

Existe relação entre COVID-19 e infertilidade masculina?

Is there a relationship between COVID-19 and male infertility?

Juliana Stracci*

Júlia Teixeira Trezena de Brito**

Tatiana de Aguiar Tajra***

Ravendra Ryan Moniz****

Resumo: A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), expressa em diversos órgãos, como testículo, é receptor do SARS-CoV-2. Logo, investigou-se o risco potencial da infecção viral na fertilidade masculina, por meio de revisão narrativa no PubMed com os descritores "Infertility, Male", "SARS-CoV-2" e "COVID-19" cruzados pelo operador "AND". Dos 81 resultados, foram selecionados 10 artigos, pelos critérios de exclusão de fuga temática, revisões de literatura e editoriais. Dentre as alterações do sistema reprodutor masculino, foram encontrados desconforto testicular e escrotal, comprometimento seminal relacionado à modificação morfológica do espermatozoide, concentração, contagem e motilidade reduzidas, níveis séricos de testosterona (T), hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) reduzidos, porém, não foi detectado SARS-CoV-2 em amostras seminais. Essas alterações seminais foram relacionadas a altos níveis de ECA2, interleucinas e outras citocinas nas células testiculares, que possuem maior expressão desses fatores se comparados às células pulmonares. Ademais, a taxa de ECA2 foi maior em homens inférteis, induzindo impactos reprodutivos do vírus pela ativação anormal da via ECA2. Portanto, sugere-se impacto na fertilidade masculina, todavia devido à atualidade do tema, é necessário que os estudos sejam concluídos.

Palavras chaves: Infertilidade Masculina. SARS-CoV-2. COVID-19.

Abstract: The angiotensin-2 converting enzyme (ACE2), expressed in several organs, including the testicles, is a SARS-CoV-2 receptor. Therefore, the potential risk of viral infection in male fertility was investigated through a narrative review on PubMed using the descriptors "Infertility, Male", "SARS-CoV-2" and "COVID-19" crossed by the operator "AND". From the 81 results, 10 articles were selected according to the exclusion criteria of thematic escape, literature review and editorial. Among the changes in the male reproductive system, testicular and scrotal discomfort, seminal commitment related to the morphological modification of sperm, reduced sperm concentration, count and motility, reduced serum testosterone (T), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). However, SARS-CoV-2 was not detected in seminal samples. These seminal changes have been related to high levels of ACE2, interleukins and other cytokines in the testicular cells, which have higher expression of this factors when compared to lung cells. Therefore, an impact on male fertility is suggested, however, due to the topicality of the theme, it is necessary that studies are completed.

Keyword: Infertility, Male. SARS-CoV-2. COVID-19.

* Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário São Camilo. E-mail: julianastracci@uol.com.br

** Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário São Camilo. E-mail: jutrezena@gmail.com

*** Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário São Camilo. E-mail: tati.tajra@gmail.com

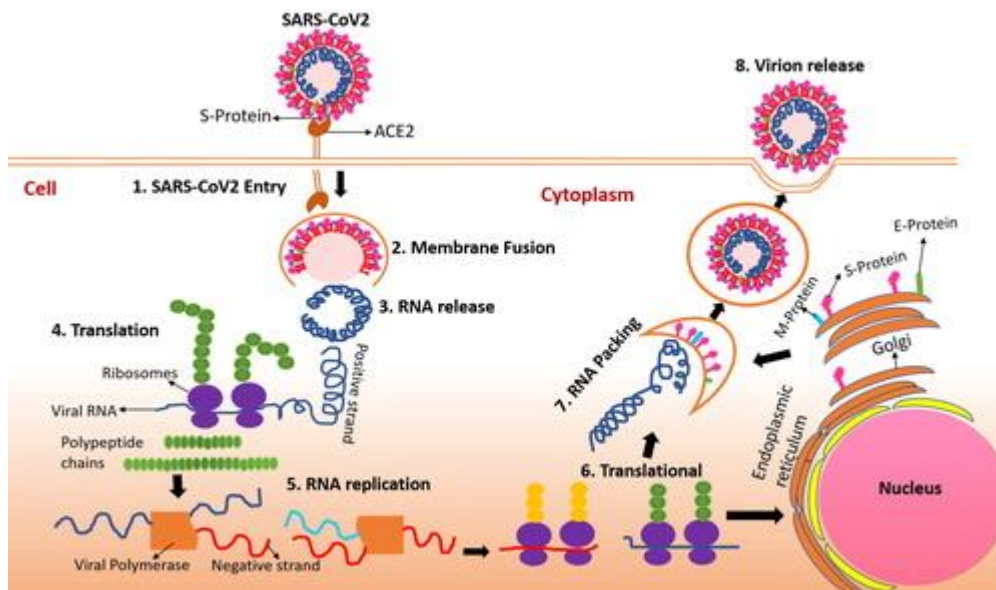
**** Mestre em Urologia pela FAP – Hospital A. C. Camargo, Docente do Centro Universitário São Camilo, E-mail: ravendra.moniz@prof.saocamilo-sp.br

