REPRODUÇÃO ASSISTIDA: INFERTILIDADE MASCULINA PÓS COVID-19

ASSISTED REPRODUCTION: MALE INFERTILITY POST COVID-19

ANNA CLAUDIA ALECRIM DOS SANTOS, ACADÊMICA DO CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA NA UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI (UAM), ANNACLAUDIANANA@OUTLOOK.COM; ORCID: HTTPS://ORCID.[1].

REBECA DOS SANTOS ANASTACIO, ACADÊMICA DO CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA NA UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI (UAM), REBECA110401@HOTMAIL.COM; ORCID: HTTPS://ORCID.[1].

VERÔNICA CARLSON DA SILVA, ACADÊMICA DO CURSO DE BACHAREL EM BIOMEDICINA NA UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI (UAM), VERONICACARLSON@OUTLOOK.COM; ORCID: HTTPS://ORCID.[1].

FLÁVIA MARCORIN DE OLIVEIRA, DOUTORA EM CIÊNCIAS, BIÓLOGA; DOCENTE DA UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI; E-MAIL: FLAVIA.MARCORIN@ANIMAEDUCACAO.COM.BR; ORCID: 0000-0002-7534-4655

RESUMO

A pandemia da COVID-19, com início em 2019, causada pelo vírus SARS-CoV-2, acarretou diversos problemas à saúde da população, como problemas respiratórios, cardíacos, entre outros. Estudos recentes vêm mostrando a dificuldade em engravidar entre casais em idade fértil, onde o homem foi infectado pelo vírus SARS-CoV-2, aumentando a procura por tratamentos ou, em alguns casos, reprodução assistida. Diante do atual cenário pós-pandemia e a relevância em associar a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 com infertilidade masculina, o objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento de dados entre os anos de 2020 e 2023 de casos associando infertilidade masculina e infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e dados sobre o impacto do vírus na saúde reprodutiva dos homens. Foi adotado uma abordagem de revisão integrativa, em bases de dados: SciELO, Lilacs, PubMed, Wiley Online Library, entre outras, na busca de artigos nos idiomas português, espanhol, inglês e italiano, utilizando os descritores. Os critérios de inclusão foram, a acessibilidade integral do artigo, relevância nacional e internacional, e a avaliação do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-AB) nos Ciclos I e II. Foram selecionados 30 artigos e a análise revelou uma associação entre a infecção pelo vírus e a infertilidade masculina, destacando a presença constante da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no sistema reprodutor masculino. Esses resultados oferecem uma base sólida para orientar profissionais de saúde e pesquisadores, visando abordagens mais esclarecidas e eficazes no campo da reprodução assistida diante dos desafios impostos pela pandemia de COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade masculina, SARS-CoV-2 e COVID-19

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, which began in 2019, caused by the SARS-CoV-2 virus, caused several health problems for the population, such as respiratory and heart problems, among others. Recent studies have shown the difficulty in getting pregnant among couples of childbearing age, where the man has been infected by the SARS-CoV-2 virus, increasing the demand for treatments or, in some cases, assisted reproduction. Given the current post-pandemic scenario and the relevance of associating infection by the SARS-CoV-2 virus with male infertility, the objective of the present work was to conduct a data collection between the years 2020 and 2023 of cases associating male infertility and infection by the SARS-CoV-2 virus and data on the impact of the virus on men's reproductive health. An integrative

review approach was adopted, in databases: SciELO, Lilacs, PubMed, Wiley Online Library, among others, in the search for articles in Portuguese, Spanish, English and Italian, using the descriptors. The inclusion criteria were the full accessibility of the article, national and international relevance, and the evaluation of the National Program for Improving Access and Quality of Primary Care (PMAQ-AB) in Cycles I and II. 30 articles were selected and the analysis revealed an association between virus infection and male infertility, highlighting the constant presence of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the male reproductive system. These results offer a solid basis to guide health professionals and researchers, aiming for more informed and effective approaches in the field of assisted reproduction in the face of the challenges posed by the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Male infertility, SARS-CoV-2 and COVID-19.

INTRODUÇÃO

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), a problemática da infertilidade afeta aproximadamente de 10% a 30% dos casais na população em geral (Lanius et al., 2008). Essa constatação se revela após repetidas tentativas de concepção ao longo de um ano, sem sucesso, mesmo com a abstenção do uso de preservativos ou métodos contraceptivos. A incapacidade de alcançar a reprodução ocorre devido a diversas razões, incluindo fatores naturais, exposição à radiação, tabagismo e o uso de anabolizantes. Adicionalmente às causas previamente mencionadas, relatos recentes têm estabelecido uma associação entre o vírus SARS-CoV-2 e a fertilidade masculina (Hallak et al., 2020).

O coronavírus (SARS-CoV-2), um agente infeccioso inicialmente identificado em 1965, desencadeou recentemente a pandemia da COVID-19. Este vírus demonstra a capacidade de induzir condições patológicas nas esferas respiratória, cardíaca e neurológica, exercendo influência sobre o sistema reprodutor tanto feminino quanto masculino (Hallak et al., 2020).

