

# Interferência do Covid-19 na fertilidade masculina

Covid-19 interference in male fertility

Interferencia del Covid-19 en la fertilidad masculine

Recebido: 29/10/2022 | Revisado: 05/11/2022 | Aceitado: 06/11/2022 | Publicado: 13/11/2022

**Sara Almeida Dias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9221-9365>

Instituto Taubaté de Ensino Superior, Brasil

E-mail: [saraalmeida162@gmail.com](mailto:saraalmeida162@gmail.com)

**Juliana Maria Fazenda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-4054>

Instituto Taubaté de Ensino Superior, Brasil

E-mail: [juliana.fazenda@docente.suaufaculdade.com.br](mailto:juliana.fazenda@docente.suaufaculdade.com.br)

**Lucas de Paula Ramos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-2796>

Instituto Taubaté de Ensino Superior, Brasil

E-mail: [lucas.ramos24@docente.suaufaculdade.com.br](mailto:lucas.ramos24@docente.suaufaculdade.com.br)

## Resumo

O presente trabalho objetiva estudar o impacto da infecção pelo Coronavírus na continuidade da vida e na perpetuação das espécies, considerando que a geração de um embrião sadio é de extrema importância, principalmente no presente cenário, em que cada vez mais a taxa natalidade vem sendo reduzida, e aumenta-se a necessidade de uma investigação, pois já existem várias alterações encontradas em estudos recentes que estimam que a Covid-19 poderá gerar complicações mais graves e, com isso, surge a possibilidade de comprometimento da saúde reprodutiva causando ainda mais um descontrole da natalidade. Através de revisão de literatura é constatado no trabalho as interferências e o possível comprometimento da fertilidade considerando que foi desenvolvido a partir de bases confiáveis como, Nature, Pubmed e Scielo, a análise possibilita perceber que alguns dos parâmetros de fertilidade se encontram alterados após paciente infectado. Para o estudo realizado foram utilizadas informações a respeito dos fatores que interferem na fertilidade, utilizando estudos que aplicaram testes In vitro, In vivo, e análise de revisão de literatura que apresentam pesquisas relacionadas à infecção.

**Palavras-chave:** Fertilidade masculina; Covid-19; Infecção viral.

## Abstract

The present work aims to study the impact of the infection by the Coronavirus on the continuity of life and on the perpetuation of the species, considering that the generation of a healthy embryo is extremely important, especially in the present scenario in which the birth rate is increasingly being reduced, it is the need for an investigation increases, as there are already several changes found in recent studies that estimate that Covid-19 may generate more serious complications and, with this, the possibility of compromising reproductive health, causing even more lack of control of the birth. Through a literature review, the interferences and possible impairment of fertility are verified in the work, considering that it was developed from reliable bases such as Nature, Pubmed and Scielo, the analysis makes it possible to perceive that many of the fertility parameters are altered after patient infected. Finally, for the study carried out, information about the factors that interfere with fertility were used, using studies applying In vitro, In vivo tests, and analysis of literature review that present research related to infection.

**Keywords:** Male fertility; Covid-19; Viral infection.

## Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo estudiar el impacto de la infección por Coronavirus en la continuidad de la vida y en la perpetuación de la especie, considerando que la generación de un embrión sano es de suma importancia, especialmente en el escenario actual en el que la natalidad ha sido cada vez mayor. reducida, se incrementa la necesidad de una investigación, pues ya son varios los cambios encontrados en estudios recientes que estiman que el Covid-19 puede generar complicaciones más graves y, con ello, la posibilidad de comprometer la salud reproductiva, provocando aún más descontrol. del nacimiento Através de una revisión bibliográfica se encuentra en el trabajo las interferencias y el posible deterioro de la fertilidad considerando que fue elaborado a partir de bases confiables como la Nature, Pubmed y Scielo, el análisis permite percibir que muchos de los parámetros de la fertilidad se encuentran alterados después de que el paciente infectado. Finalmente, para el estudio realizado se utilizó información sobre los

factores que interfieren en la fertilidad, utilizando estudios aplicando pruebas In vitro e In vivo, y análisis de revisión bibliográfica que presentan investigaciones relacionadas con la infección.

