



Impacto da COVID-19 na Infertilidade Masculina: Uma Revisão Sistemática

Bianca Meyer Hastreiter¹, Ana Beatriz Guimarães Schmitz¹, Sarah Beatriz de Fucio Barros¹, Carina Toledo Scoparo Barioni^{2*}, Marianna Boia Ferreira³.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p376-410>

Artigo recebido em 14 de Outubro e publicado em 04 de Dezembro

Revisão de Literatura

RESUMO

Desde o início da pandemia, em dezembro de 2019, a COVID-19 assumiu dimensões significativas. Neste cenário em que todos os aspectos da vida humana foram impactados, torna-se indispensável compreender os efeitos na fertilidade masculina, uma vez que estudos indicam que pode haver impacto nas taxas de natalidade e no aspecto emocional de milhares de casais. O objetivo deste trabalho foi pesquisar os efeitos da pandemia de COVID-19 e a sua relação com a infertilidade masculina através de uma revisão sistemática. Dos 99 resultados obtidos com a busca, foram selecionados 19 artigos para compor a revisão, através dos critérios de inclusão e exclusão. Alterações nos parâmetros seminais, como diminuição da concentração, motilidade, volume e pH, foram descritas e associadas a uma série de mecanismos, sendo a inflamação e o estresse oxidativo os mais destacados. Com essa revisão, conclui-se que existe uma relação entre COVID-19 e infertilidade masculina, a qual pode ser observada pela análise do espermograma, porém, como sugerido e evidenciado por todos os autores que avaliaram o período pós infecção, após 2 meses ou mais, os parâmetros de fertilidades são restabelecidos. Dentre os autores que analisaram a questão da imunização, não foi observada relação relatada entre a vacinação e a infertilidade masculina, sugerindo que a vacina é segura, porém mais estudos são necessários para determinar se realmente a imunização interfere ou não na infertilidade masculina.

Palavras-chave: COVID-19; infertilidade masculina; SARS-CoV-2; vacina.

Impact of COVID-19 on Male Infertility: A Systematic Review

ABSTRACT

Since the beginning of the pandemic in December 2019, COVID-19 has taken on significant dimensions. In this scenario, where all aspects of human life have been impacted, it becomes essential to understand its effects on male fertility, as studies indicate that it may affect birth rates and the emotional well-being of thousands of couples. The objective of this work was to research the effects of the COVID-19 pandemic and its relationship with male infertility through a systematic review. Of the 99 results obtained from the search, 19 articles were selected to compose the review, based on inclusion and exclusion criteria. Changes in seminal parameters, such as decreased concentration, motility, volume, and pH, were described and associated with a series of mechanisms, with inflammation and oxidative stress being the most prominent. This review concludes that there is a relationship between COVID-19 and male infertility, which can be observed through sperm analysis. However, as suggested and evidenced by all authors who assessed the post-infection period, after two months or more, fertility parameters are restored. Among the authors who analyzed the issue of immunization, no relationship was reported between vaccination and male infertility, suggesting that the vaccine is safe. However, further studies are needed to determine whether or not immunization interferes with male infertility.

Keywords: COVID-19, male infertility, SARS-CoV-2, vaccine.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE POSITIVO

Autor correspondente: Carina Toledo Scoparo Barioni scoparo@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre um surto de pneumonia de causa desconhecida em Wuhan, China, o que imediatamente acendeu um sinal de alerta entre especialistas e a comunidade científica. Em apenas uma semana, as autoridades chinesas confirmaram a descoberta de um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, que se mostrou mais perigoso que as cepas anteriores, responsáveis principalmente por sintomas leves, como o resfriado comum. Essa nova cepa, associada a doenças graves como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), foi oficialmente denominada SARS-CoV-2 em 11 de fevereiro de 2020, causando a doença COVID-19 (OMS, 2022). Apenas dois meses depois, em março de 2020, a OMS declarou o estado de pandemia, dada a rápida disseminação do vírus por várias partes do mundo (WHO, 2020).

O SARS-CoV-2 provocou uma crise global sem precedentes, caracterizada por um espectro clínico que variava de sintomas gripais leves até casos graves de pneumonia, além de complicações mais severas como alterações hemostáticas e neurológicas (Qi et al., 2020). A rápida propagação do vírus e a falta de uma vacina eficaz inicialmente levaram a colapsos nos sistemas de saúde, agravados por problemas de saúde mental, como ansiedade e depressão, enquanto os governos lutavam para controlar a pandemia e proteger suas economias (Meo et al., 2021). As medidas iniciais, como o uso de máscaras, quarentenas e o distanciamento social, foram adotadas em larga escala, porém não foram suficientes para conter o avanço da doença (Silveira et al., 2021).

A vacina, desenvolvida em tempo recorde, tornou-se a principal arma no combate à COVID-19. Diferentes tipos de imunizantes foram criados, incluindo vacinas inativadas, vacinas de vetor de adenovírus e vacinas de mRNA, cada uma com abordagens inovadoras para estimular o sistema imunológico (Forchette et al., 2021). Com a campanha de vacinação em massa, as taxas de mortalidade diminuíram significativamente, embora algumas pessoas tenham relatado efeitos colaterais, que variavam desde cefaléia e dor muscular até riscos mais graves, como trombose (La et al., 2022). A desinformação e as campanhas antivacinas nas redes sociais também

contribuíram para a hesitação vacinal em diversas partes do mundo.

Em meio à resposta global à pandemia, uma área que permanece sob investigação é o impacto do SARS-CoV-2 e das vacinas no sistema reprodutivo masculino. Acredita-se que o vírus, ao interagir com a enzima conversora de angiotensina (ACE2), possa afetar diretamente os testículos, prejudicando a qualidade do sêmen e a espermatogênese (Gat et al., 2021; Li et al., 2020; Donders et al., 2022; Best et al., 2021; Rafiee et al., 2021; Martinez et al., 2023; Garrouch et al., 2023; Kumar et al., 2022; Erbay et al., 2021; Auschauer et al., 2023; Seckin et al., 2022; Paoli et al., 2022; Chen et al., 2023; He et al., 2023). Além disso, estudos apontam que a infecção pelo vírus e, em alguns casos, a vacinação, podem estar associados a mudanças na fertilidade masculina (Li et al., 2020; Donders et al., 2022; Best et al., 2021). Esses achados são especialmente preocupantes, dado o impacto emocional e social que podem ter, com possíveis repercussões na taxa de natalidade global.

Diante disso, este estudo busca aprofundar a análise sobre a relação entre o SARS-CoV-2, a vacinação e a infertilidade masculina, abordando não apenas os efeitos biológicos, mas também as consequências sociais e emocionais para as famílias e a população em geral.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir rigor e transparência no processo de revisão. Trata-se de um estudo descritivo, que foi realizado por meio de uma revisão da literatura referente à produção científica de artigos internacionais, na língua inglesa sobre a pandemia de COVID-19 e a infertilidade masculina. Para tanto, foi realizada uma busca na base de dados PubMed e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para seleção de descritores. Os Descritores utilizados para a pesquisa serão: “COVID-19”, “Sars-CoV-2”, “vaccine”, “infertility” e “male”; com o operador booleanos “and”. Por fim, o período temporal dos artigos buscados inclui de 2019 a setembro de 2023. A seleção dos estudos ocorreu da seguinte forma: todos os textos encontrados durante a busca foram lidos e avaliados segundo os seguintes critérios de inclusão: ser um artigo experimental; ter sido publicado em inglês

no período entre 2019 a setembro de 2023; estar disponível gratuitamente na íntegra e atender a temática relacionada à COVID-19 e infertilidade masculina. Ainda, o filtro pré-existente Clinical Prediction Guides/Broad da plataforma de buscas PubMed foi utilizado, promovendo uma busca especializada em artigos experimentais sobre COVID-19 e infertilidade masculina. A categoria Clinical Study Categories da plataforma PubMed utiliza um método de pesquisa com filtros integrados que limitam a recuperação a citações que relatam pesquisas conduzidas com metodologias específicas, incluindo pesquisas aplicadas. Àqueles que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos. Primeiramente, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados, realizando a exclusão dos duplicados. Após isso, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e posteriormente categorizados e tabulados, sendo extraídos de acordo com as categorias. Ademais, outros artigos também foram utilizados para embasamento teórico nesta publicação.

RESULTADOS

Para a presente revisão da literatura foram selecionados 19 artigos que relacionam a pandemia de COVID-19 e a infertilidade masculina. Dos 19 artigos, 15 avaliaram a relação entre a infertilidade masculina e a infecção, enquanto 4 artigos avaliaram a relação entre a infertilidade masculina e a vacinação contra COVID-19. As etapas para seleção dos textos para essa publicação estão descritas no fluxograma abaixo (Figura 1).