Para investigar os efeitos do SARS-CoV-2, uma pesquisa foi conduzida com 26 homens que foram diagnosticados com COVID-19. Os resultados revelaram alterações nos parâmetros de fertilidade e nos níveis hormonais desses indivíduos. O estudo destacou uma redução na motilidade dos espermatozoides e na capacidade de fertilização dos óvulos quase um ano após a infecção pelo SARS-CoV-2 (Teixeira TA, et al., 2021). A enzima receptora do vírus, a angiotensina 2 (ACE2), estava presente na membrana de diversas células do corpo humano. Expressa em grande quantidade pelo testículo e trato urogenital, a infecção pelo agente patogênico poderia afetar negativamente o sistema reprodutor masculino (Angolli et al., 2021). A associação entre a infertilidade masculina e a COVID-19 foi recentemente identificada, e diante desse contexto, há grande relevância em estudos relativos aos impactos do coronavírus no sistema reprodutor masculino, visando investigar a

fisiopatologia associada à infertilidade masculina após infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

Objetivo:

O objetivo do presente trabalho foi compreender as alterações específicas induzidas pelo vírus no sistema reprodutor masculino, destacando potenciais efeitos adversos na espermatogênese, função hormonal e na integridade dos órgãos reprodutivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Revisão Integrativa

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa (RI) com o propósito de reunir dados provenientes da produção científica, a fim de sistematizar e apresentar uma síntese de conhecimentos sobre "A Infertilidade Masculina após infecção do SARS-CoV-2". Além disso, a revisão possibilita apontar novas direções para a prática profissional de reprodução assistida no Brasil.

A pergunta de pesquisa foi formulada com base na estratégia PICO, conforme apresentado na Tabela 1 e a revisão dos trabalhos disponíveis na literatura seguiu seis etapas metodológicas:

1) Inicialmente, procedeu-se à identificação do tema e à seleção da questão de pesquisa, focando na "Infertilidade masculina pós-Covid-19";

2) Em seguida, estabeleceram-se critérios claros de inclusão e exclusão dos estudos, com a delimitação de que apenas artigos alinhados com o escopo da pesquisa seriam considerados, evitando redundância na base de dados;

3) A seleção dos estudos foi meticulosamente realizada em conformidade com o tema dos artigos previamente publicados;

4) Os estudos selecionados foram categorizados de maneira sistemática, facilitando a organização e compreensão dos dados;

5) Posteriormente, realizou-se uma análise profunda e interpretação criteriosa dos resultados obtidos, buscando extrair insights significativos;
Finalmente, a revisão culminou na apresentação estruturada da síntese do conhecimento adquirido ao longo do processo, fornecendo uma visão abrangente do estado atual do entendimento sobre a infertilidade masculina após a Covid-19.

Tabela 1. Cada elemento que compõe a palavra "PICO" representa uma etapa distinta da metodologia.

P	Paciente	Homens em idade fértil
I	Intervenção	Fisiopatologia
C	Controle	Controles saudáveis X Controle infectados pelo Sars-CoV-2
O	Desfecho	Busca pela relação entre o Sars-CoV-2 e a infertilidade masculina

Utilizou-se como período de ano para a pesquisa, os artigos publicados entre 2020 e 2023. Os termos usados para busca foram COVID-19 e Infertility, escolhidos por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) para verificar título, resumo e/ou assunto.

As bases de dados para a pesquisa foram SciELO, Lilacs, PubMed, Wiley online Library, Revista Científica Núcleo do Conhecimento, Blucher Medical Proceedings, Revista Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento e Sociedade de Reprodução e Fertilidade nos idiomas português, espanhol, inglês e italiano. A busca dos artigos ocorreu no período de março a maio de 2023, com base nas seguintes etapas:

- Formação de duplas para definição da base de dados;
- Acesso de cada pesquisador à base de dados; pareamento em dupla dos artigos encontrados para seleção e, em caso de discordância, a decisão foi de outro pesquisador do estudo;
- E consolidação em grupo, reunindo todos os pesquisadores para definição dos artigos escolhidos.

Os artigos foram selecionados após uma análise dos resumos. Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: acessibilidade para leitura na íntegra, estudo contendo dados relevantes no âmbito nacional e internacional, publicação realizada no período estabelecido (entre 2020 e 2023), e artigos que apresentaram avaliação do PMAQ-AB nos Ciclos I e II.

Em relação aos artigos que trouxeram avaliação tanto da equipe quanto dos usuários, foram considerados apenas os dados destes últimos. Foram excluídos artigos de revisão reflexiva, dados de âmbito local (municipal/estadual) repetidos e aqueles que estavam fora do escopo da pergunta de pesquisa.

Essa abordagem rigorosa assegura a relevância e a consistência dos estudos incorporados à revisão integrativa.

Análise de dados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os critérios de inclusão e exclusão, juntamente com os artigos selecionados, estão detalhadamente descritos na Figura 1 e na Tabela 2, respectivamente. Na tabela 02 estão descritos os artigos incluídos no estudo de acordo com o tema proposto. Os dados foram organizados em objetivos, principais resultados e conclusões.

