

## COVID-19 e suas implicações na fertilidade masculina e feminina: impactos futuros

### COVID-19 and its implications on male and female fertility: future impacts

### COVID-19 y sus implicaciones em la fertilidad masculina y femenina: impactos futuros

Recebido: 19/11/2022 | Revisado: 01/12/2022 | Aceitado: 02/12/2022 | Publicado: 11/12/2022

**João Augusto Diniz Moura**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7770-1046>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [joaoaugustodm@outlook.com](mailto:joaoaugustodm@outlook.com)

**Ellen Mayara de Souza Felix**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0473-3901>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [ellenmaiaara@hotmail.com](mailto:ellenmaiaara@hotmail.com)

**Deborah de Melo Magalhães Padilha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-8627>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: [dmmvet@hotmail.com](mailto:dmmvet@hotmail.com)

#### Resumo

A COVID-19 nos últimos anos tem sido foco de estudos, bastante explorada por especialistas de diversas áreas, envolvendo diferentes potenciais de pesquisa devido ao tropismo viral pelos receptores dos sistemas corporais humanos. A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é considerada a principal porta de entrada viral, estando localizada em diferentes tecidos e órgãos, permitindo que o SARS-CoV-2 consiga afetar várias partes do organismo humano, entre elas o sistema reprodutor. A referida revisão de caráter integrativa possui o objetivo de investigar os efeitos provocados pela patogenicidade do vírus SARS-CoV-2 nos sistemas reprodutores envolvendo a fertilidade. Pesquisas apontam que no sistema reprodutor feminino, observou-se em pacientes pós-infectadas: insuficiência ovariana prematura, acometimento e danificação das células da granulosa e dos tecidos ovarianos, alteração do ciclo menstrual e alterações hormonais. No que se refere ao sistema reprodutor masculino, foram identificados impactos negativos, como: acometimento das células de Sertoli e diminuição das células de Leydig, alteração dos níveis hormonais, redução da quantidade e qualidade de espermatozoides, infiltrado leucocitário no interstício testicular, orquite, espessamento da membrana basal, destruição das células germinativas e fragmentação do DNA espermático. Apesar das pesquisas apontarem os possíveis danos dos SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino e feminino, destaca-se a necessidade de mais estudos teóricos e práticos, que comprovem por mecanismos subjacentes os possíveis impactos futuros pós infecção viral na fertilidade humana.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Infertilidade; Sistema reprodutor.

#### Abstract

In recent years, the COVID-19 has been the focus of studies, widely explored by specialists from different areas, involving different research potentials due to the viral tropism for receptors in human body systems. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is considered the main viral gateway, being located in different tissues and organs, allowing SARS-CoV-2 to affect various parts of the human body, including the reproductive system. The aim of this integrative review is to investigate the effects caused by the pathogenicity of the SARS-CoV-2 virus on reproductive system involving fertility. Thus, the question arises of the possibility that the virus promotes infertility due to the presence of ACE2 in the reproductive system, and the need to identify the possible effects that the virus can trigger. Studies indicate that in the female reproductive system, it was observed in post-infected patients: premature ovarian failure, involvement and damage of granulosa cells and ovarian tissues, alteration of the menstrual cycle, and hormonal alterations. About the male reproductive system, negative impacts were identified, such as the involvement of Sertoli cells and a decrease in Leydig cells, changes in hormone levels, reduction in the quantity and quality of sperm, leukocyte infiltrate in the testicular interstitial, orchitis, thickening basement membrane, destruction of germ cells and fragmentation of sperm DNA. Despite research indicating the possible damage caused by SARS-CoV-2 to the male and female reproductive system, there is a need for more theoretical and practical studies, which prove, through underlying mechanisms, the possible future impacts after viral infection on human fertility.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Infertility; Reproductive System.

#### Resumen

En los últimos años, el COVID-19 ha sido foco de estudios, ampliamente explorados por especialistas de diferentes áreas, involucrando diferentes potenciales de investigación debido al tropismo viral por los receptores en los sistemas

del cuerpo humano. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se considera la principal puerta de entrada viral, al estar ubicada en diferentes tejidos y órganos, lo que permite que SARS-CoV-2 afecte varias partes del cuerpo humano, incluido el sistema reproductivo. Esta revisión integradora tiene como objetivo investigar los efectos causados por la patogenicidad del virus SARS-CoV-2 en los sistemas reproductivos que involucran la fertilidad. Surge entonces el interrogante de la posibilidad de que el virus promueva la infertilidad por la presencia de ECA2 en el sistema reproductivo, y la necesidad de identificar los posibles efectos que el virus puede desencadenar. Estudios indican que en el aparato reproductor femenino, se observó en pacientes post-infectadas: insuficiencia ovárica prematura, afectación y daño de las células de la granulosa y tejidos ováricos, alteración del ciclo menstrual y alteraciones hormonales. En cuanto al aparato reproductor masculino, se identificaron impactos negativos como: afectación de las células de Sertoli y disminución de las células de Leydig, cambios en los niveles hormonales, reducción en la cantidad y calidad de los espermatozoides, infiltrado leucocitario en el intersticio testicular, orquitis, engrosamiento membrana basal, destrucción de células germinales y fragmentación del ADN espermático. A pesar de las investigaciones que indican los posibles daños causados por el SARS-CoV-2 al sistema reproductivo masculino y femenino, se necesitan más estudios teóricos y prácticos que demuestren, a través de mecanismos subyacentes, los posibles impactos futuros después de la infección viral en la fertilidad humana.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; Esterilidad; Sistema reproductivo.

## 1. Introdução

O SARS-CoV-2, causador da enfermidade COVID-19, é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), advindo de morcego e capaz de infectar diversas espécies de mamíferos (Zhou et al., 2020). O surgimento do novo coronavírus na cidade de Wuhan, na China, em 2019, trouxe um alerta à saúde mundial em razão à alta taxa de transmissibilidade expressa no comprometimento de boa parte dos tecidos do sistema humano, e principalmente associado à doença respiratória aguda grave (Hu et al., 2021).

A suscetibilidade para a entrada do vírion nas células-alvo humanas tem relação principalmente com a enzima conversora da angiotensina (ECA2), utilizando-a para sua internalização celular e a serina protease humana TMPRSS2 para a ativação viral, em que a proteína Spike do vírus se liga através do sítio de ligação ao receptor (RBD) presente em sua superfície externa ao receptor humano, permitindo com facilidade a posterior replicação do agente patogênico (Hoffmann et al., 2020).

A enzima ECA2 está presente em diversos órgãos, como nos pulmões, rins, intestino e endotélio vascular (Li et al., 2020). Além disso, também possui atribuições nos sistemas reprodutores, estando presente nas células de Sertoli, células de Leydig, espermatogônias e túbulos seminíferos (Younis et al., 2020), sofrendo influência direta pelo hormônio testosterona no sistema reprodutor masculino (He et al., 2020). No que se refere ao sistema reprodutor feminino, a ECA2 está localizada em fragmentos de tecido ovariano (Reis et al., 2011), células da granulosa isoladas, fluido folicular ovariano (Evers, 2017), bem como em tecidos uterinos, como endométrio (Vaz-Silva et al., 2009), miométrio (Racilan et al., 2021) e decídua uterina (Wang et al., 2012).

Os danos provocados pelo vírus no corpo humano se apresentam de forma diferente conforme o sexo. As mulheres apresentam maior susceptibilidade a entrada viral, devido o gene ECA2 ser expresso no cromossomo X, fator este determinante para a justificativa da superexpressão em mulheres (XX), esse mecanismo ocorre através de uma falha no silenciamento transcricional. No entanto, os homens possuem os cromossomos (XY), exibindo menor expressão de ECA2 em seus sistemas, os tornando menos susceptíveis. Fatores endócrinos e imunes contribuem para uma melhor resposta frente à infecção no sistema feminino, enquanto os homens apresentam uma alta taxa de mortalidade perante a infecção viral, em função da liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (Gagliardi et al., 2020).

A presença da enzima ECA2 na superfície de células reprodutivas aumenta a chance de infecção no sistema reprodutor e até mesmo influencia em casos clínicos de infertilidade feminina e masculina. Deste modo, devido aos impactos negativos provocados pela fisiopatologia viral do SARS-CoV-2 e a escassez de artigos que abordam de forma clara, faz-se necessário pesquisas que abranjam este tema a fim de diminuir os possíveis problemas que as gerações futuras possam

enfrentar. Dessa forma, o objetivo do presente artigo foi investigar os efeitos provocados pela patogenicidade do vírus SARS-CoV-2 nos sistemas reprodutivos envolvendo a fertilidade, e, desse modo, contribuir para o enriquecimento literário, estimulando o surgimento de mais pesquisas quantitativas e qualitativas.