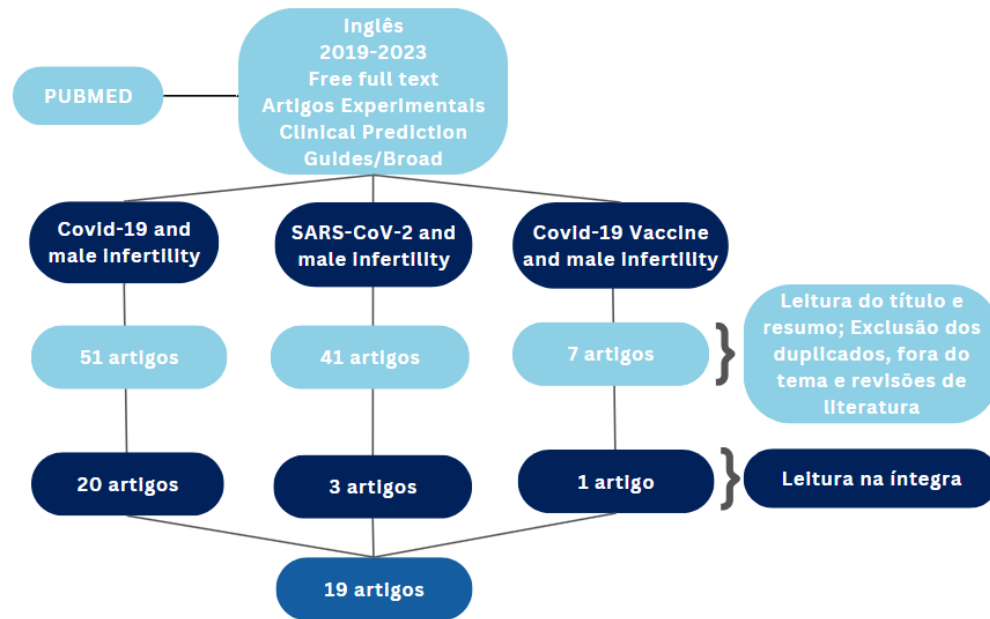


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de artigos. Fonte: Autor

Após leitura integral dos trabalhos, os mesmos foram categorizados e divididos em duas tabelas. A Tabela 1 se relaciona aos trabalhos que relacionam a infecção pelo SARS-CoV-2 e a infertilidade masculina. Já a Tabela 2 apresenta os trabalhos que relacionam a infertilidade masculina à vacinação.

Tabela 1- Relação entre a infecção por SARS- CoV-2 e a infertilidade masculina

Autor	Local	Tipo de estudo	Amostra	Infertilidade	Mecanismos
Li et al., 2020	China	Observacional	Autópsia (n= 6) COVID-19 (entre 51 e 83 anos) Controle (entre 56 e 85 anos)	Edema intersticial, congestão e exsudato sanguinolento nos testículos e epidídimo. Presença de epitélio seminífero delgado, apoptose celular (2,95x maior nos pacientes com COVID-19).	-Inflamação no testículo e epidídimo -Espermatogênese prejudicada

Li <i>et al.</i> , 2020	China	Observacional	<p>Pacientes com COVID-19 (40.8±8.5)</p> <p>Casos leves (n=9)</p> <p>Casos comuns (n=14)</p> <p>Controle 40.8±8.5 (n=22)</p>	<p>Presença de linfócitos TCD3 reativos e macrófagos CD68+ reativos.</p> <p>39,1% dos pacientes com COVID apresentam concentração de espermatozoide >15 milhões por ml, indicando oligospermia.</p> <p>60,9% tinham leucocitospermia (leucócitos acima de 1 milhão por ml).</p> <p>IL6 (↑1,72x) TNF-α (↑1,6x) IMCP-1 (↑ 1,8x).</p>	<p>-Inflamação</p> <p>-Vias de sinalização com expressão aumentada</p>
Donders <i>et al.</i> , 2022	Bélgica	Prospectivo observacional	<p>Pacientes entre 18 e 70 anos com infecção confirmada para COVID-19 (n=120)</p>	<p>↓Concentração de espermatozoides.</p> <p>↓Número de espermatozoides.</p> <p>↓Motilidade total e progressiva.</p> <p>↑Índice de fragmentação do DNA dos espermatozoides (em casos graves).</p> <p>Anormalidades temporárias (cerca de 1 mês) dos espermatozoides na infecção aguda.</p> <p>Maior dano nos parâmetros durante o primeiro mês após a infecção → quase normais 2 meses ou mais após a infecção.</p>	<p>- Inflamação</p> <p>-ACE2 para infiltração na célula</p> <p>-Efeito imunológico (IgG anti-SARS-CoV-2 específico contra o antígeno Spike e antígenos do domínio da região receptora Spike-1 do vírus) → forte correlação com a redução da função espermática</p>
Best <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	Observacional	<p>Homens entre 18 e 70 anos (n=30)</p> <p>Tempo de avaliação de 3 meses</p>	<p>↓Volume</p> <p>↓Concentração</p> <p>↓pH</p>	<p>-Doença febril aguda</p> <p>-Resposta imunitária e/ou ruptura da barreira hemato-testicular</p>



Rafiee et al., 2021	Irã	Intervencionista	Homens (36,1±4,1) (n=200) O tempo médio entre a análise inicial normal do esperma e a infecção por COVID-19 foi de 2 meses (variação de 1 a 5 meses). O tempo médio entre a infecção por COVID-19 e a reavaliação da análise do esperma foi de 6 semanas (variação de 3 a 8 semanas)	Comprometimento significativo da concentração espermática, motilidade espermática e morfologia do esperma. Melhora significativa após a suplementação de NAC → melhorou a concentração e a morfologia dos espermatozoides. ↓ Volume do sêmen ↓ Contagem total dos espermatozoides Comprometimento da motilidade e viabilidade espermática	-Vírus entra nas células hospedeiras principalmente através do ACE-2 e protease transmembrana serina 2 -Infecção sistema endócrino
Martinez et al., 2023	Argentina	Estudo transversal prospectivo	Pacientes do sexo masculino em idade reprodutiva (20-47 anos), não vacinados, que se recuperaram de COVID-19 leve ou grave (n=231) Indivíduos saudáveis de controle entre 22 - 49 anos (n=62) Avaliação de indivíduos com até 3 meses após a confirmação da infecção	↑IL-1β e ↑TNF → prejudiciais às células tronco espermatogoniais e espermatozoides Produção de EROs Apoptose. Em 3 meses parâmetros voltam ao normal, ou seja, 1 - 2 ciclos de espermatogênese	-Inflamação -Estresse oxidativo -Fusão vírus/célula por ACE2 e TMPRSS2
Garrouch et al., 2023	Tunísia	Estudo de Coorte	Pacientes que frequentaram o Laboratory of Cytogenetics and Reproductive Biology of Monastir (n=90) Avaliação antes e durante a pandemia	Prejuízo na motilidade espermática (total e progressiva) e morfologia dos espermatozoides. ↑liberação IL-6, IL-7, IL-8 e TNF-α por leucócitos, macrófagos e células T → fatores pró-apoptóticos → desregulam a esteroidogênese e inibem a produção de testosterona pelas células de Leydig	-Inflamação -Síndrome de liberação de citocinas (SRC)



Stigliani <i>et al.</i> , 2022	Itália	Retrospectivo Longitudinal	Homens não azoospermicos submetidos a tratamento de fertilidade (n=20)	Neste estudo descobriu-se que os parâmetros do sêmen não refletem nenhum efeito prejudicial da doença COVID-19.	-
Kumar <i>et al.</i> , 2022	Índia	Observacional transversal	Total (n=239) - Média de idade 33.1 (±6.7) Grupo pré-pandêmico (n=102) - Média de idade 32.7 (±6.1) Grupo pandêmico (n=137) - Média de idade 33.4 (±7.0)	A infertilidade depende da gravidade da infecção. Afeta a morfologia espermática. A concentração média de espermatozoides (P=0,014), contagem total de espermatozoides (P=0,006), porcentagem de motilidade total (P=0,013) e porcentagem de células anormais (P< 0,001) ↑ no grupo pandêmico do que aqueles no grupo pré-pandêmico. Defeitos na cabeça (P<0,001), defeitos na cauda (P=0,015), e espermatozoides com excesso de citoplasma residual (P<0,001).	-Inflamação -Estresse oxidativo -Mudança no estilo de vida -Estresse -Luto
Erbay <i>et al.</i> , 2021	Turquia	Multicêntrico	Homens entre 20 e 45 anos (n=69) Sintomático leve (n=26) Sintomático moderado (n=43) Tempo de avaliação: Abril/2020 a Outubro/2020	↓ Motilidade progressiva e total e vitalidade no grupo sintomático leve; ↓ Em todos os parâmetros do esperma, incluindo o volume do sêmen no grupo sintomático moderado.	-Inflamação -Febre -Comprometimento das células de Sertoli e Leydig -↓ Níveis de testosterona afetando as células de Leydig