**Palabras clave:** Fertilidad masculina; Covid-19; Infección viral.

## 1. Introdução

A fertilidade masculina e, conseqüentemente, a reprodução impactam diretamente na continuidade da vida e na perpetuação das espécies, surgindo então, a necessidade de investigar os fatores prejudiciais à espermatogênese, processo este, responsável pela produção dos gametas masculinos (Rato et al., 2012).

A espermatogênese compreende um conjunto de processos que ocorrem nos túbulos seminíferos e resultam na produção dos gametas masculinos, uma das principais células responsáveis pelo suporte nutricional às células germinativas durante o seu desenvolvimento é a célula de Sertoli considerada fundamental para o processo de espermatogênese (Neto et al., 2016).

Além do êxito na espermatogênese, é fundamental uma boa análise de alguns parâmetros seminais, que podem ser observados através do espermograma, a fim de avaliar a fertilidade masculina, dentre esses parâmetros estão: níveis de testosterona sérica, acidez do PH, vitalidade, morfologia, dentre outros, a junção dos três principais parâmetros seminais que seria a concentração/mL, motilidade e morfologia apresentam maior potencial de prognosticar o potencial fértil do homem quando analisados de forma isolada (Intasqui et al., 2015).

No início do ano de 2020, a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou um surto global da nova doença de coronavírus 2019 (Covid-19 - síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2) a rápida difusão internacional do do vírus tendo como epicentro de propulsão da pandemia, a China, a OMS declarou situação de emergência de saúde internacional por conta do vírus demonstrar ser altamente contagioso e letal, os sistemas de saúde adotaram imediatamente mudanças em suas práticas para lidar com a situação pandêmica, estudos recentes estimam que a Covid- 19 poderá gerar complicações mais graves e possivelmente, favorecer o surgimento de outras doenças. Para relatar os aspectos patológicos da infecção faz se necessário a investigação por meio de novos estudos (Azevedo & Figueroa, 2020).

Estudos apontam possíveis interferências da infecção do Coronavírus na fertilidade masculina e, conseqüentemente, na Reprodução humana, dados de um estudo sugerem que o microambiente testicular serve como uma espécie de reservatório para o vírus, ficando protegido, pois o testículo é um órgão que tende a evitar, de forma natural, que as células do sistema imunológico ataquem o que está sendo produzido ali dentro. Alguns estudos apontaram que nas células de Sertoli, ocorreu o descolamento da membrana basal e descamação das espermatogônias no lúmen tubular, com isso, o processo da espermatogênese acaba sendo comprometido (Carvalho et al., 2020).