## 2. Metodologia

O referido artigo consiste em uma revisão integrativa de natureza qualitativa. A revisão integrativa possui uma abordagem metodológica e conseqüentemente criteriosa, onde permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais capazes de produzir resultados obtidos através de discussões amplas sobre uma determinada temática (Souza, Silva, & Carvalho, 2010). O método qualitativo, por sua vez, busca compreender, descrever, desenvolver e interpretar a veracidade contida nos estudos, garantindo um contato direto com o objeto de pesquisa (Turato, 2005).

Nosso artigo se enquadra como análise de conteúdo, tendo em vista que utiliza fatores pré-analíticos com exploração de material, baseado em Bardin (1997), na qual ocorreu a organização dos dados, objetivando a construção da pesquisa. Para escolha dos artigos, utilizou-se a regra da homogeneidade que refere-se aos documentos submetidos a análise que obedeceram critérios precisos, tendo relação com o eixo de discussão em conjunto com a regra de pertinência, que consiste na retenção dos estudos "que devem se adequar enquanto fonte de informação de modo correspondente ao objetivo que suscita a análise" (Bardin, 1977).

Neste estudo, foi realizado a leitura de 169 artigos, sendo 15 artigos na Scielo, 20 do Google Scholar e 134 da Pubmed. Os critérios de exclusão para o presente estudo foram materiais que não possuíam relação com os objetivos específicos desse artigo, resumos, artigos incompletos ou duplicados em base de dados diferentes e que não passaram por processo rigoroso de avaliação. Dos 169 artigos avaliados, foram excluídos 87 artigos. Após pesquisa houve a seleção dos artigos por título, leitura de resumos e leitura na íntegra, para obtenção de 82 artigos que compõe a amostra final (figura 1). Vale ressaltar que, por ser uma área de pesquisa recente, 75,3% dos artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2020 (dois mil e vinte) e 2022 (dois mil e vinte e dois). Para a procura de artigos, utilizou-se os respectivos descritores: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "Infertility" e "System Reproductive" de forma única ou combinada.

**Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos.**



Fonte: Autores.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos científicos completos disponíveis gratuitamente, relatos de casos e revisões de literatura, preferencialmente da língua inglesa. Dentre os artigos selecionados, foram sintetizados os estudos que justificavam a discussão da temática, sendo descritos na tabela 1.

**Tabela 1** – Tabela Resumo dos estudos incluídos na discussão da revisão.

<b>Autor (es)</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Crítérios de inclusão</b>
Rastrelli et al; Khalili et al; Yang et al; Omolaoye et al; Donders et al; Sengupta & Dutta; Gul, Htun, & Inayat; Mahmudpour et al; Pan et al; Vishvkarma & Rajender; Selvaraj et al. Abdelhamid, Fellah, Elmarghani, & Al Msellati; Tian & Zhou.	2021; 2020; 2020; 2021; 2022; 2020; 2020; 2020; 2020; 2020; 2021; 2022; 2021.	Estudo de corte; Artigo de revisão; Artigo de revisão; Estudo de caso; Estudo de caso; Artigo de revisão Artigo de revisão; Artigo de revisão; Estudo observacional; Artigo de revisão; Artigo de revisão; Artigo de revisão; Artigo de revisão.	Análise dos possíveis efeitos provocados pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino.
Zhao et al; Ma et al.	2003; 2021.	Estudos de caso	Investigação da presença do SARS-CoV no sistema reprodutor masculino.
Xu et al; Ding et al.	2006; 2004.	Estudos de caso	Averiguação dos prováveis efeitos do SARS-CoV no sistema reprodutor masculino.
Holtmann et al; Song et al.	2020; 2020.	Estudo de corte	Investigação de RNA viral no sêmen de pacientes com COVID-19.
Wang & Xu.	2020	Análise de banco de dados genéticos	Comparativos da identificação da presença e interação da ECA2 no sistema reprodutor masculino.
Cui et al; Qiu et al.	2020; 2020.	Estudos de corte	Possível presença do SARS-CoV-2 no trato genital feminino inferior.
Tukiainen et al.	2017	Artigo de revisão	Identificação da superexpressão do gene ECA2 na mulher.
Salamanna, Maglio, Landini, & Fini; Zangeneh; Jing et al.	2020; 2022; 2020.	Artigos de revisão	Comparativos da identificação da presença e interação da ECA2 no trato genital feminino.
Plant; Oyola & Handa; O'hara & Smith; Zirkin;	2015; 2017; 2015; 1998.	Artigos de revisão	Eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.
Liu et al; Rajak et al.	2021; 2021.	Artigos de revisão	Identificação da presença dos receptores ECA2 nos sistemas reprodutores humanos.
Mahdian, Shahhoseini, & Moini; Wang et al; Tian & Zhou.	2020; 2020; 2021.	Artigos de revisão	Análise de receptores como rota alternativa de invasão do SARS-CoV-2.
Li et al; Li et al.	2020; 2021.	Artigos de revisão	Análise dos acometimentos do SARS-CoV-2 nos sistemas reprodutores.
Li et al; Wilkins & Al-Inizi; Ding et al; Li et al; Puca & Puca.	2021; 2021; 2021; 2020; 2022.	Artigo de revisão; Estudo de caso; Estudo observacional; Artigo de revisão; Estudo de caso.	Investigação dos prováveis impactos da COVID-19 no sistema reprodutor feminino.
Takahashi et al.	2020.	Estudo de corte	Diferenças sexuais frente a doença COVID-19.
Musa et al; Chen et al.	2021; 2020.	Artigo de revisão; Estudo de corte.	Averiguação de possibilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2.
Salam & Horby.	2017.	Artigo de revisão.	Possibilidade de santuário viral nos testículos utilizado pelo SARS-CoV-2.

Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Estrutura e Genoma Viral do Sars-Cov-2

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente ao reino *Riboviria*, ordem Nidovirales, (Weiss & Navas-martins, 2005), família Coronaviridae, subfamília *Orthocoronavirina* e da linhagem B do gênero Betacoronavirus ( $\beta$ -CoV) (Younis, Abassi, & Skorecki, 2020). Esse patógeno compartilha cerca de 80% de homologia com o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), desde a genética ao modo de ação (Zhou et al., 2020). Além disso, possui uma estrutura esférica, pleomórfica, envelope lipoproteico e contém em seu interior um capsídeo glicoproteico que envolve o seu genoma, sendo ele composto por um grande RNA de fita simples, sentido positivo e não segmentado (de 26-32 quilobases de comprimento), se destacando comparado a outros CoVs (Zhang et al., 2020). Ademais, após internalização nas células hospedeiras humanas, suas estruturas genômicas cap 5' e cauda poli-A 3' são reconhecidas repentinamente como RNAm (RNA mensageiro) e passam a ser utilizadas nas organelas da maquinaria celular, para a produção das proteínas replicases (Fehr & Perlman, 2015).

O genoma viral dispõe de 14 quadros de leituras abertas (ORFs) que codifica 29 proteínas, sendo elas: 16 proteínas não estruturais (nsp 1-16) na extremidade 5' através do gene ORF1ab, que compreende 2/3 do genoma viral a partir da codificação das poliproteínas PP1ab e PP1a que sofre o processo de clivagem, 9 proteínas acessórias: ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8b, ORF9b, ORF9c e ORF10, e 4 proteínas estruturais através dos genes localizados na extremidade 3': spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N) (Bai et al., 2021).

Desse modo, cada proteína viral tem funções significativas para a infectividade, podendo estar atribuída para a manutenção dos serviços intracelulares, montagem do empacotamento viral, interação celular e/ou para a replicação viral, decorrendo com o ampliamto de sua malignidade (Rastogi et al., 2020). Em evidência, pode-se destacar uma proteína não estrutural, denominada, RNA polimerase dependente de RNA que é responsável pela transcrição da fita positiva produzindo a fita negativa complementar, determinada como intermediária para posterior síntese da fita positiva, que será empacotada e prosseguirá para infectar as demais células (V'kovski et al., 2021).

A estrutura do microrganismo tem a aparência de coroa, devido a sua proteína de superfície, a Spike (S), responsável por denominar o nome da família, Coronaviridae. Essa glicoproteína é trimérica e possui três subunidades S1 e três subunidades S2. A S1 possui a presença dos subdomínios: domínio C-terminal (CTD) e domínio N-terminal (NTD), de forma que os dois podem funcionar como domínio de ligação ao receptor (RBD), este responsável pela ligação viral com o receptor humano (Fehr & Perlman, 2015; Belouzard et al., 2012). Já a S2 é composta principalmente por um domínio peptídico de fusão (FP), encarregado por realizar a agregação das membranas humana e viral (Rahimi et al., 2021).