Aschauer <i>et al.</i> , 2023	Áustria	Estudo piloto prospectivo	Homens com idade entre 20 e 50 anos recentemente recuperados (n=30) Tempo de avaliação: duas análises de sêmen de acordo com os critérios da OMS com intervalo de 12 semanas	↓ Motilidade. ↓ Vitalidade. ↓ Densidade. ↓ Contagem. Melhora nos parâmetros após 3 meses com suplementação com micronutrientes.	- Tempestades de citocinas → ↑ infiltração de leucócitos → produção de EROs nas gônadas masculinas. - ACE-2 e TMPRSS2 - Replicação viral direta em tecidos reprodutivos masculinos - Estresse oxidativo - Inflamação
Pan <i>et al.</i> , 2020	China	Observacional transversal	Homens chineses, com média de idade 18 -57 anos (n=34) Tempo de avaliação: 1 mês após a confirmação da COVID-19	Não detectou-se SARS-CoV-2 no sêmen de homens chineses adultos em recuperação de COVID-19.	Sêmen não detectado
Seckin <i>et al.</i> , 2022	EUA	Estudo de caso	Homens entre 18 e 65 anos afetados pela COVID-19 que tiveram dois resultados negativos de testes PCR antes da coleta da amostra (n=43)	Alterações nos parâmetros do sêmen. Astenozoospermia transitória em casos moderados-graves.	Alteração na função do testículo pela expressão de ACE2 em células de Leydig, células de Sertoli, células dos ductos seminíferos e espermatogônias e pela expressão de TMPRSS2 em espermatogônias e espermátides
Paoli <i>et al.</i> , 2022	Itália	Transversal	Homens entre 18 e 65 anos (n=80) Pacientes leves (n=32) Pacientes moderados (n=22) Pacientes severos (n=15)	Não, o vírus não parece causar danos diretos à função testicular, enquanto os danos indiretos devido à inflamação, medicamentos e febre podem prejudicar o esperma, parecem ser transitórios.	- Inflamação - Níveis aumentados de LH e diminuição das proporções T/LH e FSH/LH em pacientes com COVID-19 - 18,6% de azoospermia e 7,0% de oligoastenoteratozoospermia grave

			<p>Pacientes críticos (n=11)</p> <p>2 grupos de controle nunca positivados para COVID-19 (n=98 indivíduos normozoospermicos e n=98 indivíduos inférteis)</p> <p>Tempo de avaliação: Pacientes com teste teste positivo entre Julho/2020 a Janeiro/2021</p>		<p>-Correlação entre azoospermia e a gravidade da COVID-19</p> <p>-Disfunção erétil em um terço dos indivíduos</p>
Chen <i>et al.</i> , 2023	China	<p>Avaliação da expressão gênica - análise multi-ômica</p>	<p>4 transcriptomas:</p> <p>GSE164805 - pacientes com COVID</p> <p>GSE160749 - pacientes com infertilidade masculina</p> <p>GSE147507 e GSE26881 - COVID e infertilidade masculina, para validação independente</p>	<p>Oligospermia, astenozoospermia e teratozoospermia.</p> <p>Três CORGs centrais (ENTPD6, CIB1 e EIF3B) → potenciais biomarcadores para COVID e infertilidade masculina.</p> <p>CIB1: ciclo celular das células espermatogênicas e/ou diferenciação das células de Sertoli → infiltração do vírus SARS-CoV-2.</p> <p>EIF3B: possibilidade de tradução viral do SARS-CoV-2 → destino celular da célula hospedeira.</p> <p>ENTPD6: possibilidade de meiose responsável pela azoospermia não obstrutiva.</p> <p>Citocinas geradas a partir de monócitos e macrófagos detectadas no sêmen humano → níveis de células TCD8+ e monócitos.</p>	<p>-Danos ao DNA e a sinalização associada ao reparo, ao ciclo celular e à ubiquitinação</p> <p>-Perturbação de células TCD8+, monócitos e macrófagos MO</p> <p>-CORGs centrais podem mediar a replicação e os danos virais celulares</p> <p>-Citocinas no sêmen humano</p>
He <i>et al.</i> , 2023	China	<p>Análise bioinformática abrangente e integrada de azoospermia e COVID-19</p>	<p>Três conjuntos de dados de chip de RNA de azoospermia (GSE145467, GSE45885 e GSE9210), um conjunto de dados de chip de RNA COVID-19</p>	<p>Pacientes com azoospermia e pacientes com COVID-19 → via comum de sinalização de IL-17.</p> <p>GLO1, GPR135, DYNLL2 e EPB41L3 foram identificados como genes centrais</p>	<p>-Inflamação</p> <p>-Febre</p> <p>-Expressão aumentada de IL-17</p>

			(GSE157103) e um conjunto de dados de sequenciamento de RNA de célula única de criptozoospermia (GSE153947)	significativos nestas duas doenças → diagnóstico. Nível de expressão de GLO1 foi maior em pacientes com COVID-19 do que em indivíduos normais.	
--	--	--	---	---	--

Fonte:

Autoral.

Tabela 2- Relação entre a vacina para SARS- CoV- 2 e a infertilidade masculina

Autor	Local	Tipo de estudo	Amostra	Infertilidade	Mecanismos
Massaro <i>et al.</i> , 2022	Itália	Prospectivo	Homens vacinados (37.5±5.5) (n=101)	Os parâmetros do sêmen após a vacinação contra a COVID-19 não refletiram qualquer efeito causal prejudicial da vacinação.	-
Lifshitz <i>et al.</i> , 2022	Israel	Coorte prospectivo	Homens férteis (38.6 ±4.3) (n=75)	Os parâmetros do sêmen após a vacinação contra a COVID-19 situaram-se predominantemente dentro dos intervalos de referência normais definidos pela OMS.	-
Reschini <i>et al.</i> , 2022	Itália	Retrospectivo multicêntrico	Homens entre 36 e 42 anos (n=106)	A taxa de fertilização foi semelhante antes e depois da vacinação. Da mesma forma, os vários parâmetros do sêmen não se alteraram antes e depois da exposição.	-

Gat <i>et al.</i> , 2022	Israel	Coorte multicêntrico longitudinal retrospectivo	Doadores de sêmen (26.1±4.2) (n=37)	Declínio temporário seletivo da concentração de espermatozoides e da contagem móvel total 3 meses após a vacinação (Pfizer), seguido de recuperação.	Resposta imune sistêmica
--------------------------	--------	---	-------------------------------------	--	--------------------------

Fonte: Autoral.

DISCUSSÃO

Infertilidade masculina

A infertilidade pode ser definida como a incapacidade de um casal conceber uma gravidez após um ano de tentativas sem o uso de qualquer método contraceptivo (OMS, 2000). Estima-se que a infertilidade afeta de 10 a 20% dos casais em idade reprodutiva, independentemente de sua origem étnica ou situação social. Em cerca de 30% desses casos, a infertilidade tem origem exclusivamente por fatores masculinos (Sociedade Brasileira de Urologia, 2014).

O diagnóstico da infertilidade masculina inicia-se por meio da análise do sêmen, denominada espermograma. Esse exame pode revelar várias condições anormais (Tabela 3). Esses parâmetros são indispensáveis para avaliar a qualidade do sêmen e podem auxiliar na identificação das causas da infertilidade masculina, permitindo um diagnóstico mais preciso (Barros *et al.*, 2020).

Tabela 3- Diagnóstico do sêmen.

Azoospermia - ausência completa de espermatozoides no ejaculado
Oligozoospermia ou oligospermia - redução no número de espermatozoides
Astenozoospermia - diminuição na velocidade dos espermatozoides, afetando a sua motilidade
Necrospermia - ausência de vitalidade dos espermatozoides

Fonte: (Barros *et al.*, 2020).

O processo de formação das gametas (espermatozoide e ovócito) é uma etapa fundamental para que ocorra a fecundação. Os espermatozoides são produzidos no epitélio seminífero presente nos testículos em um processo denominado de espermatogênese, esse inicia-se na puberdade e se mantém por toda a vida do homem. A gametogênese inicia-se durante o período embrionário, nessa fase as células germinativas primordiais de ambos os sexos surgem na parede da vesícula vitelínica e migram para as gônadas ainda não diferenciadas. Já nesse período o sistema reprodutor masculino, embora incompleto em sua formação, já exibe diferenças notáveis quanto comparado ao sistema reprodutor feminino, incluindo a presença dos cordões seminíferos, gonócitos e células de Sertoli (Lv *et al.*, 2020).

As espermatogônias-tronco estão presentes nos testículos desde o nascimento e desempenham um papel fundamental como as células progenitoras dos gametas masculinos. No entanto, antes da puberdade, essas células não possuem a capacidade de produzir espermatozoides maduros, uma vez que a maturação só ocorre em resposta ao estímulo hormonal (Galuppo, 2015).