1. INTRODUÇÃO

Recentemente, o patógeno viral SARS-CoV-2, causador da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19), tem se mostrado uma ameaça significativa à saúde pública mundial. Os primeiros casos da infecção viral foram relatados na cidade de Wuhan na China em dezembro de 2019 e, desde então, milhões de casos foram confirmados pelo mundo¹⁻⁴.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) desempenha papel crucial na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que atua como receptor para a entrada do vírus nas células-alvo³⁻⁸. Do mesmo modo do SARS-CoV, a entrada do SARS-Cov-2 nas células humanas ocorre a partir da ligação da glicoproteína Spike (S) – enzima de superfície viral – com a ECA2 localizada na membrana celular da célula hospedeira. Com a mediação da serinoprotease transmembrana II (TMPRSS2), a região S1 da proteína S se liga ao receptor, enquanto a região S2 permite que o vírus se funda à membrana celular da célula-alvo^{3,7-8}. Após a fusão, o genoma viral é liberado no citoplasma e as organelas da célula hospedeira passam a realizar replicação do RNA viral⁸.

Figura 1 – Diagrama esquemático do mecanismo de entrada de COVID-19, replicação viral e empacotamento de RNA viral na célula humana



Fonte: Boopathi, 2020

A ECA2 é expressa em diversos órgãos e sistemas, como sistema respiratório, sistema digestivo, sistema cardiovascular e sistema genurinário, incluindo os testículos^{1,4,6}. Estudos prévios mostraram uma alta expressão do receptor ECA2 nos testículos, principalmente nas membranas celulares de espermatogônias, células de Leydig e células de Sertoli^{7,9}. A proporção de espermatogônias com expressão de ECA2 para população total de espermatogônias se assemelha à proporção de pneumócitos tipo II.

Como os estudos relacionados à COVID-19 ainda são recentes e, em grande parte, limitados, ainda há muitos aspectos da doença a serem considerados. Com base na fisiopatologia da doença, na alta expressão testicular de ECA2 e na epidemiologia, esta revisão objetivou investigar e reunir informações acerca do efeito da infecção por SARS-CoV-2 no sistema reprodutivo masculino e do seu risco potencial na fertilidade masculina.

2. MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão narrativa realizada a partir de busca na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Infertility, Male", "SARS-CoV-2" e "COVID-19" cadastrados no DECS e cruzados pelo operador booleano "AND". Não houve a aplicação de nenhum filtro específico

para a busca, de forma que foram obtidos 81 resultados inicialmente. Após a leitura dos títulos e resumos e a aplicação dos critérios de inclusão (amostra masculina de pacientes que tiveram diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2) e exclusão (fuga temática, revisões sistemáticas e não sistemáticas, relatos de caso e editoriais), foram selecionados 10 artigos para estudo.