As subunidades da proteína S possuem locais de clivagem proteolíticas presentes entre elas, que são: S1/S2 e S2' que no processo de pré fusão permanecem ligadas não covalentemente até que ocorra a ligação e fusão viral a célula, dependentes de uma protease humana para realização dessa quebra, sendo importante para a iniciação da replicação viral (Ke et al., 2020). No momento da maturação viral a clivagem do sítio S1/S2 é feita, mediada pela protease furina, ocorrendo no interior da célula humana. Esse pré-corte é essencial para a infecção viral, permitindo o ampliamto do tropismo, tratando-se de um pré processamento. Enquanto, a clivagem do sítio S2' ocorre no momento da ligação viral ao receptor humano, para exposição do peptídico de fusão e consequente entrada viral (V'kovski, et al., 2021)

Um fato relevante é que a glicoproteína S possui diferentes conformações, das quais as mais recorrentes são três: com todos os três domínios RBDs fechados, impedindo a ligação com o receptor humano, sendo esse o alvo dos anticorpos neutralizantes com o intuito de impedir a infecção viral; com apenas um domínio RBD aberto ou com dois domínios RBDs abertos (Troyano-Hernández et al., 2021). Posto isso, essas proteínas S podem sofrer diferentes mutações, gerando variantes e consequentemente proporcionando um aumento da virulência do patógeno. Com isso, a glicoproteína S pode penetrar de

maneira mais branda aumentando a carga viral, tornando-se mais hostil ou ainda pode ocasionar um benefício ao organismo humano, impedindo a interação celular devido a não abertura dos domínios de ligação (Xia, 2021).

As demais proteínas estruturais que compõem o SARS-CoV-2 possuem também importantes papéis nas interações moleculares que participam da replicação e ciclo de vida viral. A proteína E caracteriza-se por ser a menos abundante, porém é essencial para a montagem correta do vírus (Wang et al., 2021). Em contrapartida, a proteína M é a mais abundante do vírion e possui uma funcionalidade dimérica, na qual desempenha função na ligação da Proteína N ao genoma viral e contribui para a montagem da E (Ahmadpour & Ahmadpour, 2020).

A Proteína N é composta por dois domínios (N- terminal e C-terminal), sendo considerados os principais devido sua ligação ao RNA do SARS-CoV-2, formando o nucleocapsídeo viral longo, flexível e helicoidal (Jackson, Farzan, Chen, & Choe, 2022). Além disso, interage com a proteína M durante a montagem viral, aumentando a eficiência da transcrição, desempenhando um papel importante na replicação e patogênese viral (Ou et al., 2020).

### 3.2 Internalização e replicação viral

A entrada viral na célula hospedeira é precedida pela interação da glicoproteína de pico do vírus, a spike (S) com a enzima humana conversora de angiotensina 2 (ECA 2), principalmente. Sendo este receptor expresso em diferentes tecidos sistêmicos, se apresentando de forma multifuncional, encarregado pelo transporte de aminoácidos e um importante componente regulador negativamente do sistema renina angiotensina-aldosterona (RAS), responsável pelo controle da pressão arterial. Com isso, devido ao alto tropismo do patógeno SARS-CoV-2 por essa enzima, consequentemente desregulará a sua atividade ao utilizá-la para a internalização celular (Gheblawi et al., 2020).

Ademais, o gene ECA 2 se expressa acentuadamente em indivíduos vulneráveis, como hipertensos, diabéticos e com doenças cardiovasculares devido a um mecanismo compensatório, permitindo a correlação do alto risco de infecção viral nesses casos, influenciando no aumento da patogenicidade (Keidar et al., 2007).

Outros receptores humanos também podem ser usados como vias de entrada viral, de forma que muitos ainda são viés de estudos para identificação de uma possível nova rota potencial do SARS-CoV-2. Um deles que já foi possível a sua definição é a glicoproteína CD147, também conhecida como Basigin (BSG) ou EMMPRIN, que devido sua expressividade, principalmente em células pulmonares, tecidos tumorais e tecidos inflamatórios, o vírus a utiliza como receptor secundário ao receptor ECA2 (Wang et al., 2020; Ulrich & Pillat, 2020).

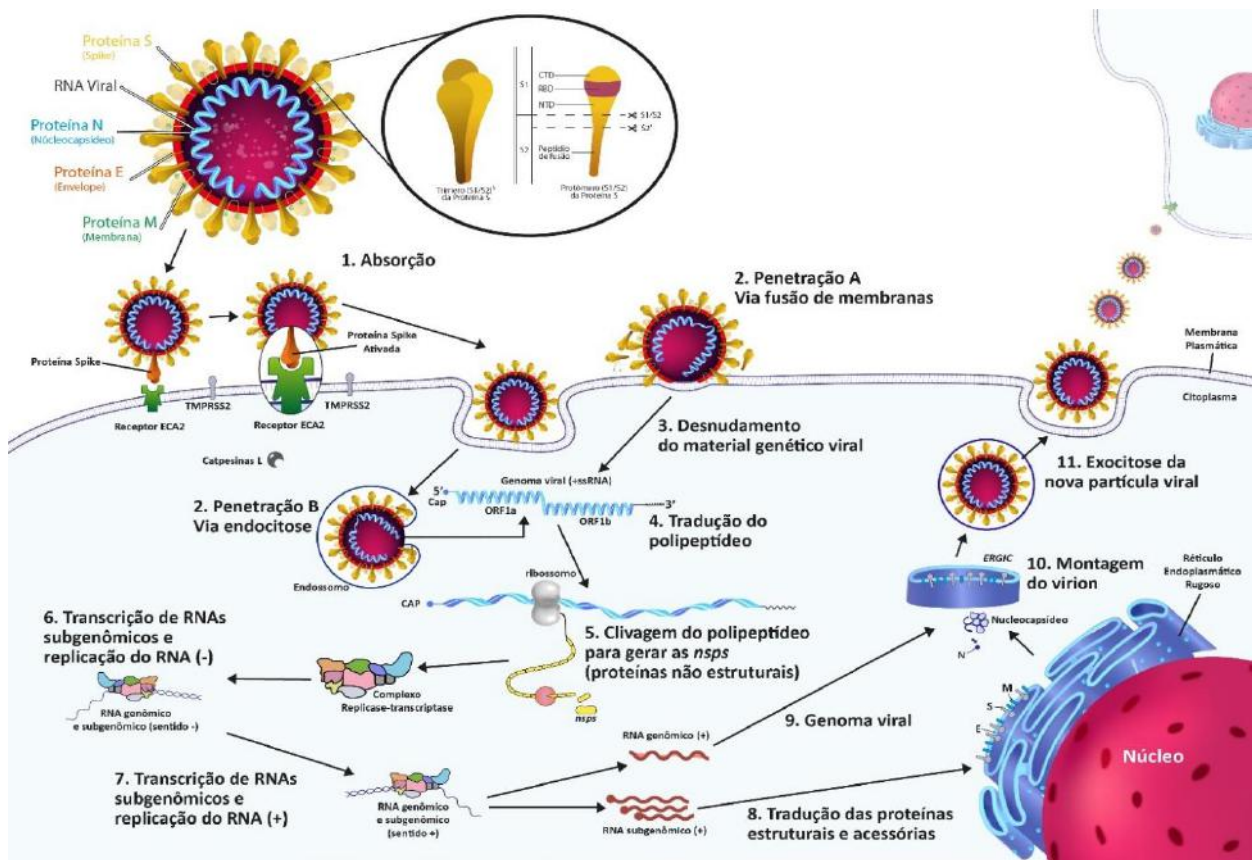
Desta forma, a adsorção viral só irá ocorrer após o processo de clivagem dos sítios S1 e S2 da proteína S pela enzima furina para os tornarem funcionais, por conseguinte o domínio de ligação ao receptor (RBD) da subunidade S1 se liga fortemente ao domínio peptidase (PD) presente na enzima ECA 2 ou aos demais receptores humanos, como a CD147 (Yan et al., 2020). Posteriormente, é necessário que ocorra a ativação proteolítica das glicoproteínas virais, dependente majoritariamente da protease humana, a serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2) presente na superfície externa ou na via secretora das células. A serina protease irá atuar clivando a glicoproteína S no sítio S2', com o intuito de expor o domínio presente na subunidade S2 para fusão na célula alvo após a transfigurando da estrutura proteica patogênica, possibilitando a conexão de membranas para inserção viral no citosol da célula alvo, sendo demonstrado na figura 2 (Matsuyama et al., 2010).