O processo de espermatogênese (Figura 2) é fundamental para a produção de espermatozoides e é composto por quatro fases distintas: Multiplicação, Crescimento, Maturação e Diferenciação. As células germinativas, inicialmente localizadas ao redor dos túbulos seminíferos, começam a se multiplicar durante esse processo (Moreira, 2015). As espermatogônias (2n), que são células germinativas, passam por numerosas divisões mitóticas durante a Fase da Multiplicação. À medida que cada espermatogônia se desenvolve, origina o espermatócito I (2n) durante a Fase do Crescimento. Subsequentemente, cada espermatócito I passa pela meiose I, resultando em dois espermatócitos II (n). Estes, por sua vez, sofrem meiose II, dando origem a dois espermatídeos (n) cada um, durante a Fase da Maturação. Esses espermatídeos, por meio da espermiogênese, que inclui a diferenciação de um flagelo e a perda significativa de citoplasma, metamorfoseiam-se em espermatozoides (n) (Martins, 2011). No final da espermatogênese, os espermatozoides migram para os epidídimos, onde adquirem mobilidade e capacidade de fertilização. Posteriormente, são transportados para os canais deferentes, onde se unem às secreções das vesículas seminais e prostática, formando o esperma, que é posteriormente liberado durante a ejaculação (Moreira, 2015).

Spermatogenesis

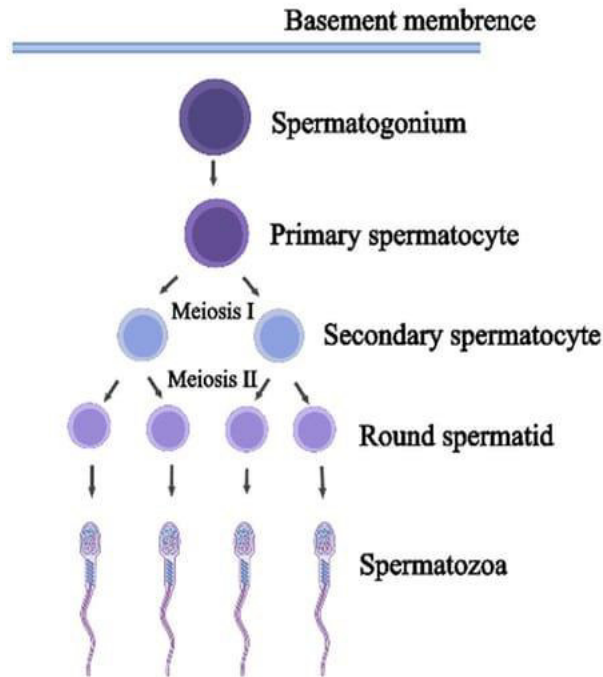


Figura 2 - Processo da Espermatogênese. Fonte: Yan *et al.*, 2022.

Em homens considerados saudáveis, a duração completa do processo de espermatogênese é de aproximadamente 64 a 74 dias. Diariamente, um indivíduo jovem e saudável é capaz de produzir mais de 250 milhões de espermatozoides (Chu; Shakes, 2012).

As células de Leydig estão situadas no tecido intersticial que se encontra entre os túbulos seminíferos e têm a função de secretar testosterona. No desenvolvimento fetal, essas células entram em atividade, desempenhando um papel crucial na determinação das características sexuais masculinas. Após o nascimento, elas permanecem inativas até a puberdade, quando retomam a produção de testosterona. Além disso, as células de Leydig também desempenham o papel de converter parte da testosterona em estradiol (Lv *et al.*, 2020).

Já as células de Sertoli desempenham um papel essencial na espermatogênese, fornecendo suporte nutricional e proteção durante o desenvolvimento das células germinativas. Elas têm a capacidade de metabolizar vários substratos, com destaque

para a glicose, que é convertida em lactato. O lactato é considerado o principal substrato que fornece energia às células germinativas em desenvolvimento. Além disso, as células de Sertoli realizam a fagocitose de fragmentos citoplasmáticos em excesso dos espermatídeos, auxiliando no processo de maturação dos espermatozoides (Rato *et al.*, 2012). Quando as células de Sertoli atingem maturidade, desempenham um papel crucial na promoção da proliferação de espermatócitos primários. Além disso, são responsáveis pela formação das junções de oclusão que compõem a barreira hemato-testicular, a qual contribui para a criação do lúmen tubular. Essa formação ocorre devido à secreção de fluidos pelas células de Sertoli em direção aos centros dos cordões seminíferos (Russel & Griswold, 1993).

Avaliação da fertilidade masculina - espermograma

O espermograma é um exame laboratorial no qual é realizada a análise qualitativa e quantitativa do sêmen, sendo fundamental para avaliação da fertilidade masculina. Um espermograma anormal pode indicar uma série de problemas que podem afetar a saúde reprodutiva do homem. Isso inclui baixa contagem de espermatozoides, baixa motilidade, morfologia defeituosa e outros fatores que podem prejudicar a capacidade dos espermatozoides de fertilizar um óvulo. Esse exame não apenas avalia a qualidade do esperma, mas também pode revelar informações sobre a integridade do trato reprodutivo masculino, incluindo a presença de obstruções nas vias seminais, infecções, inflamações e outras condições que afetam a produção, transporte e qualidade do esperma. Por ser causada por múltiplos fatores, é necessária a realização de mais de um espermograma para diagnosticar efetivamente a infertilidade masculina, ou seja, um único exame de espermograma pode não ser suficiente para um diagnóstico definitivo (SBPC/ML, 2000).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a análise do sêmen pode ser dividida em análise macroscópica e análise microscópica (Tabela 4).

Tabela 4. Análises do sêmen

Análise macroscópica do sêmen	Análise microscópica do sêmen
Volume	Vitalidade
Liquefação	Motilidade
Viscosidade	Morfologia
pH	Concentração
Aspecto/Aparência	Aglutinação

Fonte: OMS, 2010

O volume avaliará a quantidade de líquido seminal ejaculado, valores acima ou abaixo da referência merecem investigação da causa raiz, já que podem indicar obstrução dos ductos ejaculatórios, inflamação na próstata e vesículas seminais, além de ejaculação retrógrada ou deficiência androgênica (Jungwirth *et al.*, 2012). Quando trata-se do volume, o limite inferior de referência é de 1,5mL (WHO, 2010).

A liquefação do sêmen é um processo natural e importante que ocorre após a ejaculação. Ela é mediada por enzimas proteolíticas derivadas da próstata, que atuam para romper a coagulação inicial do sêmen. Esse processo de liquefação é fundamental para permitir que os espermatozoides se movam com facilidade e nadem através do fluido seminal. A liquefação ocorre geralmente de 5 a 20 minutos após a ejaculação e é um indicador da função das glândulas sexuais acessórias, como a próstata (OMS, 2010).

A viscosidade do sêmen é outra característica importante a ser observada durante a análise seminal. A viscosidade se refere à espessura ou à pegajosidade do sêmen. Alterações nesse parâmetro podem indicar disfunções nas glândulas sexuais acessórias e têm o potencial de afetar a análise da motilidade e densidade do sêmen. Esse parâmetro pode ser avaliado com o auxílio de uma pipeta. Ao dispensar o material da pipeta deve-se formar gotas. Quedas que produzem um fio com mais de 2 cm de comprimento são anormais. Uma viscosidade anormal pode dificultar a movimentação dos espermatozoides e, portanto, impactar a fertilidade (OMS, 2010).

O pH seminal é um importante parâmetro que está relacionado às condições das glândulas sexuais acessórias e das vias seminais. O ideal é que o sêmen seja mais alcalino para neutralizar a acidez vaginal, permitindo a sobrevivência e motilidade dos espermatozoides. Segundo consenso do Manual, o valor de limite inferior para o pH seminal é de 7,2 (OMS, 2010).

Em relação ao aspecto do sêmen, ele deve ser homogêneo. Já a aparência, sua coloração normalmente deve variar de cinza a branco opalescente, devido a presença de espermatozoides e outras substâncias que compõem o fluido seminal. Alterações de cor podem ser indicativas de problemas subjacentes, como infecções e lesões (Sunder *et al.*, 2022).