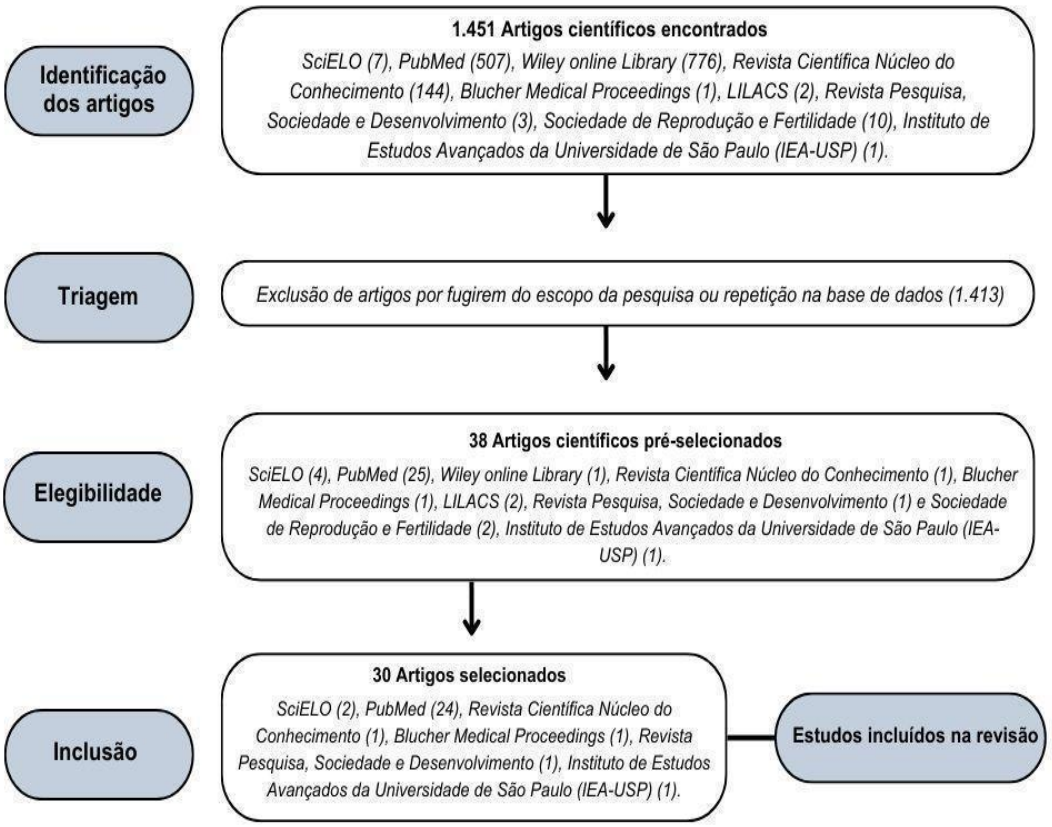

Figura 1.Descrição dos processos para seleção dos estudos que foram incluídos na revisão. Em primeiro lugar, foram identificados variados artigos referentes ao assunto, houve a exclusão daqueles que fugiam do escopo da pesquisa ou duplicados, totalizando a seleção de 30 artigos.

Tabela 2. Distribuição dos artigos incluídos na revisão segundo autor/ano, objetivos, principais resultados e conclusões.

AUTOR/ANO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Delamuta *et al*. (2021)	Resumir dados relacionados aos efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2 na reprodução humana. O artigo aborda tanto o trato reprodutivo masculino quanto o feminino e discute os níveis de receptores e proteínas expressos nessas regiões, necessários para a entrada do vírus nas células.	A fertilidade masculina pode ser temporariamente reduzida devido a respostas inflamatórias após a infecção. O endométrio é altamente suscetível à entrada do SARS-CoV-2. Mudanças no ciclo menstrual foram relatadas em mulheres com infecção grave, mas geralmente são reversíveis. A pandemia causou um grande impacto psicológico em casais que estão passando por tratamentos de reprodução assistida, com mudanças no estilo de vida que podem afetar o sucesso do tratamento.	Ambos os tratos reprodutivos masculino e feminino possuem altos níveis de receptores e proteínas necessários para a entrada do vírus nas células. Embora não haja evidências de que os gametas sejam afetados pela infecção, a fertilidade masculina pode ser temporariamente reduzida devido a respostas inflamatórias após a infecção.
Malki et al. (2022)	Destacar o efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina, incluindo o sistema reprodutivo e seu funcionamento.	Indicam que o receptor ECA-2, necessário para a entrada do SARS-CoV-2 nas células-alvo, está abundantemente expresso nos testículos, incluindo células espermáticas, células de Leydig e células de Sertoli. O artigo destaca a necessidade de investigar o efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina, incluindo o sistema reprodutivo, o funcionamento dos gametas e a função gonadal masculina.	Ainda não há evidências clínicas disponíveis sobre o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina. Embora o vírus seja principalmente conhecido por infectar o sistema respiratório, existe a possibilidade de que possa causar danos a outros sistemas. Portanto, é crucial realizar mais pesquisas para compreender o efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina, incluindo o sistema reprodutivo, a função dos gametas e a função gonadal masculina. Além disso, também é importante considerar o

			possível impacto da resposta imunológica e inflamatória, dos tratamentos medicamentosos e do estresse psicológico relacionado ao pânico durante a pandemia de COVID-19.
Blumenfeld et al. (2020)	Discutir a possível transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2 da mãe para o feto durante a gravidez e examinar a expressão dos receptores do vírus em tecidos reprodutivos.	Não houve aumento do risco de complicações ou doença grave em mulheres grávidas infectadas pelo COVID-19 em comparação com mulheres não grávidas com idade semelhante e infecção pelo vírus influenza. Testes realizados em recém-nascidos de mães com COVID-19 não detectaram a presença do SARS-CoV-2 nas amostras de sangue do cordão umbilical, soro ou swabs de garganta. No entanto, anticorpos específicos para o vírus foram encontrados no sangue umbilical de alguns recém-nascidos. Estudos sugerem a possibilidade de infecção viral transplacentária, ou seja, a transmissão do vírus da mãe para o feto durante a gestação.	Os estudos mostraram que mulheres grávidas infectadas com COVID-19 não apresentaram maior risco de complicações ou doença grave em comparação com mulheres não grávidas. Testes realizados em recém-nascidos de mães com COVID-19 mostraram resultados negativos para o vírus, embora tenham sido detectados anticorpos específicos para o vírus no sangue umbilical. A pesquisa também investigou a expressão de proteínas receptoras do vírus em tecidos reprodutivos. Embora a presença de ECA-2 e TMPRSS2 (proteínas receptoras) tenham sido detectadas em uma subpopulação de oócitos em tecido ovariano de primatas não humanos, essas proteínas não foram encontradas em espermatozoides ou outras células testiculares. Isso sugere que a infecção pelo SARS-CoV-2 provavelmente não afeta a função reprodutiva masculina e feminina a longo prazo.