Como foi supramencionado, a TMPRSS2 é importante para o processo de entrada patogênica, de maneira que o indivíduo que a expressa se apresenta mais suscetível para incoação do processo de infecção, tendo em vista que permite a inicialização viral (Hoffmann et al., 2020). Porém, células humanas que não apresentam essa protease em sua superfície celular também podem ser infectadas, de modo que o vírion utiliza como alternativa a via endocítica para este fim, empregando proteases endossomais, como tripsina, elastase e catepsina L para ativação viral e assim proceder com a fusão das membranas

através da subunidade S2 da proteína S, justificando uma maior replicação do SARS-CoV-2 nos órgãos-alvo que manifestam uma diversidade de proteases (Gheblawi et al., 2020; Millet & Whittaker, 2015).

Uma vez que as etapas de adsorção, fusão membranar e internalização celular são finalizadas, o vírus irá sofrer o desnudamento do seu material genético, seja diretamente após a fusão das membranas ou devido ao PH ácido presente no interior celular, quando adentram por via endossômica. Com isso, o RNA de fita simples polaridade positiva irá invadir a célula atuando diretamente como RNA mensageiro, ou seja, utilizará as organelas celulares para a codificação de suas proteínas virais, sendo elas importantes para o processo de replicação viral, obtendo como consequência o aceleração do processo de montagem e maturação viral, que implicará em um maior potencial patogênico, prosseguindo com a liberação das partículas virais para infectividade das demais células (Figura 2) (Millet & Whittaker, 2017).

Figura 2 - Estrutura e replicação do Sars-Cov-2.



Fonte: Autores.

A Figura 2 inicialmente apresenta as estruturas do vírion, composto por 4 proteínas estruturais: Spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). O material genético viral (RNA fita simples sentido positivo) se associa com a proteína N no interior do vírion, enquanto as demais proteínas são incorporadas na membrana viral. Na imagem é possível observar que a proteína S é constituída por 3 protômeros divididos em subunidades S1, responsável pela ligação ao receptor humano através do domínio ligação ao receptor (RBD) e em subunidades S2 que permite a fusão das membranas humana e viral através do peptídeo de fusão, esses protômeros se agrupam e formam um trîmero dando o formato de coroa ao vírion. (1) o vírion se liga ao receptor ECA2 presente na membrana da célula do hospedeiro através da proteína Spike. (2) penetração viral na célula hospedeira. (2A) por meio da fusão de membranas que ocorre após ativação da proteína S mediada pela serina protease transmembranar (TMPRSS2) que realiza uma clivagem proteolítica na subunidade S2, no local S2' para expor o

peptídeo de fusão. (2B) por via endossômica mediada pelas catepsinas L havendo formação do endossomo. (3) após penetração viral o material genético é liberado no interior da célula. (4) o genoma viral é reconhecido como RNAm pela maquinaria celular e é lido imediatamente pelos ribossomos, ocorrendo a tradução de proteínas das fases de leituras abertas ORF1ab correspondente a 2/3 do genoma viral gerando um grande polipeptídeo. (5) O polipeptídeo sofre processos de auto proteólise, originando 16 proteínas não estruturais (nsps). (6) Algumas enzimas nsps irão formar o complexo replicase-transcriptase que irá realizar a transcrição de RNAs subgenômicos e replicação do genoma viral sentido negativo. (7) os RNAs subgenômicos e RNA genômico sentido negativo é utilizado como complementar para a transcrição de RNAs subgenômicos e replicação do genoma viral sentido positivo. (8) os RNAs subgenômicos são traduzidos pelo retículo endoplasmático rugoso dando origem as proteínas estruturais e acessórias. (9) o genoma viral formado segue para a formação do novo vírion. (10) As proteínas seguem para o ERGIC (compartimento intermediário retículo endoplasmático - golgi) iniciando o processo de montagem do vírion. (11) Após formação da vesícula exocítica englobando o novo vírion, ele é excitado sendo liberado da célula pela membrana celular seguindo em direção as demais células para infectá-las.

Dessa forma, compreende-se que o SARS-CoV-2 é um vírus causador de diversos efeitos prejudiciais à saúde humana, entretanto, o foco de pesquisas recentes vem enfatizando a possibilidade de o patógeno manifestar-se no sistema reprodutor feminino e masculino devido ao tropismo viral pelos receptores celulares que os compõem, comprometendo suas fisiologias e consequentemente indagando a possibilidade de interferência na fertilidade em mulheres e homens com idade reprodutiva (Jing et al., 2020).

### **3.3 Efeitos do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor feminino**

O aparelho reprodutor feminino é fundamental para replicação da espécie humana, sendo ele formado principalmente pelos ovários, oócitos, células da granulosa, células germinativas, células estromais, vagina, útero e demais componentes que expressam especialmente o receptor ECA2 (Salamanna et al., 2020). Este receptor é um fator determinante para induzir a entrada do vírus nesses órgãos e tecidos, o que acarreta desregulação desta enzima, ocorrendo a interferência direta no funcionamento adequado desse sistema, podendo causar desde alterações hormonais a lesões e distúrbios ovarianos (Li et al., 2021).

Quando comparado a homens, identificou-se maior susceptibilidade da mulher perante a entrada viral, demonstrando serem mais vulneráveis devido ao gene codificador da ECA2 estar localizado no cromossomo X, porém em sítios que frequentemente escapam da inativação natural das mulheres para não ocorrer expressão gênica redundante devido à composição do par de cromossomos XX. Esse mecanismo de silenciamento transcricional não ocorre de forma completa, cerca de 10% dos genes escapam deste processo, causando a superexpressão genética da ECA2 e consequentemente o aumento da vulnerabilidade feminina em relação à entrada viral. Entretanto, as mulheres possuem um sistema imunológico mais forte contra a infecção viral, o que lhe proporciona uma melhor resposta, devido à regulação endócrina, pelo estrogênio, que também desempenha o papel de promover a regulação da expressão da ECA2 (Tukiainen et al., 2017).

A reprodução humana depende de diversas ações fisiológicas, que necessitam de um bom funcionamento para ocorrer o crescimento embrionário adequado. Com isso, é requerido que além dos órgãos reprodutivos, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) também esteja funcional. Esse eixo é mediado pela liberação do hormônio GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) por sinais dos hormônios sexuais, para proceder com a estimulação da glândula hipófise, resultando na secreção dos hormônios FSH (hormônio folículo estimulante), que atua na estimulação folicular e LH (hormônio luteinizante), responsável pela ovulação (Plant, 2015).

Neste contexto, o SARS-CoV-2, ao internalizar o organismo, pode promover desequilíbrio nas interações do eixo HPG com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). O estresse promovido pela infecção viral induz a produção de



glicocorticoides, como cortisol pelas glândulas adrenais, resultando na diminuição da liberação de LH, assim como dos hormônios sexuais, como estrógeno e progesterona, havendo impacto direto no sistema reprodutor feminino (Oyola & Handa, 2017).

Esses hormônios gonadotróficos, FSH e LH, são essenciais para o desencadeamento do processo ovulatório, formação do corpo lúteo e controle da produção de esteroides gonadais, possuindo papel fundamental na capacidade reprodutiva da mulher, sendo eles regulados pela enzima ECA2 (Liu et al., 2021). Esse mecanismo possibilita a afirmação de que ao patógeno utilizar a enzima ECA2 para internalização celular, acarrete instabilidade das funções desempenhadas pelo receptor, podendo ter como uma das consequências a alteração dos níveis hormonais, resultando na modificação do ciclo menstrual (Li et al., 2021).

O receptor ECA2 é um importante atuante do sistema reprodutor feminino por ser regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual participa da regulação da angiogênese, um processo importante para a função lútea e folicular (Zangeneh, 2022). Outrossim, promove desenvolvimento folicular, maturação oocitária, degeneração lútea, ovulação, além de participar do ciclo menstrual e do desenvolvimento embrionário (Jing et al., 2020).

No útero, o SARS-CoV-2 pode utilizar para interceder sua internalização nas células hospedeiras, como nova rota de invasão, os receptores TMPRSS2/4 e catepsinas lisossômicas CTSL e CTSB devido à presença no endométrio (Rajak et al., 2021). Da mesma forma, a proteína Basign (BSG ou CD147) também pode ser usada para essa finalidade, pois possui expressão gênica no útero, nas células da granulosa, estroma e cumulus dos ovários. Essas proteínas são essenciais para regulação da fertilidade feminina, implantação embrionária, participação do desenvolvimento folicular e formação do corpo lúteo (Mahdian et al., 2020; Wang et al., 2020).