A vitalidade e a motilidade dos espermatozoides são parâmetros intimamente relacionados e desempenham um papel fundamental na capacidade de fertilização. Os espermatozoides precisam ser não apenas vivos, mas também saudáveis e móveis para alcançar e fertilizar com sucesso o óvulo. A vitalidade é avaliada através da permeação do corante eosina. espermatozoides mortos, não permeiam o corante, ou seja, a coloração de suas cabeças é branca ou esverdeada. Já os espermatozoides vivos permeiam o corante, fazendo assim com que a coloração de suas cabeças adquira uma coloração rosada ou avermelhada (OMS, 2010). Uma taxa de motilidade saudável, combinada com alta vitalidade, aumenta significativamente as chances de fertilização. Quando a motilidade é baixa e a vitalidade também é comprometida, isso pode indicar problemas subjacentes que afetam a função dos espermatozoides (Brotherton *et al.*, 1979). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2010), no mínimo 32% dos espermatozoides devem ser capazes de se mover eficientemente num movimento classificado como motilidade progressiva e no mínimo 40% do total de espermatozoides devem ser capazes de se mover. A classificação de motilidade é feita como móveis rápidos, móveis lentos, batimento ciliar sem locomoção e imóveis, onde o próprio nome revela a característica do movimento (WHO, 2021).

A forma e a estrutura dos espermatozoides são fundamentais para sua capacidade de fertilização e também são avaliadas no espermograma. espermatozoides com morfologia normal (Figuras 3 e 4), conforme estabelecido no manual da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2010, deve exibir as seguintes características: a cabeça deve ser regularmente contornada e oval, a região acrossômica deve ocupar

entre 40% e 70% da cabeça, diária deve ser delgada, regular e aproximadamente do mesmo comprimento que a cabeça. A cauda deve ser uniforme e mais fina que a peça intermediária (OMS, 2010). Por outro lado, espermatozoides com morfologia anormal (Figuras 5 e 6), como cabeças pequenas, caudas torcidas ou outras anomalias estruturais, podem ter dificuldades em penetrar no óvulo e fertilizá-lo com eficácia (Franken; Oehninger, 2011).

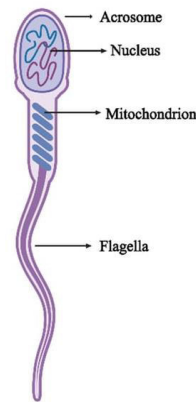


Figura 3 - Morfologia normal dos espermatozoides. Fonte: Yan *et al.*, 2022.

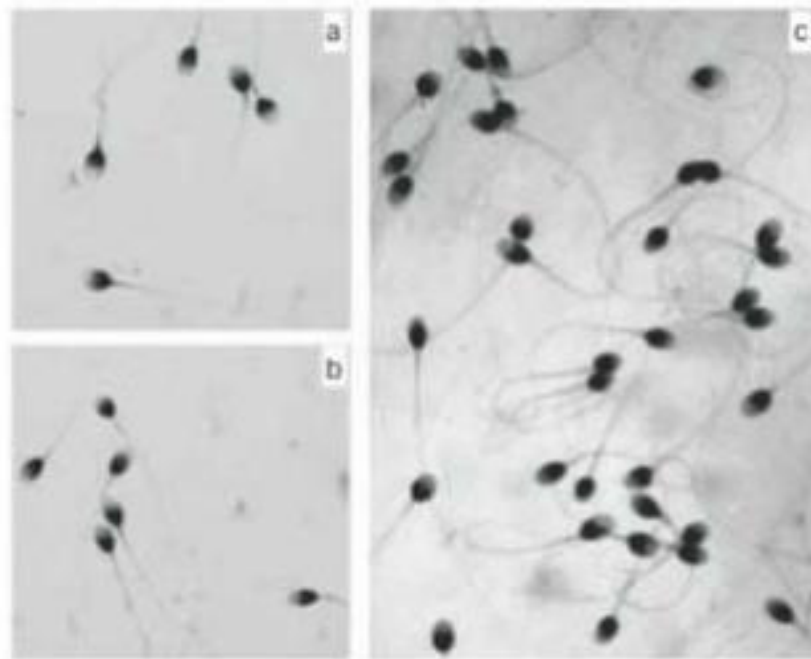


Figura 4 - Morfologia normal dos espermatozoides. Fonte: OMS, 2010.

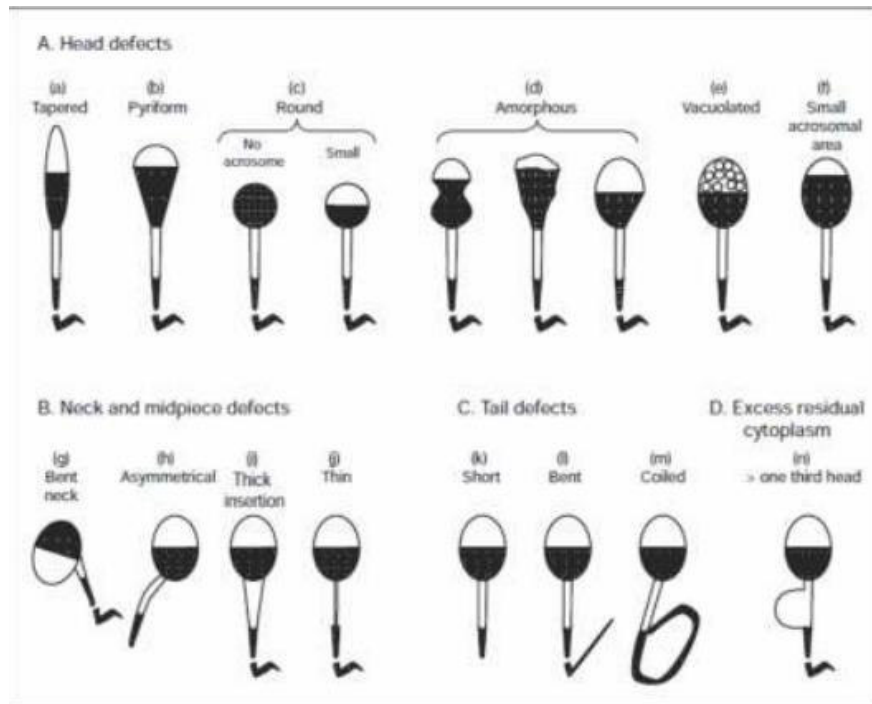


Figura 5 - Morfologia anormal dos espermatozoides. Fonte: OMS, 2010.

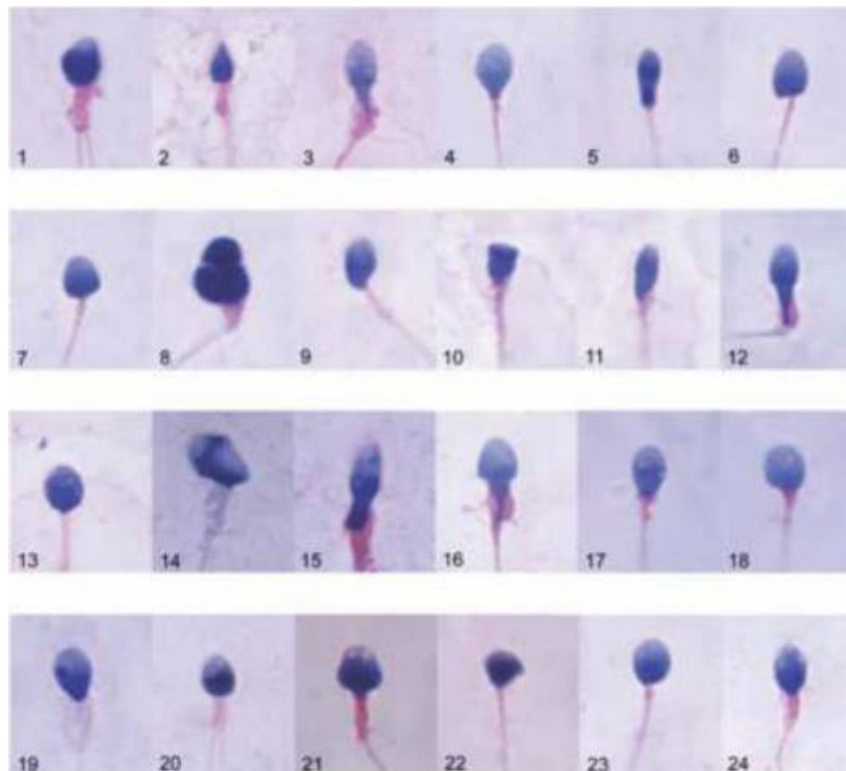


Figura 6 - Morfologia anormal dos espermatozoides. Fonte: OMS, 2010

A concentração (contagem global) de espermatozoides no sêmen é um parâmetro essencial nas análises microscópicas. A ausência de espermatozoides na

amostra é chamada de azoospermia/aspermia e geralmente é observada em pacientes vasectomizados. Já a concentração baixa de espermatozóides é chamada de oligospermia, condição na qual o paciente pode apresentar baixa fertilidade, podendo estar relacionado a infecções, varicoceles, ou devido ao uso de medicações ou drogas de abuso. Quando a contagem e morfologia apresentam-se normais tem-se a normospermia (WHO, 2021).