Bahaduret al. (2020)	Discutir os dilemas dos diagnósticos e a infertilidade masculina.	Ainda não se sabe se o SARS-CoV-2 pode estar presente nos testículos e/ou no sêmen, porém é essencial entender as limitações dos testes de anticorpos e PCR em tempo real na interpretação dos dados do SARS-CoV-2 em relação às análises de sêmen e tecido testicular sem os devidos controles apropriados. Este artigo analisa criticamente as evidências até o momento sobre isso e as possíveis implicações.	Não há comprovação de que o SARS-CoV-2 seja eliminado no sêmen ou esteja presente nos testículos, e há uma falta de evidências de boa qualidade. Portanto, não é possível chegar a conclusões definitivas sobre a transmissão sexual do SARS-CoV-2, mas faz sentido utilizar proteção de barreira para minimizar doenças sexualmente transmissíveis em geral. O grau de incerteza na detecção do SARS-CoV-2 parece ter escapado da análise pública, enquanto a divulgação pela mídia de relatórios principalmente não revisados por pares é inaceitável. São necessários estudos adicionais em todos os níveis para ajudar a melhorar a qualidade das evidências a fim de compreender os efeitos do SARS-CoV-2 na fertilidade masculina e na saúde dos testículos.

Vishykarma et al. (2020)	Analisar o impacto da infecção por SARS-CoV-2 na fertilidade masculina.	O SARS-CoV-1 teve um impacto adverso significativo na arquitetura testicular, o que sugere uma alta possibilidade do impacto do SARS-CoV-2 também. De dois estudos em amostras de sêmen de pacientes afetados pela COVID-19, um relatou a presença do SARS-CoV-2 nas amostras de sêmen, enquanto o outro negou, gerando conflito sobre sua presença nas amostras de sêmen e a possibilidade de transmissão sexual. Os dados de sequenciamento do transcriptoma obtidos na busca da literatura revelaram a expressão de ECA2 nas células germinativas, de Sertoli e de Leydig. A presença de ECA2 em quase todas as células testiculares e o relato de um impacto significativo do coronavírus SARS anterior nos testículos sugerem que o SARS-CoV-2 tem grande probabilidade de afetar o tecido testicular, os parâmetros do sêmen e a fertilidade masculina.	É plausível que o SARS-CoV-2 possa afetar vários órgãos reprodutivos, levantando a possibilidade de seu efeito na fertilidade. Entre a população masculina adulta, a infecção viral pode causar danos significativos ao tecido testicular, especialmente às células de Sertoli, o que pode prejudicar a espermatogênese. De dois estudos em amostras de sêmen, um relatou a presença do vírus e outro negou, levantando dúvidas sobre sua presença real no sêmen. Como o impacto dessa doença viral é duradouro e a espermatogênese leva de 70 a 75 dias para ser concluída, os pacientes recuperados do SARS-CoV-2 são sujeitos ideais para estudar seu impacto na espermatogênese e na fertilidade.

Stracci et al. (2021)	Investigar a relação entre a COVID-19 e a infertilidade masculina.	Ocorreram alterações no sistema reprodutor masculino relacionadas à infecção, tais como desconforto testicular e escrotal, comprometimento seminal, incluindo modificações morfológicas do espermatozoide, redução na concentração, contagem e motilidade dos espermatozoides, além de diminuição nos níveis séricos de testosterona, hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante. No entanto, não foram detectadas amostras de SARS-CoV-2 no sêmen dos pacientes estudados. Essas alterações no sêmen foram associadas a altos níveis de ECA2, interleucinas e outras citocinas nas células testiculares, que possuem uma expressão maior desses fatores em comparação com as células pulmonares. Além disso, observou-se que homens inférteis apresentavam uma taxa mais elevada de ECA2, o que indica possíveis impactos reprodutivos do vírus por meio da ativação anormal da via ECA2. Portanto, sugere-se um impacto na fertilidade masculina, mas devido à atualidade do tema, são necessários estudos adicionais para conclusões mais definitivas.	Conclui-se que o testículo é um alvo importante da infecção por SARS-CoV-2, devido à sua alta expressão de ECA2 e de genes relacionados ao vírus. Desta forma, algumas alterações reprodutivas masculinas foram observadas, como diminuições séricas dos hormônios T, FSH e LH e comprometimento da qualidade seminal devido à redução da concentração, mobilidade e contagem de espermatozoides. Este estudo sugere um impacto da doença na fertilidade masculina, todavia, devido à atualidade do tema, ainda há resultados inconclusivos. São necessários estudos prospectivos concluídos com amostras maiores.