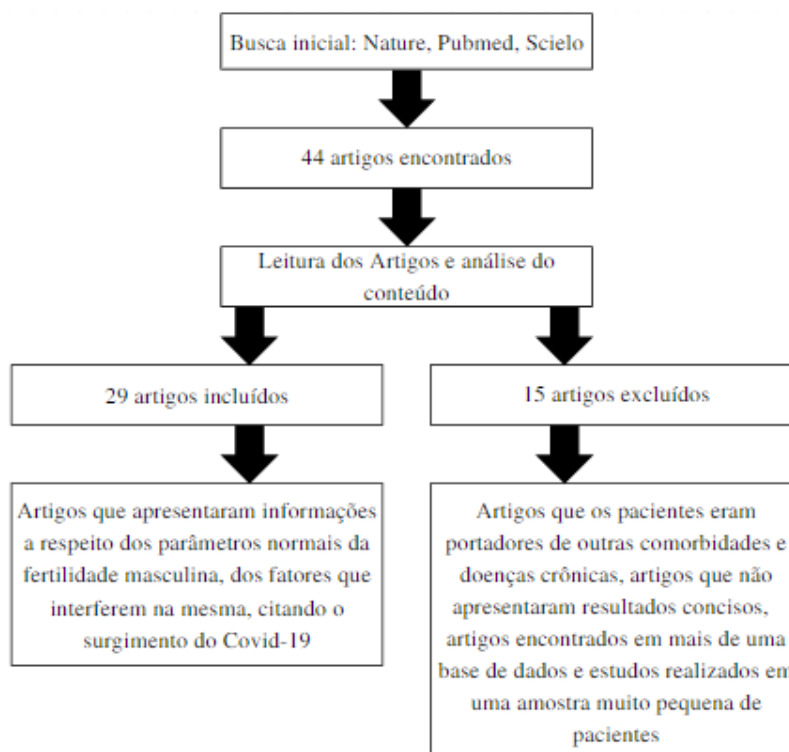
## 2. Metodologia

Seguindo a metodologia de revisão bibliográfica integrativa conforme estudo realizado por Souza, Silva & Carvalho, 2010, foram utilizados 29 artigos para pesquisa e estudo através de análise do conteúdo, os quais foram pesquisados nas principais bases de dados acadêmicas, como, nature, pubmed e scielo, artigos publicados entre 2005 e 2022, contendo informações a respeito dos parâmetros normais da fertilidade masculina e os fatores que interferem na mesma; citando o surgimento do Vírus Sars-Cov-2 (Covid-19), inclusive o grande impacto que a infecção pelo novo vírus poderá causar na fertilidade masculina prejudicando a continuidade da vida e a perpetuação das espécies. Os critérios para método de exclusão foram artigos que os pacientes além de terem sido infectados pelo Covid-19, eram portadores de outras comorbidades e doenças crônicas que poderiam gerar vieses nos resultados do estudo, artigos que não apresentaram de forma concisa os

resultados prejudicando a conclusão obtida, artigos encontrados em mais de uma base de dados, estudos realizados em uma amostra muito pequena de pacientes.

Foram utilizados como termos para pesquisa em base de dados em português: crescimento populacional, fertilidade masculina, Covid-19; espermatogênese; análise seminal; espermatozoides; fertilidade; parâmetros de fertilidade; ACE2; vírus; infecção viral; saúde reprodutiva; Sertoli; Leydig. Para base de dados em inglês serão utilizados os termos: population growth, male fertility, Covid-19; spermatogenesis; seminal analysis; sperm; fertility; fertility parameters; ACE2; virus; viral infection; reproductive health; Sertoli; leydig.

**Figura 1 – Metodologia.**



Fonte: Autores.

A Figura 1 mostra a filtragem dos artigos encontrados, bem como quantidade de artigos utilizados e os métodos de inclusão e exclusão.

### 3. Resultados

Ao analisar nas bases científicas, vê-se, primeiramente, que é necessário analisar os resultados abaixo a respeito das pesquisas realizadas para compreender o processo de reprodução, os parâmetros normais que se referem ao órgão reprodutor masculino, para que possibilite interpretar as interferências do Covid-19 na fertilidade masculina, sendo ela de extrema importância para a reprodução humana, e por se tratar de um vírus recente, surge a necessidade de maiores estudos para um resultado mais assertivo.

#### 3.1 Fertilidade masculina e reprodução humana

Um estudo sobre as projeções da ONU (Organização das Nações Unidas) em relação a população mundial realizado por Bongaarts (2015), pressupõe-se que a taxa de fecundidade total atingirá um determinado número e, depois cairá

ligeiramente até chegar ao chamado nível de reposição, que corresponde ao nível em uma determinada geração que substitui a anterior, podendo então, fazer com que o crescimento populacional chegue a zero, a questão é alarmante, pois, a fecundidade abaixo da reposição causará um declínio populacional.

A análise da fertilidade masculina é de extrema importância, pois impacta na continuidade da vida e na perpetuação das espécies, sendo um dos fatores responsáveis pelo declínio populacional, portanto, surge a necessidade da investigação dos fatores prejudiciais à espermatogênese, processo este, responsável pela produção dos gametas masculinos (Rato, 2012).

A infertilidade é considerada a incapacidade de um casal ativo sexualmente, que não utilizam métodos contraceptivos, de conceder uma gravidez no período de doze meses, já é comprovado que a infertilidade masculina atinge 10% dos casais que se encontram na idade ideal para se reproduzirem a nível mundial. No entanto, existem tratamentos na maioria dos casos (Pasqualotto et al., 2006).

Segundo Pasqualotto et al. (2007), independente da fertilidade masculina prévia, o médico deve solicitar exames para a análise seminal, pois, não é correto presumir que o fato do paciente ter estabelecido no passado uma gravidez, o mesmo possua uma análise seminal normal.