A aglutinação é um problema autoimune onde o próprio organismo produz anticorpos anti-espermatozóides, fazendo com que os espermatozóides fiquem presos uns aos outros, formando grumos (OMS, 2010). Essa também é uma análise microscópica de relevância, uma vez que prejudica a capacidade de fertilização.

SARS-CoV-2 e infertilidade masculina

Um total de 13 artigos relacionaram a infecção pelo SARS-CoV-2 e a infertilidade masculina. Pacientes infectados pela COVID-19 apresentaram oligospermia (Li *et al.*, 2020; Donders *et al.*, 2022; Best *et al.*, 2021; Rafiee *et al.*, 2021; Martinez *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022; Erbay *et al.*, 2021; Aschauer *et al.*, 2023; Paoli *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2023), astenozoospermia (Donders *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Garrouch *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022; Erbay *et al.*, 2021; Aschauer *et al.*, 2023; Paoli *et al.*, 2022; Seckin *et al.*, 2022, Chen *et al.*, 2023), redução no volume da amostra (Best *et al.*, 2021; Martinez *et al.*, 2023; Erbay *et al.*, 2021), alteração no pH (Best *et al.*, 2021), teratozoospermia (Garrouch *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022; Erbay *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2023) e diminuição na porcentagem de vitalidade (Martinez *et al.*, 2023; Erbay *et al.*, 2021; Aschauer *et al.*, 2023). Além disso, Donders *et al.* (2022) descreveu o aumento do índice de fragmentação do DNA dos espermatozóides em pacientes com caso grave de COVID-19. Outros autores ainda observaram níveis elevados de citocinas como interleucinas, interfon-gama e fator de necrose tumoral alfa no plasma seminal (Li *et al.*, 2020; Martinez *et al.*, 2023; Garrouch *et al.*, 2023).

Por outro lado, os autores Stigliani *et al.* (2022) e Pan *et al.* (2020) não verificaram alteração nos parâmetros seminais relacionados à infecção pelo vírus SARS-CoV-2, demonstrando que não há efeito prejudicial na fertilidade em indivíduos infectados. Paoli *et al.* (2022) relacionou a infertilidade masculina aos danos indiretos causados pela infecção, como inflamação, medicamentos e febre, e não por um dano direto do vírus.

Vale destacar que, Garrouch *et al.* (2023) e Kumar *et al.* (2022) avaliaram os mesmos pacientes pré e pós pandemia, ou seja, que já haviam frequentado os locais de estudo anteriormente para acompanhamento de suas condições de fertilidade. Ambos identificaram alterações nos parâmetros seminais do grupo pré pandêmico para o pós pandêmico, sendo a causa comum os danos causados pela inflamação.

Por mais que sejam identificadas essas alterações no espermograma, Donders *et al.* (2022), Martinez *et al.* (2023) e Paoli *et al.* (2022) constataram que são transitórias e após 2 meses ou mais da infecção, os parâmetros do sêmen são restabelecidos. Rafiee *et al.* (2021) e Auschauer *et al.* (2023) concluíram que a suplementação com N-acetilcisteína e micronutrientes, respectivamente, demonstrou melhora significativa nos parâmetros seminais.

Mecanismos relacionados ao SARS-CoV-2 e infertilidade masculina

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) exerce um papel fundamental na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que atua como receptor para a entrada do vírus nas células-alvo. A infecção depende da interação entre a ECA-2 (presente na superfície das células) e a glicoproteína Spike (S), presente na superfície viral (Donders *et al.*, 2022; Rafiee *et al.*, 2021; Martinez *et al.*, 2023; Aschauer *et al.*, 2023; Seckin *et al.*, 2022).

ECA2 está presente em órgãos e sistemas do corpo humano, como o sistema respiratório, digestivo, cardiovascular e geniturinário, inclusive nas gônadas masculinas. Além disso, há uma expressão significativa do receptor ECA2 nos testículos, particularmente nas membranas celulares das espermatogônias, células de Leydig e células de Sertoli. Dessa forma, a elevada atividade da ECA2 foi associada à gravidade da doença e a uma possível deterioração na qualidade do sêmen (Donders *et al.*, 2022; Rafiee *et al.*, 2021; Martinez *et al.*, 2023; Aschauer *et al.*, 2023; Seckin *et al.*, 2022; Shen *et al.*, 2020).

Para todos os seres vivos, existem mecanismos adaptativos que são acionados em resposta a estímulos agressivos com o propósito de manter o equilíbrio da homeostase. Nos vertebrados, essa resposta abrange uma variedade de modificações em níveis bioquímicos, fisiológicos e imunológicos, que são coletivamente conhecidas como processo inflamatório (Ebray *et al.*, 2021; Paoli *et al.*, 2022; He *et al.*, 2023).

A febre alta, decorrente da inflamação, pode, de fato, ser prejudicial para a função normal dos testículos, uma vez que a temperatura ideal para o funcionamento adequado desses órgãos é de cerca de 2-3 graus Celsius abaixo da temperatura corporal. A temperatura elevada e persistente é uma das características notáveis da COVID-19 e pode desempenhar um papel importante na disfunção testicular. Isso ocorre porque a febre pode causar danos irreversíveis às células germinativas nos testículos e prejudicar a fertilidade masculina (Ebray *et al.*, 2021; Paoli *et al.*, 2022; He *et al.*, 2023; Gallup *et al.*, 2009).

O termo "tempestade de citocinas" refere-se a uma resposta imunológica intensa, que se caracteriza pela liberação de várias citocinas, incluindo interleucinas (IL), interferons (IFN), quimiocinas e outros mediadores inflamatórios (Jarczak *et al.*, 2022). A infecção por alguns patógenos virais frequentemente está relacionada à liberação excessiva de citocinas, o que, por sua vez, pode levar a uma prejuízo da qualidade do sêmen em pacientes com SARS-CoV-2 (Jarczak *et al.*, 2022).

A infecção por SARS-CoV-2 induz uma tempestade de citocinas, sendo os mais estudados, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, IL-1 β , interferon-gama (IFN γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Esses elementos são prejudiciais às células-tronco espermatogoniais e aos espermatozoides, pois agem como fatores pró-apoptóticos que causam uma desregulação na esteroidogênese e inibem a produção de testosterona pelas células de Leydig (Garrouch *et al.*, 2023; He *et al.*, 2023; Martinez *et al.*, 2023; Erbay *et al.*, 2021).

Pesquisas recentes indicam que a infecção por COVID-19 pode afetar os hormônios sexuais masculinos, outro possível efeito da infecção que pode contribuir para as alterações observadas nos espermatozoides (He *et al.*, 2023; Martinez *et al.*, 2023; Paoli *et al.*, 2022). O hipogonadismo, baixos níveis séricos de androgênios circulantes, foi inicialmente relatado em pacientes hospitalizados com COVID-19 em estado agudo por Salônia *et al.* em 2021.

He *et al.* (2023) e Paoli *et al.* (2022) descreveram uma redução dos níveis séricos de testosterona e FSH e o aumento do LH, em pacientes com COVID-19. Entretanto, um estudo de pré e pós-COVID-19 não apresentou mudanças significantes nos níveis de hormônios sexuais antes e depois da infecção, sugerindo que a desregulação hormonal não está correlacionada com a infecção pelo SARS-CoV-2 (Che *et al.*, 2022).

Além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido associada ao aumento dos marcadores inflamatórios, e esse estado inflamatório, semelhante ao estado de baixa tensão de oxigênio, está relacionado ao estresse oxidativo e à produção de radicais livres. O estresse oxidativo pode causar danos às células de Leydig, interromper a capacidade de produção de testosterona e afetar as células germinativas, dificultando, portanto, o processo de espermatogênese (Collins *et al.*, 2022).

As Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), também conhecidas como radicais livres, são produtos resultantes do metabolismo do oxigênio (O₂) e se caracterizam pela presença de pelo menos um elétron desemparelhado em sua estrutura. Isso confere a elas alta reatividade química (Martinez *et al.*, 2023; Aschauer *et al.*, 2023). Nesse cenário, estima-se que níveis elevados de EROs estejam associados a 30% a 80% dos casos de infertilidade masculina (Barbosa *et al.*, 2010).

O estresse oxidativo consiste no desequilíbrio na homeostase celular entre a presença de EROs e a atividade dos sistemas antioxidantes. Isso ocorre quando a quantidade de oxidantes excede a capacidade dos agentes antioxidantes da célula para neutralizá-los ou eliminá-los, seja devido à produção excessiva de EROs ou à incapacidade de controlá-los (Martinez *et al.*, 2023; Kumar *et al.*, 2022; Aschauer *et al.*, 2023).