Os receptores tornam-se uma possível alternativa empregada pelo vírus, sendo plausível considerar que as funções reprodutivas femininas possam ser afetadas devido ao patógeno empregá-los para acometer principalmente os tecidos ovarianos, responsáveis pelo armazenamento do gameta feminino. Do mesmo modo, o patógeno acomete as células da granulosa, encarregadas pela nutrição e proteção do oócito, podendo prejudicar a funcionalidade dos ovários e a qualidade do oócito, acarretando quadros de infectividade por impossibilitar a viabilidade do gameta, ocasionando diminuição drástica da função da reserva ovariana e até abortos por dificultar o crescimento fetal (Li et al., 2020).

O SARS-CoV-2 também pode provocar danos às células epiteliais do endométrio que dá a sustentação necessária para a implantação embrionária, impossibilitando que o embrião se mantenha viável no útero (Li et al., 2021). As mulheres grávidas demonstraram serem mais susceptíveis a infecção viral, acarretando complicação na gestação, havendo risco de partos prematuros e até de abortos espontâneos. Além disso, ocorre a possibilidade de transmissão vertical, ou seja, de mãe infectada para filho, enquanto o feto se encontra no útero, através das células da barreira placentária, devido expressarem o receptor ECA2, porém há poucos estudos que esclareçam a possibilidade de ocorrer esse tipo de transmissão (Musa et al., 2021). Entretanto, de acordo com pesquisas de Chen e colaboradores (2020) não há riscos de transmissão intrauterina no final da gravidez.

Apesar de haver relatos dos possíveis efeitos provocados pelo microrganismo no sistema reprodutor feminino, estudos de Cui e colaboradores (2020) e Qiu e colaboradores (2020) demonstraram que o vírus não se encontra no aparelho genital inferior, por uma avaliação do fluido vaginal e das células esfoliadas cervicais de diferentes mulheres infectadas em idade reprodutiva e menopausadas, resultando na impossibilidade de transmissão via sexual. Diante disso, conclui-se que apesar das alterações fisiológicas no aparelho reprodutor feminino, o vírus não se mantém presente. Com isso, permite que seja adotado pelas gestantes a escolha de parto vaginal, devido à provável impossibilidade de transmissão de mãe para o bebê no momento do parto.

Relatos de casos revelam a possibilidade de impactos pós-COVID, gerando como sequela a infertilidade, que deve ser avaliada para esclarecer se ocorrerá a curto ou a longo prazo, como o fato de diversas mulheres relatarem alterações em seus ciclos menstruais após infecção viral (Li et al., 2021). De acordo com um estudo de Puca e Puca (2022) feito com uma mulher de 27 anos pós infecção viral, demonstrou que houve alterações em seu ciclo menstrual, apresentando amenorréia, de forma que não foi identificado justificativa conclusiva que pudesse supor que realmente foi ocasionada pelas sequelas do vírus, porém não pode ser descartada essa possibilidade.

Em outro estudo, uma mulher de 34 anos apresentou insuficiência ovariana prematura, com altos níveis de gonadotrofinas e baixos níveis de progesterona (Wilkins & Al-Inizi, 2021). Além disso, um estudo observacional feito no centro único com 78 mulheres em idade reprodutiva pós-COVID demonstrou possíveis sequelas, como lesão ovariana, diminuição da reserva ovariana e distúrbios endócrinos com níveis de hormônios sexuais elevados (Ding et al., 2021).

Por serem estudos recentes ainda há necessidade de pesquisas complementares que contribuam para um melhor entendimento acerca da ação viral no sistema reprodutor feminino, principalmente no tecido ovariano, enfatizando mais precisamente sobre as condições e danos que levam a um possível quadro de infertilidade devido à virologia apresentada pelo SARS-CoV-2. Está bem estabelecido que o vírus ocasiona inflamação do tecido reprodutivo, porém outros fatores que podem promover a infertilidade também devem ser considerados, como a diminuição do desejo sexual e fatores psicológicos, como depressão, havendo a comprovação de que a infecção pode afetar todo sistema corporal (Li et al., 2020).

O fato de haver pesquisas discordantes diante da ação do SARS-CoV-2 torna limitante a explicação dos achados, fazendo-se necessário mais artigos que abordem de maneira objetiva e compreensível o detalhamento de fatores que objetivem desvendar como o efeito ocasionado pelo vírus pode causar a infertilidade feminina. Diante disso, pode-se observar que há indagações acerca dos efeitos provenientes, onde não se sabe se é dependente da infecção direta do vírus no sistema reprodutor feminino ou do processo inflamatório ocasionado pelo sistema imunológico em resposta a infecção.

### **3.4 Efeitos do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino**

Como já abordado anteriormente, uma questão preocupante que está sendo alvo de pesquisas constantes é a presença do receptor ECA2 e a serina protease TMPRSS2 em componentes do sistema reprodutor masculino, mais especificamente nos testículos, atuando expressivamente em células de Sertoli, células de Leydig, espermatogônias e túbulos seminíferos (Wang & Xu, 2020). Além da expressão do receptor CD147 nas células testiculares e nos espermatozoides (Tian & Zhou, 2021). Estes fatores, permite a susceptibilidade do sistema reprodutor masculino a entrada do SARS-CoV-2 e efeito negativo do vírus nessas células (Pan et al., 2020)

As células germinativas primordiais se diferenciam em espermatogônias, dando origem ao gameta masculino, o espermatozoide, devido à expressão de andrógenos, ainda na infância, por volta dos oito anos. Diferente das mulheres, os homens passam por um processo de puberdade não visível ao olho nu, na qual é definido pela presença de espermatozoide no ejaculado, isso é recorrente da liberação de Hormônio Luteinizante (LH) pela hipófise que acarreta na diferenciação das células mesenquimais em células de Leydig, as quais são responsáveis pela síntese de testosterona, iniciando assim o processo de espermatogênese (O'hara & Smith, 2015).

O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal é responsável pelo processo de interação do sistema nervoso central com o sistema endócrino, de modo que o hipotálamo secreta o GnRh (hormônio liberador de gonadotrofinas) que atua diretamente na hipófise, onde ocorre a secreção do FSH e LH. Essa atividade é importante, pois a partir da influência do hormônio folículo estimulante as células de Sertoli desenvolvem sua estrutura, aumentando assim a síntese de fatores que regulam a espermatogênese, que é diretamente influenciada pela testosterona no interior dos túbulos seminíferos (Zirkin, 1998).

Diante de estudos realizados em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 foi notado que os níveis séricos de testosterona foram diminuídos, enquanto o de FSH e LH foram aumentados, sugerindo-se que o vírus pode promover hipogonadismo (Rastrelli, et al., 2021). Essa relação se dar por dois meios, o primeiro compreende a danificação das células de Sertoli que reduzem a secreção do hormônio inibina, que atua na inibição do FSH pela adeno-hipófise para sua regulação, enquanto o segundo se refere a uma relação Testosterona/Hormônio Luteinizante/Hormônio liberador de gonadotrofina, onde em elevadas quantidades de testosterona há uma inibição da produção de LH e GnRH. (Khalili et al, 2020).

Estudos comprovaram a presença do SARS-CoV-2 no cérebro, relatando a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e infectar as células glias e os neurônios que o compõe, que expressam o receptor ECA2 (Salamanna, Maglio, Landini, & Fini, 2020). Esse mecanismo acarreta neuroinflamação no hipotálamo, conseqüentemente, impactando na regulação da temperatura corporal e interferindo diretamente na secreção dos hormônios, por causar alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, resultando em dificuldades no processo de formação dos gametas masculinos, sendo um possível preditor a infertilidade masculina (Vishvkarma & Rajender, 2020; Selvaraj et al., 2021).

A presença do SARS-CoV-2 e seus impactos nos testículos ainda se faz uma questão divergente, embora a alta expressão do receptor ECA2 nesse órgão permitir a correlação. Devido à semelhança dos vírus SARS-CoV com o SARS-CoV-2 é possível equiparar suas patogenicidades. Dessa forma, os estudos de Zhao e colaboradores (2003) indicaram a presença do SARS-CoV nas células epiteliais testiculares e células de Leydig. Além disso, outro estudo relatou a presença do vírus nas células testiculares (Ma et al., 2021).

Em contrapartida, nos estudos de Xu e colaboradores (2006) não foi possível a comprovação da infecção direta do vírus SARS-CoV nos testículos, porém foi identificado que houve uma resposta autoimune secundária, atestando que o vírus ocasionou orquite como consequência. A inflamação provocou degeneração das células germinativas, redução da quantidade de espermatozoide nos túbulos seminíferos, membrana basal espessa, congestão vascular no tecido intersticial e infiltração de leucócitos afetando as células de Leydig, conseqüentemente diminuindo a produção de testosterona, destruindo o epitélio seminífero e danificando a barreira hematotesticular, responsável por fornecer um microambiente imunoprivilegiado para a espermatogênese juntamente com a imunossupressão.