### **3.2 Espermogênese**

Na espermatogênese, acontece a transformação das espermatogônias em espermatozoides, esse processo possui quatro fases, sendo elas, a multiplicação, o crescimento, a maturação e, por fim, a diferenciação. Inicialmente, células localizadas ao redor dos tubos seminíferos, a proliferação têm início na puberdade e perdura até o fim da vida do homem. No final do processo, os espermatozoides vão para os epidídeos, ganham mobilidade e capacidade de fertilização, em seguida são transportados em direção aos canais deferentes, onde juntam-se com as secreções das vesículas seminais e secreções da próstata e é formado o esperma, que posteriormente é libertado através da ejaculação (Moreira, 2015)

As células de Sertoli são essenciais para a espermatogênese, pois fornecem todo suporte nutricional durante o desenvolvimento das células germinativas, essa célula pode metabolizar vários substratos, principalmente a glicose, na qual é convertida em lactato, que é considerado o principal substrato que fornece energia às células germinativas que se apresentam em desenvolvimento. As Células de Sertoli faz também fagocitose de fragmentos em excesso do citoplasmas dos espermatídeos (Rato et al., 2012)

Muitos homens inférteis são vítimas do distúrbio da espermatogênese. No entanto, o teste clínico convencional não conseguiu fornecer informações eficientes sobre as causas do distúrbio da espermatogênese e orientar o médico sobre como tratá-lo. Métodos de diagnóstico e tratamento mais eficazes poderiam ser desenvolvidos se os genes-chave que regulam a espermatogênese fossem determinados (Zhu, 2016)

A hipoespermatogênese é um dos fatores que dificultam a reprodução, são a diminuição das células germinativas, e existem alguns fatores que contribuem para a ocorrência, sendo eles, genéticos, de crescimento, hormonais, interação entre a Sertoli e as células germinativas (Correa et al., 2005).

### **3.3 Parâmetros que Definem a Fertilidade Masculina**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publica manuais desde 1897, normatizando as técnicas dos exames e após desenvolver estudos, propõe limites normais de valores determinados, neste caso, divulga os valores de acordo com dados que são obtidos em homens ao redor do mundo. Em 1980, a OMS publicou o primeiro manual descrevendo os parâmetros normais do sêmen de um homem considerado fértil e a maneira de realizar a análise, o manual foi atualizado quatro vezes, a última em 2010 (Patel, Núñez & Ramasamy, 2018).

Cooper et al. descreveu em 2010, os parâmetros de fertilidade a serem analisados, estabelecidos pela OMS, os principais parâmetros com relação ao semen são: a Aparência, a Viscosidade, a Liquefação, a Aglutinação em relação ao espermatozoide, os principais parâmetros a serem analisados são, número total, vitalidade, concentração, motilidade, formas, excesso de citoplasma residual, e quanto às células não espermáticas, o zinco, frutose,  $\alpha$ -glicosidase neutra e glóbulos brancos.

### **3.4 Covid-19**

Coronavírus, popularmente conhecido por Covid-19, é um vírus zoonótico, sendo ele, RNA vírus da ordem Nidovirales, pertencente a família Coronaviridae. É uma família de vírus que resultam em infecções respiratórias, sua primeira aparição foi em 1937 e foram descritos somente em 1965 (Guan et al., 2020).

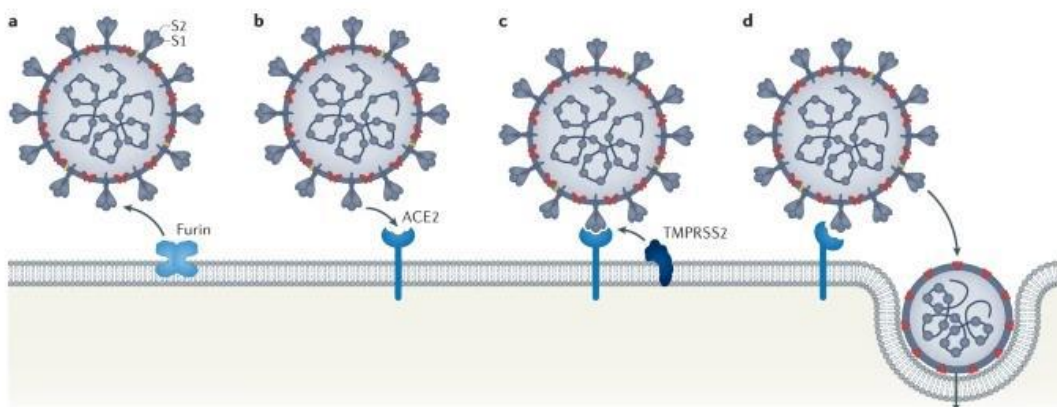
A Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou emergência de saúde pública em âmbito internacional no dia 25 de fevereiro de 2020 e, foi constatado que a disseminação do vírus era muito rápida e o espectro clínico da infecção por coronavírus era bastante amplo, variando de um simples resfriado até uma perigosa pneumonia grave. O estado inicial da doença nos infectados é bastante parecida com uma síndrome gripal, e apenas após em média 5 a 6 dias da infecção, que o paciente desenvolve os sintomas mais graves, como problemas respiratórios de leves a graves, febre persistente, e demais complicações, isso acontece devido ao período de incubação do vírus que se apresenta na microscopia semelhante a uma coroa (Lima & Guan, 2020).