3. RESULTADOS

Tabela 1 – Resumo dos resultados que mostram o impacto da infecção por SARS-CoV-2 na fertilidade masculina

| Autores | Tipo de Amostra | Tamanho da Amostra e Estágio de Infecção | Resultado da Análise do Esperma | Níveis hormonais | Expressão de ECA2 | Resultado da Análise do Tecido |
|----------------------|--|---|---|------------------|---|--------------------------------|
| Holtmann et al. 2020 | Sêmen e Sangue | 18 homens recuperados, 14 não afetados e 2 com infecção aguda | Pacientes com infecção aguda apresentaram comprometimento significativo da concentração espermática, nº total de espermatozoides por ejaculação, nº total de motilidade progressiva, nº total de motilidade completa e nº total de espermatozoides imóveis, contudo, os valores ainda estavam dentro dos parâmetros de normalidade. | - | - | - |
| Shen et al. 2020 | Células túbicas (GSE106 487, GSE112 013) | GSE112013 de 3 homens jovens normais. GSE106487 de 2 homens normais adultos, 7 homens com azoospermia obstrutiva e 1 homem com azoospermia não obstrutiva | - | - | Homens saudáveis x Infertilidade: Maior expressão de ECA2 em homens inférteis | - |

| Autores | Tipo de Amostra | Tamanho da Amostra e Estágio de Infecção | Resultado da Análise do Esperma | Níveis hormonais | Expressão de ECA2 | Resultado da Análise do Tecido |
|-------------------|--|---|---|---|-------------------|--------------------------------|
| Temiz et al. 2021 | Sêmen e Sangue | 10 homens saudáveis, 10 homens com infecção aguda antes do tratamento e 10 homens após o tratamento | Com exceção da morfologia seminal, que estava alterada nos pacientes antes e depois do tratamento ($p = 0,0006$). Todos os outros parâmetros seminais foram normais, tanto no controle como nos pacientes. | Apesar de todos os níveis hormonais estarem normais nos pacientes e nos controles, os níveis médios séricos de FSH, LH e T foram menores nos pacientes em relação aos controles | - | - |
| Rual et al. 2021 | Sangue, urina, sêmen e secreções prostáticas expressas (SPE) | 74 homens recuperados de COVID-19 | As características do sêmen estavam dentro dos valores de referência, contudo, em comparação com os homens saudáveis, os pacientes apresentaram motilidade total e contagem de espermatozoides mais baixas. Além disso, as concentrações de espermatozoides apresentaram diminuição conforme a gravidade da doença e a contagem total de espermatozoides foi significativamente mais baixa nos indivíduos com recuperação | Não foram observadas alterações nos níveis hormonais. | - | - |

| Autores | Tipo de Amostra | Tamanho da Amostra e Estágio de Infecção | Resultado da Análise do Esperma | Níveis hormonais | Expressão de ECA2 | Resultado da Análise do Tecido |
|------------------|---|--|---|------------------|---|---|
| Li et al. 2020 | Sêmen e tecido do testículo e epidídimo | 23 amostras de sêmen de pacientes com COVID-19, 22 amostras de sêmen de controles saudáveis, 6 amostras de autópsias de testículo e epidídimo de pacientes que morreram de COVID-19 e 6 amostras cirúrgicas de controles de pacientes sem COVID-19 | Foram observadas diminuições nas concentrações médias espermatozoides de pacientes com COVID-19 quando comparados aos controles. Além disso, 9 pacientes se enquadraram nos critérios de oligozoospermia pela OMS e 14 pacientes apresentaram leucitospermia, de acordo com os critérios da OMS. Por fim, também foi observado níveis maiores de determinadas pró-citocinas inflamatórias e quimiocinas nos pacientes com COVID-19. | - | Não houve diferença na expressão de ECA2 entre os pacientes controles e pacientes com COVID-19. | Nos tecidos de autópsia foram encontradas diferenças histológicas e imunológicas significativas quando comparados aos tecidos cirúrgicos. |
| Best et al. 2021 | Sêmen | 30 homens com diagnóstico de infecção aguda por SARS-CoV-2 | A concentração e o TSN para homens com SARS-CoV-2 (+) (mediana 11,5, IQR = 26,8; mediana 12,5, IQR = 52,1, respectivamente) foi significativamente menor do que os homens com SARS-CoV-2 (-) (mediana 21,5, IQR = 21,5; mediana 58,2, IQR = 70,5, respectivamente) (p = 0,0048; p = 0,0024, respectivamente) (Motilidade não foi avaliada) * (TSN: número total espermatozoide) | - | - | - |