As membranas celulares são um dos componentes biológicos mais atingidos pelas EROs. Isso ocorre devido a um fenômeno conhecido como lipoperoxidação, que causa prejuízos em suas estruturas e permeabilidade. Esses prejuízos podem ter consequências ainda mais sérias no organismo, causando inclusive danos em proteínas e no DNA. Perda da seletividade nas trocas iônicas, aumento na produção de produtos tóxicos, envelhecimento e morte celular são alguns dos resultados da lipoperoxidação de membranas (Ferreira; Matsubara, 1997). Outras patologias como as doenças cardiovasculares, neurológicas, diabetes e neoplasias também apresentam níveis elevados de EROs, isso demonstra o impacto biológico das EROs nos sistemas celulares (Silva; Jasiulionis, 2014).

Os espermatozoides são células particularmente sensíveis ao estresse oxidativo e têm limitada capacidade de reparação dos danos provocados por ele. O aumento do estresse oxidativo pode resultar em efeitos prejudiciais, como a peroxidação lipídica, a fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA) e a morte celular por apoptose em

resposta ao estresse oxidativo. Isso pode reduzir a contagem de espermatozoides e consequentemente alterar a qualidade do esperma. Dessa forma, a elevada produção de EROs no sistema reprodutor masculino tem impactos significativos na qualidade do esperma e, consequentemente, na fertilidade masculina. Por isso, é fundamental manter um equilíbrio adequado entre os EROs e antioxidantes para preservar a saúde reprodutiva e a fertilidade masculina (Parece, 2022).

Além disso, a avaliação da expressão gênica, identificou os genes GLO1, GPR135, DYNLL2 e EPB41L3, que apresentaram uma forte associação com a azoospermia e a COVID-19. Ao realizar a análise de dois subtipos moleculares diferentes, descobriu-se que os genes relacionados à azoospermia estavam correlacionados com características clinicopatológicas como idade, número de dias de hospitalização, tempo em ventilação mecânica, escore de Charlson e níveis de dímero D em pacientes com COVID-19 (He *et al.*, 2023).

Contudo, Chen *et al.* (2023), descreveu que 460 genes diferencialmente expressos relacionados à COVID-19, estavam visivelmente associados a danos ao DNA e à sinalização ligada ao reparo, relacionada ao ciclo celular e à ubiquitinação. Um fator que resulta em características anormais e redução na qualidade do semen em homens com COVID-19 é a fragmentação do DNA. Uma outra constatação importante é que o CIB1 pode se revelar um biomarcador com potencial para identificar o comprometimento da espermatogênese provocado pela COVID-19, já que o mesmo desempenha um papel na entrada do vírus nas células endoteliais dérmicas, e é crucial para o ciclo celular das células espermatogênicas e/ou a diferenciação das células de Sertoli (Chen *et al.*, 2023).

Por outro lado, o estresse também pode afetar a fertilidade masculina, já que níveis elevados de cortisol já foram relacionados à infertilidade. Logo, o estresse pode resultar na redução da qualidade do esperma (Kumar *et al.*, 2022). Além disso, a ansiedade excessiva pode levar à diminuição da libido e, em alguns casos, na disfunção erétil (Ilacqua *et al.*, 2018).

Vacinação e infertilidade masculina

Diante dos artigos selecionados que envolviam a vacinação e a infertilidade masculina, apenas Gat *et al.* (2022) constatou um declínio temporário seletivo da

concentração de espermatozoides e da contagem móvel total 3 meses após a vacinação com a vacina da Pfizer, seguido de recuperação (Tabela 2).

Massarott *et al.* (2022), Lifshitz *et al.* (2022) e Reshini *et al.* (2022) não observaram alterações nos parâmetros do sêmen após a vacinação (Tabela 2). Os valores mantiveram-se nos padrões de referência definidos pela OMS, sem alterações no pré e pós vacina, refletindo assim que não há qualquer efeito prejudicial na fertilidade dos homens causado pela vacinação.

Todos os autores avaliaram a fertilidade de homens vacinados entre 30 e 42 anos. Limitações foram identificadas em todos os artigos, seja pela análise de grupos relativamente homogêneos ou pelo número da amostra ser relativamente pequeno. Além disso, a rapidez pela busca de um imunizante que o cenário da pandemia exigia e a medida que a busca por informações de possíveis efeitos colaterais crescia, estudos e pesquisas necessitaram se adequar as condições para promover a descoberta e o conhecimento desejados (Butantan, 2020).

Pelos critérios de inclusão e exclusão deste artigo, somente publicações relacionadas a vacina produzida pela Pfizer/BioNTech foram avaliadas. Isso reflete uma lacuna de conhecimento correlacionando as outras vacinas existentes no mercado e a infertilidade masculina. Entretanto, a conclusão unânime entre esses autores sugere que a vacinação é segura e uma forma eficaz de controlar a disseminação do vírus, sendo a melhor medida profilática no combate a COVID-19 (Massarott *et al.*, 2022; Lifshitz *et al.*, 2022; Reschini *et al.*, 2022; Gat *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que existe uma relação entre COVID-19 e infertilidade masculina, a qual pode ser observada pela análise do espermograma, porém, como sugerido e evidenciado por todos os autores (Donders *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Paoli *et al.*, 2022) que avaliaram o período pós infecção, após 2 meses ou mais, os parâmetros de fertilidades são restabelecidos. Várias vias estão relacionadas com esse processo, sendo elas: inflamação, estresse oxidativo, variações na expressão gênica, efeitos imunológicos, ruptura da barreira hemato-testicular, alteração na regulação do sistema endócrino, disfunção erétil, superexpressão de interleucinas, bem como outros



marcadores e sinalizadores imunológicos e inflamatórios, além dos aspectos emocionais relacionados ao contexto pandêmico. Isso demonstra a complexidade desse processo patológico, uma vez que envolve inúmeras vias.

Dentre os autores que analisaram a questão da imunização, não foi observada relação relatada entre a vacinação e a infertilidade masculina. Isso sugere que a vacina é segura, porém mais estudos são necessários, uma vez que a COVID-19 é uma doença recente, assim como seus respectivos imunizantes. Além disso, necessita-se realizar uma avaliação em um espectro de tempo mais longo, já que este é um fator importante para determinar se realmente a imunização interfere ou não na infertilidade masculina.

REFERÊNCIAS

- Agarwal, A. et al. Male Infertility. **The Lancet**, v. 397, n. 10271, p. 319–333, jan. 2021.
- Aitken, R. J. COVID-19 and male infertility: An update. **Andrology**, v. 10, n. 1, p. 8–10, 2021.
- Aksak, T. et al. Investigation of the effect of COVID-19 on sperm count, motility, and morphology. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 11, p. 5201–5205, 1 nov. 2022.
- Aschauer J, Sima M, Imhof M. Recovery of sperm quality after COVID-19 disease in male adults under the influence of a micronutrient combination: A prospective study. **Arch Ital Urol Androl**. 2023 Mar 13;95(1):11157. doi: 10.4081/aiua.2023.11157. PMID: 36924370.
- Barbosa, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.
- Barros, Bianca Maria, Taina Stefani dos Santos, and Claudemir de Carvalho. "INFERTILIDADE MASCULINA DE ORIGEM GENÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA." **Revista Ciência e Saúde On-line** 5.2 (2020).
- Beelen, K. et al. [Confusion and abdominal pain after COVID-19 vaccination]. **Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde**, v. 165, p. D6055, 20 maio 2021.



Best, J. C. et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. **The World Journal of Men's Health**, v. 39, 2021.

Bilotta, C. et al. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 729251, 2021.

Brotherton, J., Koch, U.J. and Hammerstein, J. (1979), The Routine Spermogram in the Assessment of Male Fertility. **International Journal of Andrology**, 2: 489-500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.1979.tb00080.x>

Chen, Y. et al. Exploration of the common genetic landscape of COVID-19 and male infertility. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 20 mar. 2023.

Chu, D. S.; Shakes, D. C. Spermatogenesis. **Germ Cell Development in C. elegans**, p. 171–203, 28 jun. 2012.

Collins, A. B., Zhao, L., Zhu, Z., Givens, N. T., Bai, Q., Wakefield, M. R., & Fang, Y. (2022). Impact of Covid-19 on male fertility. **Urology**.

Da Silveira, A. et al. MUDANÇAS DECORRENTES DA PANDEMIA DE CORONAVÍRUS NA VOZ DE ADOLESCENTES ACOLHIDOS. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 95, n. 36, 4 nov. 2021.

Dias, Sara Almeida; Fazenda, Juliana Maria; De Paula Ramos, Lucas. Interferência do COVID-19 na fertilidade masculina. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e169111537211-e169111537211, 2022.

Donders, G. G. G. et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the Sperm COVID test. **Fertility and Sterility**, v. 117, n. 2, p. 287–296, fev. 2022.

Dutta, S.; Sengupta, P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. **Reproductive Sciences**, v. 28, p. 23–26, 2020.