Ding e colaboradores (2004) alegaram a possibilidade de não haver infecção das células dos testículos devido ao vírus não ter sido encontrado nesse órgão. Assim como, Yang e colaboradores (2020) relataram em sua pesquisa feita com 12 pacientes falecidos com COVID-19 em idade entre 42 a 87 anos que não foi encontrado o vírus SARS-CoV-2 no interior dos testículos da maioria dos pacientes, porém foi relatado que promoveu graves efeitos sobre o sistema reprodutor masculino, como a vacuolização, rarefação citoplasmática, tumefação e descolamento das membranas basais das células de Sertoli. Houve também a diminuição da quantidade de células de Leydig e infiltrado leucocitário leve se relacionando a orquite, de modo, que os pacientes em sua maioria apresentaram presença de espermatogênese, entretanto em alguns casos estava reduzida.

Dessa forma, sugere-se que apesar do vírus provocar severos danos ao parênquima testicular, é possível que não está associado com a presença do vírus no órgão ou ainda o vírus pode ter sido eliminado durante o curso da doença, impedindo a sua identificação.

Diante do estudo realizado por Holtmann e seus colaboradores (2020) em homens afetados pelo SARS-CoV-2 o RNA viral não foi encontrando no sêmen, porém apresentaram comprometimento da qualidade do esperma, utilizando como parâmetros: concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides por ejaculado, número total de motilidade progressiva e número total de motilidade completa. Essa pesquisa contradiz o relato de Song e seus colaboradores (2020) onde utilizaram uma metodologia de tratamento com antiviral que pode ter interferido diretamente no resultado final, não encontrando a presença do vírus no sêmen dos pacientes.

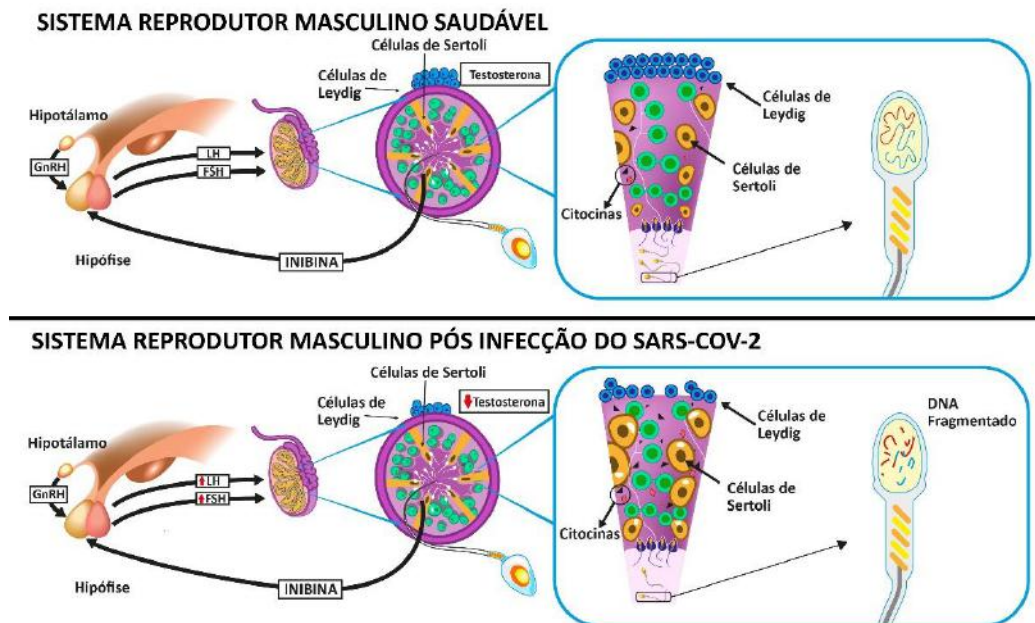
Segundo Omolayo e seus colaboradores (2021), por estudos comparativos, constou que a fragmentação da fita de DNA dos espermatozoides sofre comprometimento após infecção viral, fato esse preocupante, pois a integridade inerente do DNA tem influência direta na taxa de sucesso da fertilização e subsequente desenvolvimento embrionário. Esse mecanismo ocorre em consequência, principalmente, da presença de radicais livres que possuem efeito deletério e prejudicial nas células por um processo de estresse oxidativo (Donders et al., 2022). Vale salientar que se a taxa de fragmentação do DNA for igual ou maior que 30% há um agravamento significativo na fertilidade masculina (Sengupta & Dutta, 2020).

A alteração da temperatura corporal também demonstrou ser um causador de patologia testicular, tendo em vista que as espermatogônias se desenvolvem no interior dos testículos em temperatura adequada, inferior a 37°C. Um dos sintomas característicos do (COVID-19) é a febre elevada persistente, durante dez dias em média, em resposta a inflamação sistêmica mediada por citocinas (Gul et al., 2020). A elevação da temperatura no testículo contribui para a abundante produção de moléculas instáveis e reativas de oxigênio e nitrogênio, resultando na degeneração testicular, perda de células germinativas, conseqüente diminuição do número e da motilidade dos espermatozoides (Abdelhamid et al., 2022).

As ações promovidas em resposta a infecção viral estão relacionadas principalmente a produção exacerbada de citocinas plasmáticas pró-inflamatórias, promovendo efeitos destrutivos nos testículos (Tian & Zhou, 2021). Além disso, os homens apresentam uma resposta de células T menos branda perante a infecção em comparação às mulheres, relacionando-se a um aumento da patogenicidade viral (Takahashi, et al., 2020). Esse mecanismo acredita-se que ocorre devido a desregulação da enzima ECA2, ocasionando uma hiperinflamação dos túbulos seminíferos, induzindo alterações na espermatogênese, provocando danos testiculares como uma resposta autoimune, podendo ocasionar a ausência de espermatozoides no líquido seminal a curto prazo devido às alterações microvasculares (Mahmudpour et al., 2020).

Diante disso, afim de ilustrar de maneira mais clara, a figura 3 a seguir irá demonstrar alguns dos prováveis efeitos promovidos pela patogenicidade viral no sistema reprodutor masculino, sendo elegíveis os principais impactos demonstrados em pacientes pós infecção, comparando a um sistema reprodutor humano em estado saudável.

**Figura 3** - Efeitos provocados pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino.



Fonte: Autores.

Na Figura 3 é possível compreender como ocorre algumas desregulações no sistema reprodutor masculino em consequência a infecção viral. O hipotálamo excreta o hormônio liberador de Gonadotrofina (GnRH) que atua na hipófise induzindo a secreção de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) que agem no sistema reprodutor masculino. O mecanismo do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal possui uma atividade essencial na fertilidade masculina, pois regula os fatores da espermatogênese e espermiogênese.

Na imagem observa-se que em pacientes infectados pelo vírus, houve uma redução do nível de testosterona e elevação do LH e FSH, esse fator ocorre devido à diminuição das células de Leydig e danificação das células de Sertoli que reduzem a secreção do hormônio inibina onde atua na inibição do FSH. Outro efeito identificado foi o surgimento de vacúolos provenientes da degeneração das organelas nas células de Sertoli, assim como também sua hipertrofia e rarefação citoplasmática. As células germinativas foram reduzidas e danificadas, o que consequentemente afetou a espermatogênese, diminuindo a produção de espermatozoides. Além disso, o vírus também conseguiu promover a danificação do espermatozoide, causando fragmentação do DNA oriunda da presença de radicais livres.

Cada vez mais há pesquisas recorrentes sobre o SARS-CoV-2, porém divergentes em grande parte, demonstrando ser incerto o real mecanismo fisiopatológico no sistema reprodutor masculino, havendo possibilidade de achados futuros. Após análise de múltiplas pesquisas, estudiosos encontraram evidências sobre a presença de 11 vírus nos testículos, onde atua como reservatório anatômico por períodos prolongados. Os agentes infecciosos utilizam do ambiente imunológico privilegiado (imunossuprimido) para persistência estável de infecções, podendo causar danos futuros ao sistema reprodutor masculino (Salam & Horby, 2017). Esses dados servem como alerta, tornando necessário o incremento de investigações acerca de um possível santuário viral envolvendo o SARS-CoV-2.

