



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GILSON TENÓRIO OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19, TESTOSTERONA  
E HIPOGONADISMO. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E  
META-ANÁLISE**

**Salvador - BA**

**2023**



**GILSON TENÓRIO OLIVEIRA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID-19, TESTOSTERONA  
E HIPOGONADISMO. UMA REVISÃO SISTEMÁTICA  
E META-ANÁLISE**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa 1 (MP1).

Orientadora: Daniele Brustolim

**Salvador – BA**

**2023**



# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	6
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	6
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>7</b>
3.1	A TESTOSTERONA	7
3.2	COVID-19 E O HIPOGONADISMO	8
3.3	TESTOSTERONA E O PROGNÓSTICO DA COVID-19	9
3.4	COVID-19 E SÊMEN	10
3.5	POSSÍVEIS MEDIADORES DO IMPACTO DA COVID-19 NOS HORMÔNIOS ANDROGÊNICOS	10
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>13</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO	13
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
4.3	SITES DE BUSCA NA LITERATURA	14
4.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA	14
4.5	SELEÇÃO DE ESTUDOS	14
4.6	EXTRAÇÃO DE DADOS	15
4.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	16
4.8	ANÁLISE DE HETEROGENEIDADE	16
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
4.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	18
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>19</b>
5.1	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA NO GRUPO COVID-19 E CONTROLES	29
5.2	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE FSH NO GRUPO COVID-19 E CONTROLES	30
5.3	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE LH NO GRUPO COVID-19 E CONTROLES	31
5.4	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES NO GRUPO COVID-19 E CONTROLES	31
5.5	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA NO GRUPO COVID-19 GRAVE E MODERADO/LEVE	32
5.6	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE FSH NO GRUPO COVID-19 GRAVE E MODERADO/LEVE	33
5.7	RESULTADOS DA META-ANÁLISE DOS NÍVEIS DE LH NO GRUPO COVID-19 GRAVE E MODERADO/LEVE	34
5.8	RESULTADOS DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA COMO PREDITOR DE INTERNAÇÃO NA UTI OU MORTE	35

5.9 RESULTADOS DOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA E PARÂMETROS DO ESPERMOGRAMA NO FOLLOW UP DOS PACIENTES  
36

<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>VANTAGENS E LIMITAÇÕES .....</b>	<b>42</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>44</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 é a doença causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) e desde o surto inicial em Wuhan, província de Hubei, China, mais de 590 milhões de casos foram relatados no mundo(1,2). Os sintomas comuns incluem febre, tosse seca, congestão e falta de ar, enquanto dores de cabeça e diarreia são menos frequentes(3). Indivíduos com comorbidades como doença cardiovascular, diabetes e hipertensão têm maior predisposição a desfechos clínicos desfavoráveis(4). Adicionalmente, estudos indicam que a morbidade e mortalidade são mais prevalentes no sexo masculino, levantando a hipótese sobre a relação entre os hormônios sexuais masculinos e a patogenia do SARS-CoV-2(4).

Dentro deste contexto, é crucial entender que a fisiopatologia da Covid-19 é complexa, caracterizada não apenas pela morte de células infectadas, mas também pela ativação da resposta imune inata e pela liberação de citocinas inflamatórias(5). Estes mecanismos, intrinsecamente ligados ao estresse oxidativo, são relevantes, visto que o mesmo estresse oxidativo está associado a condições como infertilidade masculina, motilidade espermática reduzida, danos ao DNA espermático e a um risco aumentado de abortos recorrentes e doenças genéticas(6). A relação entre os efeitos da Covid-19 e o estresse oxidativo, particularmente nos homens, sugere uma interação potencialmente crítica que merece investigação aprofundada.

A consequência dessa interação torna-se ainda mais intrigante quando consideramos o possível impacto do SARS-CoV-2 nos níveis hormonais masculinos. A hipótese emergente é que a infecção pode resultar em diminuição dos níveis de testosterona, possivelmente desencadeando hipogonadismo masculino, definido como um nível de testosterona total abaixo de 300 ng/dL(7). Diversos estudos têm focado na exploração dessa relação. Para ilustrar, um estudo de coorte prospectivo italiano revelou que o nível sérico de testosterona total em pacientes com Covid-19 era significativamente menor em comparação ao grupo controle(8). Mais alarmante é o fato de que a gravidade da doença se correlaciona com níveis decrescentes de testosterona, fortalecendo a ideia de que níveis reduzidos deste hormônio podem influenciar negativamente o prognóstico da doença(8).