### **3.5 Interferência do Covid-19 na Fertilidade Masculina**

O SARS-CoV-2 liga sua proteína S a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) sendo descrita como o receptor da célula hospedeira para o novo vírus. Os receptores são elementos críticos na patogênese das infecções por vírus, devido à sua distribuição distinta em diferentes tipos de tecidos e órgãos, governando então potenciais lesões e suas manifestações clínicas. A enzima ACE2 é a primeira etapa de um processo de entrada de células, e a serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2) é crucial para preparar a proteína S para aumentar a entrada do vírus após a ligação à ACE2, além disso, a enzima furina que é uma protease responsável pela clivagem proteica, ajuda o SARS-Cov-2 remodelar suas principais proteínas virais e entrar nas células. O testículo é altamente suscetível à infecção por SARS-CoV-2 devido aos seus altos níveis de ACE2, estando presentes nas células de Leydig e nas células dentro dos túbulos seminíferos, incluindo as células de Sertoli e espermátogônias (Wang, 2020).

A Figura 2 demonstra a forma como o vírus adentra nas células, destacando que, as células espermatogoniais possuem o receptor ACE2 em grande quantidade, facilitando assim o vírus adentrar nas células.

**Figura 2** - Mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 nas células.



Fonte: Edenfield & Easley (2022).

A infecção causada pelo novo coronavírus, também chamado de Sars-CoV-2 apresentou efeitos negativos em relação as glândulas sexuais e poderá comprometer a saúde reprodutiva masculina, surgindo a necessidade de estudos complementares para maiores informações. Um grupo de pesquisadores do Laboratório de Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG constataram que a capacidade de replicação e permanência do vírus no órgão acontece mesmo após um tempo após a infecção. (Santos, 2022).

Muitas questões ainda não foram respondidas sobre o impacto do Covid-19 nos testículos e suas possíveis consequências negativas para a saúde reprodutiva masculina, mas, através dos estudos em desenvolvimento, foi possível observar que, além das alterações presentes em pacientes infectados e recuperados, pacientes falecidos após serem infectados pelo vírus também apresentaram alterações testiculares, inclusive a localização do vírus e a atividade replicativa e as moléculas que envolve a patogênese. Os Macrófagos e as células espermatozoniais são um dos principais locais de hospedagem do Covid-19 e que, os testículos podem servir de “santuário viral”. Foi observado também a perda da barreira das células de Sertoli, hemorragia, angiogênese, fibrose, inibição das células de Leydig e inflamação (Costa, 2022).

Considerando que há a possibilidade do testículo ser um órgão-alvo primário da infecção, por expressarem a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), sendo ele o receptor viral do Covid-19. As manifestações clínicas no órgão reprodutivo masculino variam de um quadro assintomático a um leve desconforto local. Essas informações chamam a atenção, e são confirmadas conforme estudo de Teixeira, 2020 no qual aponta que outros vírus também são capazes de infectar o trato reprodutivo masculino, com potenciais consequências preocupantes para a saúde reprodutiva masculina, inclusive a infertilidade e mutação celular originando câncer. (Carneiro, 2021) (Teixeira et al., 2021).

