini, S., Crocetto, F., Gismondo, M. R., Dehò, F., Mercuriali, A., Bartoletti, R., & Gaeta, F. (2022). COVID-19 disease in clinical setting: Impact on gonadal function, transmission risk, and sperm quality in young males. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, *33*(1), 97–102. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0227>
- Sethuram, R., Bai, D., & Abu-Soud, H. M. (2022). Potential Role of Zinc in the COVID-19 Disease Process and its Probable Impact on Reproduction. *Reproductive Sciences*, *29*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00400-6>
- Singh, M., Bansal, V., & Feschotte, C. (2020). A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors. *Cell Reports*, *32*(12), 108175. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108175>
- Wang, Z., & Xu, X. (2020). ScRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells*, *9*(4), 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>
- Yang, M., Chen, S., Huang, B., Zhong, J.-M., Su, H., Chen, Y.-J., Cao, Q., Ma, L., He, J., Li, X.-F., Li, X., Zhou, J.-J., Fan, J., Luo, D.-J., Chang, X.-N., Arkun, K., Zhou, M., & Nie, X. (2020). Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *European Urology Focus*, *6*(5), 1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>