| Autores | Tipo de Amostra | Tamanho da Amostra e Estágio de Infecção | Resultado da Análise do Esperma | Níveis hormonais | Expressão de ECA2 | Resultado da Análise do Tecido |
|--------------------|-----------------|---|---|------------------|---|--------------------------------|
| Maleki et al. 2021 | Sêmen | 189 participantes (COVID-19, n = 84; CON, n = 105) | <p>Grupo COVID-19: níveis significativamente mais baixos de volume do sêmen, motilidade progressiva, morfologia espermática, concentração espermática e o nº de espermatozoides (P <0,05).</p> <p>Grupo Controle: nenhuma diferença significativa foi observada em qualquer momento (P > 0,05).</p> | - | <p>Grupo Covid- 19: Maior atividade de ECA2 (P < 0,05).</p> <p>Grupo Covid-19 com acompanhamento: Diminuição da atividade em 30 a 60 dias (P < 0,05).</p> <p>Grupo controle: Nenhuma mudança substancial (P > 0,05).</p> | - |
| Güven et al. 2021 | Sêmen | 26 homens com curso leve da doença e 43 homens com curso moderado da doença | <p>Grupo sintomático leve: Diminuição da motilidade progressiva e total (p = 0,02 para ambos) e a vitalidade (p = 0,03)</p> <p>Grupo sintomático moderado: redução em todos os parâmetros do esperma, incluindo o volume do sêmen, foi estatisticamente significativa (p <0,05 para todos)</p> | - | - | - |

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou a COVID-19 como uma pandemia. Isso motivou a comunidade científica a realizar estudos a fim de compreender a ação do SARS-CoV-2 no organismo humano, tanto nos pacientes com infecção aguda quanto nos recuperados. Sabendo que outras infecções causam impacto no sistema reprodutivo masculino, este estudo buscou verificar se existe alguma relação do COVID-19 com a infertilidade masculina.

Como já explicado anteriormente, a ECA2 é um receptor de SARS-CoV-2 e está presente nas gônadas masculinas⁶. Foi observado que a expressão de ECA2 nas células testiculares diferem em quantidade, e as células de Sertoli são as que apresentam maior proporção de expressão em relação às demais¹. Relatou-se maior expressão de ECA2 nas células testiculares quando comparadas às células pulmonares, dessa forma, o testículo apresenta grande potencial de infecção pelo vírus, o que pode trazer consequências para a fertilidade masculina⁵.

A alta atividade de ECA2 foi relacionada com a gravidade da doença e piora na qualidade do sêmen⁷. O resultado da análise seminal evidenciou diminuição do volume e concentração do sêmen, diminuição da motilidade espermática, menor número de espermatozoides, além de alterações da morfologia, em pacientes com doença moderada a grave, quando comparados ao grupo controle. Resultados similares foram encontrados em outros dois estudos, entretanto, em um deles as alterações também foram vistas em pacientes com doença leve^{1,9}. Todavia, em outro estudo, apenas a morfologia seminal estava alterada nos pacientes, os demais parâmetros foram todos normais, tanto para pacientes quanto para controles¹⁰. Os pacientes também foram classificados como oligospermico e com leucospermia, de acordo com os critérios da OMS, devido às diminuições nas concentrações de espermatozoide¹¹. Em nenhuma das análises seminais foram encontrados RNA de SARS-CoV-2^{1-7,9-11}.

Com relação às amostras sanguíneas, foram avaliados os níveis hormonais (testosterona, LH e FSH), os quais estavam dentro dos valores de normalidade tanto nos pacientes quanto nos controles, apesar de apresentarem níveis mais baixos em infectados^{2,10}.