Alem do estudo citado anteriormente, Ebner et al., 2022 também evidenciou que os possíveis danos a longo prazo no aparelho reprodutor masculino não podem ser descartados, uma vez que, a infecção por outros vírus já demonstraram efeitos negativos no órgão, como por exemplo o vírus da caxumba, HIV e o vírus da hepatite B, que em ambos os casos resultaram na orquite (quadro inflamatório que atinge os testículos), no caso da infecção viral no órgão, diversas complicações podem surgir, como a redução da qualidade do esperma e da função endócrina, além disso, possíveis efeitos a longo prazo podem incluir desfechos oncogênicos e a transmissão vertical de mutações induzidas por vírus.

A febre alta pode ser prejudicial para a função normal dos testículos, uma vez que a temperatura ideal é de 2-3°C abaixo da temperatura corporal. A febre duradoura é uma das características notáveis do Covid-19, podendo desempenhar um papel importante na disfunção testicular, pois temperaturas altas podem causar danos irreversíveis às células germinativas prejudicar a fertilidade do homem (Gallup et al., 2009) (Ruan et al., 2020).

A Infecção pelo Sars-Cov-2 aponta o aumento dos marcadores inflamatórios, sendo o estado inflamatório, considerado semelhante ao estado de baixa tensão de oxigênio, estão associados ao estresse oxidativo e à produção dos radicais livres, o estresse oxidativo pode danificar as células de Leydig, interromper a capacidade de produção da testosterona e causar danos epiteliais germinativos, dificultando assim, a espermatogênese (Collins et al., 2022).

Conforme estudo realizado por Best et al., 2021, foi realizada com amostras de sêmen de 30 pacientes. Para as 30 amostras iniciais de sêmen, os parâmetros, consideraram volume, concentração de esperma, pH. A duração mediana entre o teste SAR-CoV-2 positivo e a coleta de sêmen foi 37 dias (IQR=23). O volume médio de sêmen utilizado foi de 2,1 mL (IQR = 1,23), a concentração média de espermatozoides foi 11,5 milhões/mL (IQR = 26,8), o pH médio foi de 7,2 (IQR = 0,8). A motilidade dos espermatozoides não foi avaliada, pois, as amostras foram enviadas e não foi possível os homens com SARS-CoV-2 (+) saírem de casa durante o período de quarentena para realizar o exame. Comparando os homens SARS-CoV-2 (+) com homens SARS-CoV-2 (-) da mesma idade que obtiveram o Covid-19 durante o mesmo período, a concentração e mediana do número total de espermatozoides para SARS-CoV-2 (+) homens (mediana 11,5, IQR = 26,8; mediana 12,5, IQR = 52,1, respectivamente) foi significativamente menor do que SARS-CoV-2 (-) homens (mediana 21,5, IQR = 21,5; mediana 58,2, IQR=70,5, respectivamente) (p=0,0048; p=0,0024, respectivamente).

**Tabela 1** - Comparação dos parâmetros de sêmen em homens com Covid (+) e controles pareados por idade conforme estudo de Best et al. 2021

Variável	Coorte Covid (+) (n=30)	Coorte Covid (-) (n=30)	valor p
Idade (y)	40 (IQR=24,75)	42 (IQR=9,8)	0,8732
Volume (mL)	2,1 (IQR=1,23)	2,2 (IQR=2,15)	0,3841
pH	7,2 (IQR=0,8)	7,2 (IQR=0,4)	0,2304
Concentração (milhões/mL)	11,5 (IQR=26,8)	21,5 (IQR=21,5)	0,0048
Número total de espermatozoides (milhões)	12,5 (IQR=52,1)	59,2 (IQR=70,5)	0,0024

Os valores são apresentados como mediana (IQR). Covid: doença de coronavírus, IQR: intervalo interquartil.  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Fonte: BEST et al, (2021).

#### 4. Discussão

Em virtude dos dados apresentados no resultado da pesquisa, percebe-se que a pandemia do Covid-19 mudou o mundo e a realidade que vivíamos, embora a OMS tenha focado nas precauções contra gotículas respiratórias, faltam dados concretos sobre transmissão sexual do vírus, além disso, o impacto nos parâmetros seminais ainda não é claro, merece melhor atenção, pois, infelizmente pode afetar vários homens em idade reprodutiva que almejam conceber no futuro.