#### **4. Considerações Finais**

O referido artigo reuniu as mais diversas pesquisas no intuito de dispor acerca da ação do SARS-CoV-2 nos sistemas reprodutores humanos, nos quais promovem uma resposta imunológica que induz processos inflamatórios e desregulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, tendo como consequência indireta a lesão de componentes essenciais para fertilidade masculina e feminina ou através da infecção direta nos tecidos e órgãos dos sistemas reprodutores. Por meio da comparação entre os estudos de caso, revisões de literatura e artigos científicos completos, pode-se observar que a estrutura e genoma do SARS-CoV-2 são componentes complexos e não foram totalmente explorados, sendo ainda objetos de estudos recorrentes para compreensão da interação molecular.

Em mulheres, foi comprovada uma melhor resposta da ação viral do que nos homens devido fatores endócrinos, imunológicos, genéticos e regulatórios da ECA2, pois no próprio sistema reprodutor masculino há produção de citocinas pró-inflamatórias, causando um maior agravamento da infecção. Porém, esse fato não descarta a possibilidade de danificação dos constituintes do sistema reprodutor feminino.

Os possíveis efeitos provenientes da ação viral no sistema reprodutor feminino foram a diminuição e/ou falência da reserva ovariana, lesão ovariana, desregulação do ciclo menstrual, danificação das células da granulosa e das células epiteliais do endométrio. Enquanto, no sistema reprodutor masculino, foi possível identificar que houve a danificação drástica das células de Sertoli promovendo rarefação citoplasmática, tumefação e vacuolização, além de diminuição das células de Leydig e consequente redução de testosterona, danificação do DNA dos espermatozoides, espessamento da membrana basal dos testículos, orquite, infiltrado leucocitário e depleção das células germinativas, afetando a espermatogênese, promovendo atenuação da quantidade e qualidade dos espermatozoides.

Há um crescente número de artigos que abordam a relação da infecção com fatores que influenciam diretamente na fertilidade humana, porém, nenhum deles apresentam fatos que comprovem o real mecanismo utilizado pelo vírus para

promover os impactos que venham causar a infertilidade a curto ou a longo prazo, visto que a fisiopatologia nos sistemas reprodutores ainda é inespecífica.

Deste modo, considerando a complexidade fisiopatológica do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor feminino e masculino, estudos futuros que visam abordar de maneira mais específica os efeitos diretos do vírus, como também os mecanismos de entrada, replicação, ação e consequente lesão podem proporcionar um melhor entendimento acerca dos resultados na interferência da fertilidade humana, preenchendo as lacunas sobre a referida temática.

## Referências

- Abdelhamid, M.H.M., Fella, A.A., Elmarghani, A., & Al Msellati, I.A. (2022). An Assessment of Men Semen Alterations in SARS-CoV-2: Is Fever the Principal Concern? *Reproductive Sciences*, 1–9.
- Ahmadpour, D., & Ahmadpoor, P. (2020). How the COVID-19 Overcomes the Battle? An Approach to Virus Structure. *Iran J Kidney Dis*, 14(3), 167-172.
- Bai, C., Zhong, Q., & Gao, G.F. (2021). Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci*, 65(2), 280-294.
- Bardin, L. (1977). *L'analyse de contenu*. Lisboa, Portugal: Edição 70.
- Belouzard, S., Millet, J.K., Licitra, B.N., & Whittaker, G.R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011-1033.
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 395(10226), 809-815.
- Cui, P., Chen, Z., Wang, T., Dai, J., Zhang, J., Ding, T., Jiang, J., Liu, J., Zhang, C., Shan, W., Wang, S., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol*, 223(1), 131-134.
- Ding, T., Wang, T., Zhang, J., Cui, P., Chen, Z., Zhou, S., Yuan, S., Ma, W., Zhang, M., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2021). Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*, 8, 1-11.
- Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., Wang, H., Shen, H., Qiu, L., Li, Z., Geng, J., Cai, J., Han, H., Li, X., Kang, W., Weng, D., Liang, P., & Jiang, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, 203(2), 622-630.
- 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. *Fertil Steril*, 117(2), 287-296.
- Evers, J.L. (2017). Towards prospective trial registration in Human Reproduction: step 3 of 3. *Hum Reprod*, 32(1), 1.
- Fehr, A.R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282, 1-23.
- Gagliardi, M.C., Tieri, P., Ortona, E., & Ruggieri, A. (2020). ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discov*, 6, 37.
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J.C., Turner, A.J., Raizada, M.K., Grant, M.B., & Oudit, G.Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*, 126(10), 1456-1474.
- Gul, M. H., Htun, Z. M., & Inayat, A. (2020). Role of fever and ambient temperature in COVID-19. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15 (2), 171-173.
- 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. *Front Med (Lausanne)*, 7, 1-37.
- 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.
- Holtmann, N., Edimiris, P., Andree, M., Doehmen, C., Baston-Buest, D., Adams, O., Kruessel, J.S., & Bielfeld, A.P. (2020). Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*, 114(2), 233-238.
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 19(3), 141-154.
- Jackson, C.B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 23(1), 3-20.

- Jing, Y., Run-Qian, L., Hao-Ran, W., Hao-Ran, C., Ya-Bin, L., Yang, G., & Fei, C. (2020). Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*, 26(6), 367-373.
- Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., Nakane, T., Zivanov, J., Neufeldt, C.J., Cerikan, B., Lu, J.M., Peukes, J., Xiong, X., Kräusslich, H.G., Scheres, S.H.W., Bartenschlager, R., & Briggs, J.A.G. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498-502.
- Keidar, S., Kaplan, M., & Gamliel-Lazarovich, A. (2007). ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res*, 73(3), 463-469.
- Khalili, M.A., Leisegang, K., Majzoub, A., Finelli, R., Panner Selvam, M.K., Henkel, R., Mojgan, M., & Agarwal, A. (2020). Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. *World J Mens Health*, 38(4), 506-520.
- Li, F., Lu, H., Zhang, Q., Li, X., Wang, T., Liu, Q., Yang, Q., & Qiang, L. (2021). Impact of COVID-19 on female fertility: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, 11(2), 1-21.
- Li, G., Tang, D., Song, B., Wang, C., Qunshan, S., Xu, C., Geng, H., Wu, H., He, X., & Cao, Y. (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-Sectional, Online Survey Study. *J Med Internet Res*, 22(8), 1-15. Li, K., Chen, G., Hou, H., Liao, Q., Chen, J., Bai, H., Lee, S., Wang, C., Li, H., Cheng, L., & Ai, J. (2021). Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*, 42(1), 260-267.
- Li, R., Yin, T., Fang, F., Li, Q., Chen, J., Wang, Y., Hao, Y., Wu, G., Duan, P., Wang, Y., Cheng, D., Zhou, Q., Zafar, M.I., Xiong, C., Li, H., Yang, J., & Qiao, J. (2020). Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*, 41(1), 89-95.
- Li, Y.C., Bai, W.Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 92(6), 552-555.
- Liu, C., Mu, C., Zhang, Q., Yang, X., Yan, H., & Jiao, H. (2021). Effects of Infection with SARS-CoV-2 on the Male and Female Reproductive Systems: A Review. *Medical Science Monitor*, 27, 1-7.
- Ma, X., Guan, C., Chen, R., Wang, Y., Feng, S., Wang, R., Qu, G., Zhao, S., Wang, F., Wang, X., Zhang D., Liu, L., Liao, A., & Yuan, S. (2021). Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology*, 18, 487-489.
- Mahdian, S., Shahhoseini, M., & Moini, A. (2020). COVID-19 Mediated by Basigin Can Affect Male and Female Fertility. *Int J Fertil Steril*, 14(3), 262-263.
- Mahmudpour, M., Roozbeh, J., Keshavarz, M., Farrokhi, S., & Nabipour, I. (2020). COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*, 133, 1-11.
- Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., Kawase, M., Takeda, M., & Taguchi, F. (2010). Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol*, 84(24), 12658-12664.
- Millet, J.K., & Whittaker, G.R. (2015). Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Research*, 202, 120-134.
- Millet, J.K., & Whittaker, G.R. (2017). Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*, 517, 3-8.
- Musa, S.S., Bello, U.M., Zhao, S., Abdullahi, Z.U., Lawan, M.A., & He, D. (2021). Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Viruses*, 13(9), 1-20.
- Omolaoye, T.S., Adeniji, A.A., Maya, W.D.C., & Plessis, S.S. (2021). SARS-COV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? *Reproductive Toxicology*, 99, 65-70.
- Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., Guo, L., Guo, R., Chen, T., Hu, J., Xiang, Z., Um, Z., Chen, X., Chen, J., Hu, K., Jin, Q., Wang, J., & Qian, Z. (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*, 11(1), 1-12.
- Oyola, M.G., & Handa, R.J. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*, 20(5), 476-494.
- O'hara, L., & Smith, L. B. (2015). Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 29(4), 595-605.
- Pan, F., Xiao, X., Guo, J., Song, Y., Li, H., Patel, D.P., Spivak, A.M., Alukal, J.P., Zhang, X., Xiong, C., Li, P.S., & Hotaling, J.M. (2020). No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril*, 113(6), 1135-1139.
- Plant, T.M. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*, 226(2), 41-54.
- Puca, E., & Puca, E. (2022). Premature Ovarian Failure Related to SARS-CoV-2 infection. *J Med Cases*, 13(4), 155-158.
- Qiu, L., Liu, X., Xiao, M., Xie, J., Cao, W., Liu, Z., Morse, A., Xie, Y., Li, T., & Zhu, L. (2020). SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis*, 71(15), 813-817.