Batihaet al. (2020)	Analisar os potenciais efeitos SARS-CoV-2 na fertilidade masculina.	O estudo destaca os fatores de risco possíveis da infecção por COVID-19 na fertilidade, como a presença abundante da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) nos testículos, a redução nas proporções importantes de hormônios sexuais e a febre associada à COVID-19. A infertilidade é dada como uma doença de saúde, e fornece diretrizes para as clínicas de reprodução assistida lidarem com a pandemia e minimizarem o risco de transmissão viral.	No que diz respeito à gravidez e à saúde materna, relatos sugerem que não há uma ligação direta entre COVID-19 e morte materna. Os recém-nascidos de mães com COVID-19 não parecem apresentar maior risco de consequências adversas para a saúde em comparação com aqueles nascidos de mães não afetadas pelo vírus, e a possibilidade de transmissão vertical viral ainda não foi confirmada. A diferença de gênero na incidência, comorbidade e taxas de mortalidade da COVID-19, com os homens em maior risco, requer ações rápidas para entender as diferenças biológicas e comportamentais. Infecções virais representam desafios para a saúde reprodutiva e podem ser consideradas como fatores de risco para a infertilidade masculina. Alguns vírus, como o HIV, MuV e SARS-CoV, estão associados à orquite, resultando em infertilidade masculina, e seria interessante investigar se o SARS-CoV-2 pode causar o mesmo problema. Considerando que muitos homens em idade reprodutiva são afetados pela COVID-19 e levando em conta a alta expressão do receptor ECA-2 nos testículos, além da associação da COVID-19 com febre, sugere-se um projeto de pesquisa andrológica multidimensional e translacional.

Huang et al. (2021)	Destacar uma possível causa da redução da fertilidade masculina.	A fertilidade masculina pode ser prejudicada pelo SARS-CoV devido aos efeitos citopáticos diretos decorrentes da replicação viral e disseminação do vírus nos testículos; e danos indiretos à fertilidade masculina decorrentes de imunopatologia.	A fertilidade masculina pode ser altamente vulnerável à infecção por SARS-CoV-2. A infecção por esse novo vírus não apenas ameaça seriamente a saúde geral de um indivíduo, mas também pode levar à infertilidade masculina. Perspectivas obtidas por meio de pesquisas multiorgânicas durante a recente epidemia levantam a possibilidade de que danos no trato reprodutivo masculino possam ser um resultado subestimado da infecção por SARS-CoV-2.

Shcherbitskaia et al. (2022)	Investigar os marcadores de estresse oxidativo e fragmentação do DNA espermático em homens recuperados da COVID-19.	O SARS-CoV-2 afeta negativamente as características do sêmen, prejudica vários processos bioquímicos no fluido seminal e nas células espermatogênicas, levando a uma diminuição da fertilidade masculina. Os parâmetros padrão do sêmen, o estado do sistema pró e antioxidante, bem como o nível de fragmentação do DNA espermático, foram avaliados em 17 amostras de sêmen de homens cinco meses após a infecção pelo coronavírus e em 22 pacientes controle pareados por idade. A taxa de fragmentação do DNA se correlacionou negativamente com o período após a recuperação do coronavírus, assim como a atividade da superóxido dismutase no fluido seminal e o nível de ácido úrico. A COVID-19 nem sempre está associada ao aumento da fragmentação do DNA, assim, as mudanças mais significativas foram observadas nas amostras de homens após a COVID-19 e com resultados anormais de TUNEL. Os dados obtidos indicam que o aumento da fragmentação do DNA e a diminuição da qualidade do sêmen em homens podem ser o resultado de um desequilíbrio nos componentes pró e antioxidantes do sêmen após a COVID-19.	O presente estudo demonstra que a taxa de fragmentação do DNA espermático está negativamente correlacionada com o tempo de recuperação após a infecção pelo coronavírus. No entanto, apesar da correlação detectada, a análise dos principais componentes revelou que a fragmentação do DNA e a COVID-19 são influenciadas por dois fatores independentes, dividindo os pacientes incluídos em quatro grupos distintos. As mudanças mais significativas foram observadas no grupo de homens após a COVID-19 e com uma taxa anormal de TUNEL (níveis reduzidos de TAC, Zn e NT no plasma seminal, bem como um aumento no dano oxidativo do DNA). Em pacientes após a COVID-19, o TAC no plasma seminal aumentou ao longo do tempo após a reabilitação. No entanto, esse marcador reflete o estado antioxidante geral e não fornece uma ideia das mudanças em seus componentes individuais. Ao mesmo tempo, o NT no plasma seminal, que se correlaciona de forma confiável com os marcadores investigados, pode ser considerado provavelmente um dos indicadores do estado funcional dos espermatozoides. Também vale a pena prestar atenção ao fato de que o nível de 8-OHdG não se correlacionou com o valor do TUNEL, indicando provavelmente que a presença de

			8-OHdG, como um marcador de estresse oxidativo, refletia escassamente a presença de fragmentação do DNA e vice-versa.