Os homens devem ser orientados quanto à necessidade de monitoramento, principalmente pelo assunto ser alvo de preconceito e vergonha para muitos dos homens, devido a forma de realização do exame, falta de informação, com isso, além de oferecer a possibilidade de prevenir dos fatores que prejudicarão a fertilidade, oferecerá um maior controle sobre a possível transmissão sexual do SARS-CoV-2.

Apesar de ainda não está claro qual será o impacto a longo prazo do SARS-CoV-2, o atual artigo, aponta os danos para a saúde reprodutiva masculina, entre eles, o estado febril provindo de uma infecção viral comprovou prejudicar o sistema reprodutivo masculino, a facilidade em que o vírus adentra as células seminíferas, devido a presença da enzima ACE2, a qual a proteína S do Covid-19 se liga, o estresse oxidativo que pode danificar as células de Leydig e o fato de outros vírus já terem

demonstrado efeitos negativos no órgão, como o vírus da caxumba, HIV e o vírus da hepatite B e como os vírus prejudicaram o processo de espermatogênese.

## 5. Considerações Finais

Dada à importância do assunto, torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos para que seja possível avaliar se as alterações apontadas nos resultados são reversíveis e, acompanhar os dados a longo prazo, já que a fertilidade masculina e consequentemente a reprodução, impactam diretamente na continuidade da vida e na perpetuação das espécies.

Os achados apontam que o órgão reprodutor masculino pode ser comprometido após a infecção pelo Covid-19, isso se dá devido a facilidade do vírus adentrar e permanecer nas células do túbulo seminífero, pois, normalmente, as células do sistema imunológico não acessam facilmente o local, possibilitando assim, a rápida replicação do vírus, inclusive, alguns autores discutem sobre a possibilidade do testículo ser um órgão-alvo primário da infecção. Depois que o vírus se instalou no órgão, algumas alterações foram constatadas, como por exemplo, a fibrose, angiogênese, estresse oxidativo que leva a produção de radicais livres, hemorragia, inflamação, podendo dificultar então, o processo de espermatogênese, portanto, é importante o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que minimizem os sintomas e, consequentemente, os riscos do sistema reprodutivo ser alcançado.

Por se tratar de um assunto recente, poucos estudos que envolvam a população masculina foram publicados, a maioria dos estudos envolve um pequeno número de homens sendo investigados, isso pode ocorrer, além do fato do Sars-Cov-2 ser uma ocorrência recente, mas também, devido ao preconceito que envolve o assunto no geral e a forma como a coleta de amostra seminal ocorre, para isso, sugerimos desenvolvimento de campanhas que informe a importância do assunto e incentive o monitoramento da saúde reprodutiva masculina.

## Referências

- Azevedo, I., & Figueroa, P. U. (2020). *Commentary: Should surgeons challenge the unknown sequela of the coronavirus disease 2019 (Covid-19) virus? JTCVS techniques*, 4, 366–367. <https://doi.org/10.1016/j.jtc.2020.09.027>
- Best, J. C., Kuchakulla, M., Khodamoradi, K., Lima, T., 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), 489–495. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200192>
- Bongaarts J. (2015). *Global fertility and population trends. Seminars in reproductive medicine*, 33(1), 5–10. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395272>
- Carneiro, F., Teixeira, T. A., Bernardes, F. S., Pereira, M. S., Milani, G., Duarte-Neto, A. N., Kallas, E. G., Saldiva, P., 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), e13973. <https://doi.org/10.1111/and.13973>
- Collins, A. B., Zhao, L., Zhu, Z., Givens, N. T., Bai, Q., Wakefield, M. R., & Fang, Y. (2022). *Impact of Covid-19 on male fertility. Urology*.
- Cooper, T. G. (2010). *Semen analysis. In Andrology* (pp. 125-138). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Correa, Y. R. M., Núñez, D. A. O., Marín, I. H., Tovar, J. M., & Ruíz, A. A. (2005). *Detención de la espermatogénesis. Ginecol Obstet Mex*, 73, 500-8.
- Costa, G. M., Lacerda, S. M., Figueiredo, A. F., Wnuk, N. T., Brener, M. R., Campolina-Silva, G. H., ... & Furtado, M. H. (2022). *SARS-CoV-2 infects, replicates, elevates angiotensin II and activates immune cells in human testes. medRxiv*.
- de Carvalho, R. C., Groner, M. F., Camillo, J., Ferreira, P. R. A., & Fraietta, R. (2020). *The interference of Covid-19 in the male reproductive system: Important questions and the future of assisted reproduction techniques. Clinics*, 75, e2183. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2183>
- Ebner, B., Volz, Y., Mumm, J. N., Stief, C. G., & Magistro, G. (2022). *The Covid-19 pandemic—what have urologists learned?. Nature Reviews Urology*, 19(6), 344-356.
- Edenfield, R. C., & Easley, C. A., 4th (2022). *Implications of testicular ACE2 and the renin-angiotensin system for SARS-CoV-2 on testis function. Nature reviews. Urology*, 19(2), 116–127. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00542-5>
- Gallup Jr, G. G., Finn, M. M., & Sammis, B. (2009). *On the origin of descended scrotal testicles: the activation hypothesis. Evolutionary psychology*, 7(4), 147470490900700402.



- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., & He, J. X. (2019). & Zhong, NS (2020). *Clinical characteristics of coronavirus disease*, 1708-1720. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.10.005>
- Intasqui, P., Antoniassi, M. P., Camargo, M., Nichi, M., Carvalho, V. M., Cardozo, K. H. M., ... & Bertolla, R. P. (2015). *Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters*. *Fertility and Sterility*, 104(2), 292-301.
- Lima, C. M. A. D. O. (2020). *Informações sobre o novo coronavírus (Covid-19)*. *Radiologia Brasileira*, 53, V-VI.
- Marion Boulicault, Meg Perret, Jonathan Galka, Alex Borsa, Annika Gompers, Meredith Reiches, Sarah Richardson. (2021) *The future of sperm: a biovariability framework for understanding global sperm count trends*. *Human Fertility* 0:0, pages 1-15.
- Moreira, C. (2015). *Espmatogênese*. *Revista de Ciência Elementar*, 3(2).
- Neto, F. T. L., Bach, P. V., Najari, B. B., Li, P. S., & Goldstein, M. (2016, November). *Spermatogenesis in humans and its affecting factors*. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 59, pp. 10-26). Academic Press.
- Pasqualotto, E. B., Ferreira, R. V., Fonseca, G. P., Zago, B. E., Garbin Júnior, C., & Pasqualotto, F. F. (2006). *A análise seminal deve ser requisitada para homens com histórico de fertilidade prévia?*. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28, 652-657.
- Pasqualotto, E. B., Ferreira, R. V., Fonseca, G. P., Zago, B. E., Garbin Júnior, C., & Pasqualotto, F. F. (2006). *A análise seminal deve ser requisitada para homens com histórico de fertilidade prévia?*. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28, 652-657.
- Pasqualotto, F. F. (2007). *Investigação e reprodução assistida no tratamento da infertilidade masculina*. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 29, 103-112.
- Patel, A. S., Leong, J. Y., & Ramasamy, R. (2018). *Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: a systematic review*. *Arab journal of urology*, 16(1), 96-102.
- Rato, L., Alves, M. G., Socorro, S., Duarte, A. I., Cavaco, J. E., & Oliveira, P. F. (2012). *Metabolic regulation is important for spermatogenesis*. *Nature Reviews Urology*, 9(6), 330-338.
- Ruan, Y., Hu, B., Liu, Z., Liu, K., Jiang, H., Li, H., ... & 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.
- Santos Thiago M et al (2022). *Comum em diferentes tipos de células, a proteína ACE2 pode ter maior afinidade com o Sars-CoV-2, independentemente da variante do vírus*. *Comunicação Social e Divulgação Científica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG [Internet]*. [Citado em 2022 mai 03].
- Teixeira, T. A., Oliveira, Y. C., Bernardes, F. S., Kallas, E. G., Duarte-Neto, A. N., Esteves, S. C., ... & Hallak, J. (2021). *Viral infections and implications for male reproductive health*. *Asian Journal of Andrology*, 23(4), 335.
- 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>
- Zhu, Z., Li, C., Yang, S., Tian, R., Wang, J., Yuan, Q., ... & Li, Z. (2016). *Dynamics of the transcriptome during human spermatogenesis: predicting the potential key genes regulating male gametes generation*. *Scientific reports*, 6(1), 1-15.