Ademais, foram analisados tecidos testiculares e epididimários de pacientes que faleceram por COVID-19 comparados com pacientes cirúrgicos sem a doença, sendo observadas diferenças significativas, as quais são: (1) exsudação de hemácias no testículo e epidídimo de dois pacientes falecidos por COVID-19, e no epidídimo de 1 dos pacientes; (2) edema intersticial e congestão no testículo e no epidídimo de todos os pacientes; (3) epitélio seminífero adelgado e túbulos seminíferos com maior eliminação epitelial espermato gênica; (4) proporção de células apoptóticas nos tecidos dos pacientes falecidos por COVID-19 2,95 vezes maiores. Com relação aos mediadores imunológicos, observou-se nos tecidos de autópsia: (1) aumento da concentração de linfócitos T e macrófagos no interstício do tecido testicular, ao redor dos vasos e do tecido do epidídimo; (2) linfócitos ocasionais ao redor do ducto epididimal; (3) precipitação de IgG nos túbulos seminíferos de 4 pacientes¹¹.

4. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo apontam um comprometimento significativo da qualidade seminal pela infecção por SARS-CoV-2, principalmente nos parâmetros de concentração e motilidade espermática. Apesar de, em sua maioria, os pacientes das amostras dos estudos selecionados apresentarem características seminais dentro da normalidade, os valores eram inferiores quando comparados aos de uma população masculina saudável. Ademais, os valores pareceram reduzir ainda mais conforme a gravidade da doença.

O mesmo achado foi observado em relação aos níveis séricos de FSH, LH e T, que apesar de estarem dentro da normalidade em pacientes com histórico de infecção, apresentavam médias

reduzidas em comparação à população não infectada. Porém, as alterações hormonais não foram vistas em todos os estudos.

Outra divergência encontrada dos estudos foi em relação à expressão de ECA2, que alguns estudos relataram como aumentada em pacientes com COVID-19 e outros relataram não haver diferença quando comparados à pacientes saudáveis.

5. CONCLUSÃO

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.

6. REFERÊNCIAS

- Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel JS, Bielfeld AP. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril* [Internet]. 2020 Ago [citado em 2021 setembro 23];114(2):233-238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650948/>
- Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, Li R, Luan Y, Liu X, Yu G, Xu S, Yuan X, Wang S, Yang W, Ye Z, Liu J, Wang T. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology* [Internet]. 2021 Jan [citado em 2021 setembro 23];9(1):99-106. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150723/>
- 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* [Internet]. 2020 Jun [citado em 2021 setembro 23];113(6):1135-1139. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482249/>
- Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, Rosete O, Mora B, Arora H, Ibrahim E, Ramasamy R. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health* [Internet]. 2021 Jul [citado em 2021 setembro 23];39(3):489-495. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663031/>
- 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* [Internet]. 2020 Ago [citado em 2021 setembro 23];24(16):9472-9477. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594644/>
- Liu X, Chen Y, Tang W, Zhang L, Chen W, Yan Z, Yuan P, Yang M, Kong S, Yan L, Qiao J. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 Jul [citado em 2021 setembro 23];63(7):1006-1015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361911/>
- Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* [Internet]. 2021 Mar [citado em 2021 setembro 23];161(3):319-331. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522983/>

8. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2021 Jun [citado em 2021 setembro 23]; 39(9):3409-3418. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306836/>
9. 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* [Internet]. 2021 Jul [citado em 2021 setembro 23];9(4):1060-1065. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851521/>
10. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, Alkurt G, Doganay L, Yuruk E, Muslumanoglu AY. 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* [Internet]. 2021 Mar [citado em 2021 setembro 23];53(2):e13912. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244788/>
11. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar MI, Wu C, Long Y, Lu W, Pan F, Meng T, Zhao K, Zhou L, Shen S, Liu L, Liu Q, Xiong C. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Nov [citado em 2021 setembro 23];28:100604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134901/>