- Racilan, A.M., Assis, W.A., Casalechi, M., Spagnolo-Souza, A., Pascoal-Xavier, M.A., Simões-E-Silva, A.C., Del Puerto, H.L., & Reis F.M. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 cellular receptor, is widely expressed in human myometrium and uterine leiomyoma. *J Endometr Pelvic Pain Disord*, 13(1), 20-24.
- Rahimi, A., Mirzazadeh, A., & Tavakolpour, S. (2021). Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics*, 113, 1221-1232.
- Rajak, P., Roy, S., Dutta, M., Podder, S., Sarkar, S., Ganguly, A., Mandi, M., & Khatun, S. (2021). Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reprod Biol*, 21(4), 1-13.
- Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A., & Singh, S.K. (2020). SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res*, 21, 1-15.
- Rastrelli, G., Di Stasi, V., Inglese, F., Beccaria, M., Garuti, M., Di Costanzo, D., Spreafico, F., Greco, G.F., Cervi, G., Pecoriello, A., Magini, A., Todisco, T., Cipriani, S., Maseroli, E., Corona, G., Salonia, A., Lenzi, A., Maggi, M., De Donno, G., Vignozzi, L. (2021). Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*, 9, 88–98.
- Reis, F.M., Bouissou, D.R., Pereira, V.M., Camargos, A.F., dos Reis, A.M., & Santos, R.A. (2011). Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*, 95(1),176-181.
- Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M.P., & Fini, M. (2020). Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine*, 7, 1-24.
- Salam, A.P., & Horby, P.W. (2017). The Breadth of Viruses in Human Semen. *Emerg Infect Dis*, 23(11), 1922-1924.
- Selvaraj, K., Ravichandran, S., Krishnan, S., Radhakrishnan R. K., Manickman N. & Kandasamy M. (2021). Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: Possibility of the Incidence of Male Infertility and HPG Axis Abnormalities. *Reproductive Sciences*, 28, 2735-2742.
- Sengupta, P., & Dutta, S. (2020). Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 25(5), 405-406.
- Song, C., Wang, Y., Li, W., Hu, B., Chen, G., Xia, P., Wang, W., Li, C., Diao, F., Hu, Z., Yang, X., Yao, B., & Liu, Y. (2020). Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol Reprod*, 103(1), 4-6.
- Souza, M.T., Silva, M.D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1 Pt 1), 102-106.
- Takahashi, T., Ellingson, M.K, Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J.E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E.Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A.L., Vogels, C.B.F., Earnest, R., Lapidus, S., Ott, I.M., Moore, A.J., Team, Y.I.R., Shaw, A., Fournier, J.B., Odio, C.D., Farhadian, S., Cruz, C.D., Grubaugh, N.D., Schulz, W.L., Ring, A.M., Ko, A.I., Omer, S.B., & Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588, 315-320.
- Tian, Y., & Zhou, L. (2021). Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction*, 161(2), 37-44.
- Troyano-Hernández, P., Reinoso, R., & Holguín, Á. (2021). Evolution of SARS-CoV-2 Envelope, Membrane, Nucleocapsid, and Spike Structural Proteins from the Beginning of the Pandemic to September 2020: A Global and Regional Approach by Epidemiological Week. *Viruses*, 13(2), 243.
- Tukiainen, T., Villani, A.C., Yen, A., Rivas, M.A., Marshall, J.L., Satija, R., Aguirre, M., Gauthier, L., Fleharty, M., Kirby, A., Cummings, B.B., Castel, S.E., Karczewski, K.J., Aguet, F., Byrnes, A., GTEx Consortium, Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC)—Analysis Working Group, Statistical Methods groups—Analysis Working Group, Enhancing GTEx (eGTEx) groups, NIH Common Fund, NIH/NCI, NIH/NHGRI, NIH/NIMH, NIH/NIDA, Biospecimen Collection Source Site—NDRI, Biospecimen Collection Source Site—RPCI, Biospecimen Core Resource—VARI, Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank, Leidos Biomedical—Project Management, ELSI Study, Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI, Genome Browser Data Integration & Visualization—UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz, Lappalainen, T., Regev, A., Ardlie, K.G., Hacohen, N., & MacArthur, D.G. (2017). Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*, 550(7675), 244-248.
- Turato, E.R. (2005). Métodos qualitativos e quantitativos na área da saúde: definições, diferenças e seus objetos de pesquisa. *Rev. Saúde Pública*, 39 (3), 507-514.
- Ulrich, H., & Pillat, M.M. (2020). CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep*, 16(3), 434-440.
- Vaz-Silva, J., Carneiro, M.M., Ferreira, M.C., Pinheiro, S.V., Silva, D.A., Silva-Filho, A.L., Witz, C.A., Reis, A.M., Santos, R.A., & Reis, F.M. (2009) The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci*, 16(3), 247-256.
- Vishvkarma, R., & Rajender S. (2020). Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia*, 52(9), 1-8.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*, 19(3), 155-170.



- Wang, K., Chen, W., Zhang, Z., Deng, Y., Lian, J.Q., Du, P., Wei, D., Zhang, Y., Sun, X.X., Gong, L., Yang, X., He, L., Zhang, L., Yang, Z., Geng, J.J., Chen, R., Zhang, H., Wang, B., Zhu, Y.M., Nan, G., Jiang, J.L., Li, L., Wu, J., Lin, P., Huang, W., Xie, L., Zheng, Z.H., Zhang, K., Miao, J.L., Cui, H.Y., Huang, M., Zhang, J., Fu, L., Yang, X.M., Zhao, Z., Sun, S., Gu, H., Wang, Z., Wang, C.F., Lu, Y., Liu, Y.Y., Wang, Q.Y., Bian, H., Zhu, P., & Chen, Z.N. (2020). CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*, 5(1), 1-10.
- Wang, M.Y., Zhao, R., Gao, L.J., Gao, X.F., Wang, D.P., & Cao, J.M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 1-17.
- Wang, N., Qin, L., Ma, L., & Yan, H. (2021). Effect of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) on reproductive system. *Stem Cell Res*, 52, 1-10.
- Wang, Y., Pringle, K.G., Sykes, S.D., Marques, F.Z., Morris, B.J., Zakar, T., & Lumbers, E.R. (2012). Fetal sex affects expression of renin-angiotensin system components in term human decidua. *Endocrinology*, 153(1), 462-468.
- 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),1-9.
- Weiss, S.R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Ver*, 69(4), 635-664.
- Wilkins, J., & Al-Inizi, S. (2021). Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. *Int J Gynaecol Obstet*, 154(1), 179-180.
- Xia, X. (2021). Domains and Functions of Spike Protein in Sars-Cov-2 in the Context of Vaccine Design. *Viruses*, 13(1), 109.
- Xu, J., Qi, L., Chi, X., Yang, J., Wei, X., Gong, E., Peh, S., & Gu, J. (2006). Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*, 74(2), 410-416.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448.
- 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. *Eur Urol Focus*, 6(5), 1124-1129.
- Younis, J.S., Abassi, Z., & Skorecki, K. (2020) Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 318(6), 878-880.
- Zangeneh, F.Z. (2022). Interaction of SARS-CoV-2 With RAS / ACE2 in the Female Reproductive System. *Journal of Family and Reproductive Health*, 16(1), 1-8.
- Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A.S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 46(4), 586-590.
- Zhao, J.M., Zhou, G.D., Sun, Y.L., Wang, S.S., Yang, J.F., Meng, E.H., Pan, D., Li, W.S., Zhou, X.S., Wang, Y.D., Lu, J.Y., Li, N., Wang, D.W., Zhou, B.C., & Zhang, T.H. (2003). [Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 17(3), 217-221.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., & Shi, Z.L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798), 270-273.
- Zirkin, Barry R. (1998). Spermatogenesis: its regulation by testosterone and FSH. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 9 (4), 417-421.