Edition, Fifth. Examination and processing of human semen. **Geneva: World Health, 2010.**

Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, Yaris M, Gultekin MH. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. **Andrology**. 2021 Jul;9(4):1060-1065. doi: 10.1111/andr.13019. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33851521; PMCID: PMC8251422.

Excesso de mortalidade associado à pandemia de COVID-19 foi de 14,9 milhões em 2020 e 2021. **Organização Pan-Americana de Saúde, 2022.** Disponível em:<<https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2022-excesso-mortalidade-associado-pandemia-covid-19-foi-149-milhoes-em-2020-e-2021>>. Acesso em: 23 mai. 2023.

Ferreira, A. L. A.; Matsubara, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira, v. 43, n. 1, mar. 1997.**

Franken, D. R., & Oehninger, S. (2012). Semen analysis and sperm function testing. **Asian journal of andrology, 14(1), 6–13.** <https://doi.org/10.1038/aja.2011.58>

Gallup JR, Gordon G.; Finn, Mary M.; Sammis, Becky. On the origin of descended scrotal testicles: the activation hypothesis. **Evolutionary psychology, v. 7, n. 4, p. 147470490900700402, 2009.**

Galuppo, A. G. Spermatogonial stem cells as a therapeutic alternative for fertility preservation of prepubertal boys. **Einstein (São Paulo), v. 13, n. 4, p. 637–639, dez. 2015.**

Garrouch S, Sallem A, Ben Fredj M, Kooli R, Bousabbeh M, Boughzala I, Sriha A, Hajjaji A, Mehdi M. Deleterious impact of COVID-19 pandemic: Male fertility was not out of the bag. **PLoS One**. 2023 May 8;18(5):e0284489. doi: 10.1371/journal.pone.0284489. PMID: 37155673; PMCID: PMC10166489.

Gat I, Kedem A, Dviri M, Umanski A, Levi M, Hourvitz A, Baum M. COVID-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among



semen donors. **Andrology**. 2022 Sep;10(6):1016-1022. doi: 10.1111/andr.13209. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35713410; PMCID: PMC9350322.

Gat, I. et al. COVID-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. **Andrology**, p. 1-7, 2022.

He J, Zhao Y, Zhou Z, Zhang M. Machine learning and integrative analysis identify the common pathogenesis of azoospermia complicated with COVID-19. **Front Immunol**. 2023 May 22;14:1114870. doi: 10.3389/fimmu.2023.1114870. PMID: 37283758; PMCID: PMC10239851.

Ilacqua, A. et al. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 1, 26 nov. 2018.

Jarczak, D.; Nierhaus, A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. **International Journal of Molecular Sciences**. 2022,23,11740. <https://doi.org/10.3390/ijms231911740>

Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., Krausz, C., & European Association of Urology Working Group on Male Infertility (2012). European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. **European urology**, 62(2), 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>

Kumar T, Jha K, Zabihullah M, Neelu K, Kumar Y, Siddharth K. Effects of the COVID-19 pandemic on semen quality in male partners of infertile couples: a hospital-based observational study. **Asian J Androl**. 2023 Mar-Apr;25(2):240-244. doi: 10.4103/aja202278. PMID: 36348579; PMCID: PMC10069688.

La, J.; Katz, D. J. Linking COVID-19 Vaccine and Male Infertility – Not on Fertile Ground. **BJU International**, p. 20-21, 2022.

Li, H. et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. **E Clinical Medicine**, v. 28, 1 nov. 2020.

Lifshitz D, Haas J, Lebovitz O, Raviv G, Orvieto R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? **Reprod Biomed**



Online. 2022 Jan;44(1):145-149. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.09.021. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34815157; PMCID: PMC8489287.

Lv, C. et al. Role of Selective Autophagy in Spermatogenesis and Male Fertility. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2523, 23 nov. 2020.

Machado, C. L. Entenda o que é a taxa de transmissão da COVID-19!. **Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**, 2023. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/164-taxa-de-transmissao-covid-19>>.

Acesso em: 23 mai. 2023.

Malta, D. C. et al. A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, 2020.

Martinez, M. S. et al. COVID-19 associates with semen inflammation and sperm quality impairment that reverses in the short term after disease recovery. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 11 jul. 2023.

Massarotti, C. et al. mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines Do Not Affect Male Fertility: A Prospective Study. **The World Journal of Men's Health**, v. 40, n. 4, p. 561, 2022.

Martins, P. e Matias, O. **Biologia** 12, Vol.1, Areal Editores, 1ª edição, Porto, 2011.

Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2021 Feb;25(3):1663-1669. doi: 10.26355/eurrev_202102_24877. PMID: 33629336.

Moreira, C. (2015). Espermatogênese. **Revista de Ciência Elementar**, 3(2)

Nassau, D. E. et al. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. **BJU International**, v. 129, n. 2, p. 143–150, 2022.



Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS

Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em:
<<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>.

Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. **Fertil Steril.** 2020 Jun;113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32482249; PMCID: PMC7164916.

Paoli D, Pallotti F, Anzuini A, Bianchini S, Caponecchia L, Carraro A, Ciardi MR, Faja F, Fiori C, Gianfrilli D, Lenzi A, Lichtner M, Marcucci I, Mastroianni CM, Nigro G, Pasculli P, Pozza C, Rizzo F, Salacone P, Sebastianelli A, Lombardo F. Male reproductive health after 3 months from SARS-CoV-2 infection: a multicentric study. **J Endocrinol Invest.** 2023 Jan;46(1):89-101. doi: 10.1007/s40618-022-01887-3. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35943723; PMCID: PMC9362397.

Patel, D. P. et al. The impact of SARS-CoV-2 and COVID-19 on male reproduction and men's health. **Fertility and Sterility**, v. 115, n. 4, p. 813–823, 2021.

Rafiee B, Bagher Tabei SM. The effect of N-acetyl cysteine consumption on men with abnormal sperm parameters due to positive history of COVID-19 in the last three months. **Arch Ital Urol Androl.** 2021 Dec 21;93(4):465-467. doi: 10.4081/aiua.2021.4.465. PMID: 34933532.

Rato, L., Alves, M. G., Socorro, S., Duarte, A. I., Cavaco, J. E. Oliveira, P. F. (2012). Metabolic regulation is important for spermatogenesis. **Nature Reviews Urology**, 9(6), 330-338

Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML): BOAS PRÁTICAS EM LABORATÓRIO CLÍNICO [s.l: s.n.]. Disponível em:
<https://177.69.167.178/pdf/RecomendacoesSBPCML_BoasPraticasEmLaboratorioClinico.pdf>. Acesso em: 29 out. 2023.



Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. COVID-19 Vaccination Does Not Affect Reproductive Health Parameters in Men. **Front Public Health**. 2022 Feb 2;10:839967. doi: 10.3389/fpubh.2022.839967. PMID: 35186854; PMCID: PMC8847439.

Roser, M.; Ritchie, H. Coronavirus Disease (COVID-19). **Our World in Data**, v. 1, n. 1, 4 mar. 2020.

Russel, L. D.; Griswold, M. D. **The Sertoli cell**. 1 ed. 1993.

Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, Gidon A, Thornton M, Merhi Z. A Case of Asthenozoospermia Following COVID-19 Infection. **Reprod Sci**. 2022 Sep;29(9):2703-2705. doi: 10.1007/s43032-022-00975-2. Epub 2022 May 23. PMID: 35606631; PMCID: PMC9126095.

Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. **J Cell Mol Med**. 2020 Aug;24(16):9472-9477. doi: 10.1111/jcmm.15541. Epub 2020 Jun 28. PMID: 32594644; PMCID: PMC7361928.

Silva, C. T. DA; Jasiulionis, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38–42, 2014.

Soares, M. **Infertilidade Masculina: Stress Oxidativo e o Uso de Antioxidantes**, 2022. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/141808/2/568803.pdf>>.

Soheila, Pourmasumi et al. The Effect of Long COVID-19 Infection and Vaccination on Male Fertility; A Narrative Review. **Vaccines**, v. 10, n. 12, p. 1982–1982, 2022.

Stigliani S, Massarotti C, Bovis F, Maccarini E, Anserini P, Scaruffi P. Semen parameters and male reproductive potential are not adversely affected after three or more months of recovery from COVID-19 disease. **Front Reprod Health**. 2023 Jan 20;4:1114308. doi: 10.3389/frph.2022.1114308. PMID: 36743823; PMCID: PMC9895115.



Stylianou, N. Número real de mortes por COVID no mundo pode ter chegado a 15 milhões, diz OMS. **BBC News Brasil**, 2022. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-61332581>>. Acesso em: 23 mai. 2023.

Sunder M, Leslie SW. Semen Analysis. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564369/>

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. **World Health Organization**, 2023. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 18 mai. 2023.

World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6. ed. **Geneva: World Health Organization, Cop**, 2021.

Yan, Qiu et al. Autophagy: A Double-Edged Sword in Male Reproduction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 15273, 2022.