Todavia, as pesquisas médicas envolvendo a covid-19 devem ser analisadas com criticidade, pois, desde o início da pandemia, muitos artigos foram publicados de maneira acelerada, levantando dúvidas acerca de sua qualidade(9). Esse aumento acentuado de publicações relacionadas ao COVID-19 pode às vezes resultar em pesquisas falhas, tendenciosas ou enganosas, gerando o risco de promover informações incorretas e práticas clínicas tendenciosas, dificultando a tomada de decisão adequada e potencialmente prejudicando os pacientes(10).

Em meio à profusão de estudos publicados durante a pandemia da Covid-19, emerge a preocupação com a precisão e a confiabilidade das informações, especialmente em relação aos efeitos do vírus nos hormônios masculinos. Diante dessa lacuna e cientes dos possíveis vieses nas pesquisas emergentes, este projeto tem como objetivo principal investigar, através de dados literários, a relação entre a infecção por Covid-19 e a dosagem dos níveis séricos de LH, FSH, Testosterona, bem como a qualidade do sêmen em indivíduos do sexo masculino. Com esta abordagem metódica e a sistematização rigorosa das evidências, almejamos estabelecer diretrizes claras para estudos futuros. Além disso, ao elucidar essas relações, esperamos influenciar positivamente o planejamento reprodutivo, bem como facilitar a identificação e o tratamento oportuno de potenciais complicações reprodutivas associadas à Covid-19 nos homens.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo principal**

Investigar nos dados da literatura se a Infecção por Covid tem relação com dosagem dos níveis séricos de LH ,FSH, Testosterona e qualidade do sêmen em indivíduos do sexo masculino.

### **2.2 Objetivo secundário**

Avaliar nos artigos científicos a relação entre testosterona sérica e prognóstico da doença covid-19 em pacientes masculinos;

Analisar os dados da literatura se o nível sérico de testosterona se relaciona a mortalidade por todas as causas em pacientes masculinos com covid-19;

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 A testosterona

A testosterona, um hormônio androgênico fundamental, desempenha um papel central na fisiologia masculina e regula uma série de funções vitais no corpo humano.

Ela é sintetizada a partir do colesterol, predominantemente nas células de Leydig dos testículos e, em menor quantidade, pelo córtex adrenal. A produção desse hormônio é meticulosamente orquestrada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. O processo começa no núcleo arqueado do hipotálamo, que secreta o GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofina Humana). Este, por sua vez, viaja pelo sistema porta hipofisário, estimulando a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) no lobo anterior da hipófise. Coletivamente conhecidos como gonadotrofinas, são eles, especialmente o LH, que impulsionam a produção de testosterona nos testículos, facilitando a transformação do colesterol em pregnenolona, um precursor da testosterona(11).

Após sua síntese, a testosterona entra na corrente sanguínea. A vasta maioria (aproximadamente 98%) dela se liga a proteínas como a albumina e a globulina ligadora de hormônios sexuais. Embora nesta forma ligada a testosterona não seja biologicamente ativa, serve como um reservatório para a forma livre do hormônio, que compõe os restantes 2% no plasma sanguíneo(12).

Além de seu papel na reprodução, a testosterona e seu principal metabólito, a  $5\alpha$ -diidrotestosterona, têm funções vitais em diversas áreas fisiológicas. Eles influenciam desde o metabolismo energético e retenção de nitrogênio até a manutenção muscular, modulação da função sexual masculina e regulação do metabolismo ósseo, entre outros(13).