Conradoet al. (2021)	Descrever a prevalência de sintomas de ansiedade, depressão e estresse em pacientes acompanhados em um ambulatório de infertilidade durante a pandemia da COVID-19.	Um total de 38 participantes foram avaliados no estudo. Foi identificado um possível caso de ansiedade em 44,73% dos participantes (n = 17) e um possível caso de depressão em 26,32% (n = 10). A média da pontuação para o estresse global foi de 143,68 (DP=20,56). Observou-se que 51,3% da amostra apresentou níveis moderadamente alto a alto de estresse no domínio "relacionamentos sociais", 53,9% no domínio "vida sem filhos", 48,7% no domínio "relacionamento conjugal" e 43,6% no domínio "maternidade e paternidade". Os resultados indicaram uma alta prevalência de morbidade psiquiátrica entre os pacientes acompanhados para infertilidade durante a pandemia e o isolamento social. Os níveis mais altos de ansiedade e estresse foram observados nas áreas de relacionamentos sociais e afetivos.	A relação dos transtornos mentais durante a pandemia, teve um grande impacto na sociedade, principalmente em pessoas que estavam em tratamento para infertilidade e demonstraram ter sintomas de ansiedade e depressão durante a COVID-19. Segundo estudos houve uma taxa prevalente de sintomas ansiosos nos pacientes que foram avaliados, numa amostra de 39 pacientes 46,2% (n=18) apresentaram possíveis sintomas de ansiedade e 28,2% (n=11) possíveis casos de depressão.
Silva (2020)	Abordar os problemas acometidos pela COVID-19 na reprodução assistida, mecanismos de infecção do vírus, ação da ECA e a mudança dos protocolos da RA.	O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, utiliza receptores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) presentes nas células da mucosa para infectar o hospedeiro. O Sistema Renina Angiotensina, regulado por esse complexo, desempenha funções de homeostase hidroeletrolítica em todo o corpo, incluindo as células do sistema reprodutivo masculino e feminino. A ligação do vírus aos receptores de ECA2	Em pacientes que se contagiaram com o SARS-CoV-2 pesquisas evidenciaram que tanto homens, quanto mulheres desenvolveram infertilidade após o contágio. Através de uma ligação da proteína viral Spike no receptor de ECA 2 da célula humana que acontece o mecanismo de infecção do vírus, o que acaba estimulando a infertilidade. Nas mulheres o desenvolvimento ovariano e folicular é prejudicado,

		nesses sistemas pode causar uma série de problemas reprodutivos.	causando danos nas tubas uterinas e na placenta, atrapalhando a gestação.

Nas limitações dispomos com inúmeros artigos sobre a pesquisa em língua inglesa e espanhola e com isto, foi necessário um maior tempo para traduzi-las, além da escassez de estudos concluídos sobre o tema abordado. Os aspectos positivos são representados pela ampla demanda de estudos referente ao tema, possibilitando maiores resultados. Ao contrário de alguns artigos selecionados que são baseados em pesquisas randomizadas, este artigo buscou selecionar pesquisas que evidenciaram as fisiopatologias no sistema reprodutor masculino.

Para a elaboração deste estudo, como mencionado anteriormente, foram utilizados como base 30 artigos que atenderam aos nossos critérios iniciais. Em uma investigação preliminar, Delamuta e colaboradores (2021) salientam que a fertilidade masculina pode ser temporariamente reduzida devido a respostas inflamatórias após a infecção. Em contrapartida, Malki e colaboradores (2022) examinaram o receptor ECA-2, essencial para a entrada do SARS-CoV-2 nas células-alvo, e concluíram que este é abundantemente expresso nos testículos, incluindo células espermáticas, células de Leydig e células de Sertoli (MALKI et al., 2022).

Conforme destacado por Stracci (2021), a angiotensina 2 (ECA2) está expressa em vários órgãos, incluindo o testículo. As alterações observadas envolveram comprometimento seminal, como modificações morfológicas nos espermatozoides, desconforto testicular e escrotal, variações na concentração, na contagem e na motilidade dos espermatozóides, bem como diferentes níveis séricos de testosterona (T). Essas alterações seminais estavam correlacionadas aos elevados níveis dessa enzima nos pacientes, principalmente entre os homens inférteis. Como mencionado no texto, a Tabela 3 descreve os resultados de uma pesquisa realizada no Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo, onde foram analisados os espermogramas de diversos pacientes (saudáveis e infectados).

Tabela 3. Principais alterações apontadas na qualidade do sêmen, sêmen comparando homens saudáveis e homens que foram infectados pelo vírus em idade fértil.

Motilidade espermática (%)		Nível de testosterona(ng/dL)	
HOMENS SAUDÁVEIS	**HOMENS INFECTADOS**	**HOMENS SAUDÁVEIS**	**HOMENS INFECTADOS**
Acima de 50%	8% a 12%	300 a 500 ng/dL	70 a 80 ng/dL

Fonte: Instituto de Estudos Avançados da Universidade de São Paulo - REZENDE (2021)

O conhecimento existente aponta que o SARS-CoV-2 entra na célula por meio do receptor ECA2. No estudo conduzido por Vishvkarma (2020) e colaboradores, a expressão testicular dessa enzima foi minuciosamente analisada. A partir dos dados obtidos em suas pesquisas e da análise de sequenciamentos de transcriptomas, foi constatado que o vírus possui uma significativa probabilidade de impactar a fertilidade das pessoas que foram infectadas.

Em dois estudos específicos, as amostras de sêmen dos pacientes foram examinadas, identificando a presença do vírus em uma dessas análises. Essa descoberta sugere a possibilidade de transmissão do vírus por meio de atividade sexual. Os pesquisadores, então, conduziram testes adicionais utilizando o sequenciamento de transcriptomas em ratos, nos quais também identificaram a presença do vírus em células germinativas testiculares. Esses achados ressaltam a relevância de investigar os potenciais impactos do SARS-CoV-2 na fertilidade, incluindo a transmissão possível por vias sexuais.

Conforme os estudos de Blumenfeld e colaboradores (2020), pesquisadores se engajaram em uma iniciativa global para investigar a fisiopatologia do SARS-CoV-2. Esse estudo visa gerar e fornecer orientações abrangentes sobre aspectos como transmissão, suscetibilidade e tratamento relacionados ao vírus.

Em contraste com a infecção pelo vírus da influenza, 118 mulheres grávidas em Wuhan, China, que foram infectadas pelo COVID-19, não apresentaram aumento no risco de complicações ou doenças graves em comparação com mulheres não grávidas com idade e infecção semelhantes. Os testes de swab de garganta em recém-nascidos de oito mães para o SARS-CoV-2 foram negativos, assim como amostras de leite materno de três parturientes. Esses achados sugerem uma diferenciação nos impactos entre a infecção por SARS-CoV-2 e o vírus da influenza em mulheres grávidas, com resultados mais favoráveis em relação à COVID-19 durante a gestação.

Em um relatório do hospital universitário em Wuhan, China, nenhum dos soros ou swabs de garganta dos recém-nascidos de seis, gestantes com COVID-19 confirmado

exibiu presença de SARS-CoV-2, de acordo com o teste de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa. No entanto, o sangue do cordão umbilical dos neonatos apresentavam anticorpos específicos para o vírus. Cinco bebês tinham concentrações elevadas de IgG, e dois recém-nascidos possuíam anticorpos IgM.

Em outro estudo envolvendo mães com SARS, foram observados pesos e patologias anormais nas placentas de duas pacientes infectadas com SARS-CoV no terceiro trimestre. Especula-se que o IgM detectado nos neonatos pode ter se originado de placentas anormais ou danificadas, ou, alternativamente, pode ter sido gerado pelos próprios neonatos em resposta à infecção viral transmitida pela placenta. Esses achados ressaltam a complexidade das interações entre a infecção materna por coronavírus e seus potenciais efeitos na saúde neonatal.

Essas observações suscitam a questão da possível infecção viral transplacentária, indicando a potencial transmissão vertical da infecção por SARS-CoV da mãe para o feto. Dessa forma, o estudo conduzido por Stanley et al., destacado na edição atual da revista Fertility and Sterility, assume extrema importância. Os autores avaliaram os padrões de expressão gênica e protéica das proteínas de entrada do hospedeiro do SARS-CoV-2 em diversos tecidos reprodutivos. Este estudo é crucial para a compreensão dos mecanismos potenciais de transmissão e impactos nos tecidos reprodutivos, fornecendo insights valiosos sobre os possíveis riscos relacionados à infecção durante a gestação.

Assumindo que a maioria dos pacientes positivos para o SARS-CoV-2 pode se abster de relações sexuais na fase aguda da doença, devido à fraqueza, disfunção erétil, medo de transmitir o vírus aos parceiros ou outras causas, isso pode não ser verdade para pacientes em recuperação. Várias perguntas adicionais precisam de respostas urgentes para o público em geral, como por exemplo, por quanto tempo eles devem se abster de relações sexuais; os preservativos são suficientemente protetores; os trabalhadores do laboratório médico e o pessoal em contato com o sêmen de pacientes inférteis, para inseminação intrauterina ou TRA/FIV, estão em risco de adquirir a infecção viral, o sêmen pode ser infeccioso, os embriões gerados e as parceiras femininas estão em risco de adquirir o SARS-CoV-2, e quais são as possíveis consequências a longo prazo nos futuros bebês.

Os resultados obtidos, evidenciam que a infecção por SARS-CoV-2 parece improvável de ter efeitos de longo prazo na função reprodutiva masculina e feminina, sugerindo que os riscos associados a técnicas de reprodução assistida (TRA) ou fertilização in vitro (FIV) não são significativamente alterados pela pandemia de COVID-19. No entanto, é importante observar que o SARS-CoV-2 foi detectado em várias

secreções, como saliva, fezes, urina e trato gastrointestinal.

Embora a barreira sangue-testicular não seja completamente impermeável, o SARS-CoV-2 pode infiltrar-se no trato reprodutivo masculino, especialmente na presença de inflamação. Até o momento, 27 vírus foram identificados no sêmen humano em associação com viremia. Há especulações de que a presença de vírus no sêmen pode ser mais comum do que se aprecia, e que vírus tradicionalmente não sexualmente transmitidos podem estar presentes nas secreções genitais.

De fato, Li et al. recentemente identificaram o SARS-CoV-2 em seis de 38 pacientes positivos (15,8%), incluindo quatro de 15 pacientes (26,7%) na fase aguda da infecção. Além disso, dois dos 23 pacientes em recuperação (8,7%) também testaram positivo para o SARS-CoV-2 em seu sêmen, sem diferença nos dias desde a recuperação clínica. Isso sugere que o sêmen pode ser portador do vírus não apenas na fase aguda da doença, mas mesmo em estágios mais tardios. No entanto, ainda não se sabe por quanto tempo o sêmen pode ser contagioso, o que representa uma preocupação significativa.

Essas considerações possibilitaram a revisão dos estudos que atenderam às expectativas e aos critérios preestabelecidos. Durante essa revisão, foram comparados os resultados de diferentes artigos científicos, utilizando dados e pesquisas recentes compreendidos no período entre 2020 e 2023. Essa abordagem permitiu a análise da evolução ao longo desses anos em relação ao conhecimento sobre o assunto em questão.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados encontrados nesta pesquisa, foi concluído que a infecção pelo vírus pode estar associada à infertilidade masculina e constatado que a enzima conservadora de angiotensina 2 (ECA2), principal receptor do agente patogênico está constantemente presente no sistema reprodutor masculino. Dada à importância do assunto, torna-se necessário solidificar e analisar as evidências obtidas acerca dos impactos da contaminação pelo SARS-CoV-2, com o intuito de direcionar abordagens clínicas no campo da reprodução assistida, facilitando a criação de procedimentos eficazes para lidar com os problemas relacionados à infertilidade masculina após a exposição ao vírus, além de contribuir para a educação pública. Recomenda-se a necessidade da continuidade de estudos longitudinais que investiguem a fisiopatologia associada à infertilidade após infecção pelo vírus SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and

meta-analysis. BMJ, v. 370, p. m3320, 1 set. 2020.

BLUMENFELD, Z. Possible impact of COVID-19 on fertility and assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility, v. 114, n. 1, p. 56–57, jul. 2020.

BATIHA, O. et al. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. Andrologia, v. 52, n. 9, 13 ago. 2020.

BAHADUR, G. et al. SARS-CoV-2: diagnostic and design conundrums in the context of male factor infertility. Reproductive BioMedicine Online, v. 41, n. 3, p. 365–369, set. 2020.

DELAMUTA, L. C. et al. Coronavirus Disease 2019 and Human Reproduction: A Changing Perspective. Clinics, v. 76, 6 set. 2021.

DENDASCK, C. V. Sequelas sexuais e reprodutivas da Covid-19 em pacientes masculinos: uma revisão integrativa. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 12, n. 11, p. 119–136, 25 nov. 2022.

GUTIÉRREZ-MARTÍN, J. et al. Actualización sobre COVID-19 e Histofisiología del Sistema Reproductor Masculino. International Journal of Morphology, v. 40, n. 2, p. 474–479, 2022.

HAGHPANAH, A. et al. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. Andrologia, v. 53, n. 1, 27 out. 2020.

HAJIZADEH MALEKI, B.; Tartibian, B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. Reproduction, v. 161, n. 3, p. 319–331, mar. 2021.

HALLAK, J. et al. SARS-CoV-2 and its relationship with the genitourinary tract: Implications for male reproductive health in the context of COVID-19 pandemic. Andrology, v. 9, n. 1, p. 73–79, 30 set. 2020.

HSU, A. L.; Finlinson, A.; Warncke, K. Mechanisms by Which SARS-CoV-2 May Impact Male Fertility. Reproductive Sciences, 6 out. 2020.

HUANG, C. et al. Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. Andrology, 11 out. 2020.

LINS, J. J. Da S. C. et al. Relação entre infecção pelo SARS-CoV-2 e fertilidade masculina: o que é conhecido? Research, Society and Development, v. 11, n. 12, p. e298111234670–e298111234670, 15 set. 2022.

MALKI, M. I. COVID-19 and male infertility: An overview of the disease. Medicine, v. 101, n. 27, p. e29401, 8 jul. 2022.

MINTZIORI, G. et al. Metabolic, Oxidative and Psychological Stress as Mediators of the Effect of COVID-19 on Male Infertility: A Literature Review. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, n. 9, p. 5277, 26 abr. 2022.

MOSHREFI, M. et al. The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 38, n. 7, p. 1691–1708, 11 maio 2021.

OMOLAOYE, T. S. et al. SARS-COV-2 (Covid-19) and male fertility: Where are we? Reproductive Toxicology, v. 99, p. 65–70, jan. 2021.

SARIER, M. et al. Comparison of spermiograms of infertile men before and during the COVID-19 pandemic. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 68, p. 191–195, 28 fev. 2022.

SHEN, Q. et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 24, n. 16, p. 9472–9477, 28 jun. 2020.

SEGARS, J. et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? Fertility and Sterility, v. 113, n. 6, p. 1140–1149, 1 jun. 2020.

SEYMEN, C. M. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. Journal of Medical Virology, 22 nov. 2020.

STRACCI, J. et al. Existe relação entre COVID-19 e infertilidade masculina? Is there a relationship between COVID-19 and male infertility? [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/medicalproceedings/comusc2021/01.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2023.

FUSTINO, L. G.; Stolz, J. V.; Haas, P. Male infertility in patients diagnosed with COVID-19: a narrative review. Revista de Medicina, v. 101, n. 1, p. e–185913, 14 fev. 2022.

SHCHERBITSKAIA, A. D. et al. Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Men Recovered from COVID-19. v. 23, n. 17, p. 10060–10060, 2 set. 2022.

TIAN, Y.; Zhou, L. Evaluating the Impact of COVID-19 on Male Reproduction. Reproduction, nov. 2020.

TRISTÃO, L. S. et al. Urological complications of COVID-19: a systematic review. International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology, v. 49, n. 1, p. 24–40, 2023.

TEMIZ, M. Z. et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. Andrologia, v. 53, n. 2, 26 nov. 2020.

VISHVKARMA, R.; Rajender, S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? Andrologia, 23 jun. 2020.

WANG, C. et al. Association Between COVID-19 Vaccination and Artificial Insemination Outcomes for Couples Experiencing Infertility. JAMA Network Open, v. 5, n. 12, p. e2247216, 16 dez. 2022.

YAKASS, M. B.; Quaye, O.; Woodward, B. J. Risks of SARS-CoV-2 on male reproductive health and the practice of semen analysis and cryopreservation. Future Microbiology, v. 15, n. 15, p. 1415–1418, out. 2020.