### 3.2 Covid-19 e o hipogonadismo

A Covid-19, causada pelo SARS-CoV-2, tem demonstrado impactos significativos na saúde global, incluindo possíveis interações com a fisiologia endócrina masculina. Uma questão emergente na literatura médica refere-se à possível associação entre a infecção por Covid-19 e alterações nos níveis de hormônios androgênicos, descrita em um número considerável de estudos . Para ilustrar, uma pesquisa recente com uma coorte de 286 homens sintomáticos com Covid-19, comparados a 281 controles saudáveis, relatou níveis significativamente reduzidos de LH e TT nos pacientes infectados. Notavelmente, 89,8% dos pacientes apresentavam níveis de testosterona indicativos de hipogonadismo na admissão hospitalar(14).

Para contextualizar, o hipogonadismo masculino (HM) é uma síndrome clínica caracterizada pela falha testicular em produzir quantidades fisiológicas adequadas de testosterona e, simultaneamente, um número normal de espermatozoides. Tal condição pode resultar de anormalidades em qualquer ponto do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). Segundo a American Urological Association (AUA), o diagnóstico de hipogonadismo é estabelecido quando os níveis de testosterona total são inferiores a 300 ng/dL(15). Esta condição pode ser categorizada como primária ou secundária: enquanto a primeira é caracterizada por baixos níveis de testosterona com elevadas gonadotrofinas, a última está associada a níveis reduzidos de testosterona acompanhados de gonadotrofinas baixas ou normais(16).

O hipogonadismo masculino (HM) apresenta uma variável prevalência estimada, oscilando entre 6% a 12%. Esta variação é atribuída tanto às diferenças nas populações analisadas quanto aos critérios de diagnóstico empregados(17,18). É relevante destacar que, a partir dos 40 anos, os níveis de testosterona tendem a decair cerca de 2% anualmente, resultando em uma crescente prevalência de HM entre homens nessa faixa etária. O hipogonadismo, especialmente quando se manifesta tardiamente devido à deficiência de testosterona, é associado como um fator de risco autônomo para diversas comorbidades. Entre elas, destaca-se sua relação com distúrbios pulmonares, hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, disfunção endotelial e coagulopatias(19). Se não devidamente gerenciado, o HM pode culminar em consequências clínicas consideráveis, incluindo, mas não se

limitando a, disfunção sexual, anemia, osteoporose, fragilidade muscular, ginecomastia e implicações psicossociais, todas comprometendo significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos(20).

### **3.3 Testosterona e o prognóstico da covid-19**

Avançando em nossa análise sobre os níveis hormonais, especialmente da testosterona, e sua possível relação com condições médicas, é interessante observar seu papel no contexto da Covid-19. Um estudo que avaliou 377 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (composta por 230 homens e 147 mulheres) identificou níveis normais de hormônio luteinizante (LH) e estradiol (E2) em homens que manifestaram um curso grave da infecção. Contudo, esses mesmos indivíduos exibiram uma diminuição notável nos níveis séricos de testosterona total (tT), e essa baixa testosterona foi correlacionada com aumento da morbidade e mortalidade, bem como com níveis elevados de PCR e IL-6(21).

Esta descoberta corrobora a ideia de uma conexão direta entre a infecção por SARS-CoV-2 e o hipogonadismo, em que níveis mais baixos de testosterona podem ser indicativos de desfechos clínicos mais adversos na Covid-19. Uma análise semelhante surgiu de outro estudo de caso-controle com 48 pacientes: aqueles com Covid-19 grave registraram significativamente níveis mais baixos de testosterona em comparação aos que apresentaram uma forma mais leve da doença(22).

Portanto, embora sejam observados dados variáveis quanto ao papel das gonadotrofinas, LH e FSH, na Covid-19, a testosterona parece desempenhar um papel significativo na fisiopatologia do SARS-CoV-2, podendo culminar em hipogonadismo em determinados casos. Ainda há incertezas se essa interação resulta em hipogonadismo primário ou secundário, bem como sobre a persistência deste quadro. Contudo, o consenso emergente é que níveis reduzidos de testosterona podem servir como um marcador para gravidade e prognóstico na Covid-19.

### **3.4 Covid-19 e sêmen**

A presença de vírus no sêmen humano e seus efeitos sobre a fertilidade masculina têm sido assunto de investigação ao longo dos anos, com mais de 20 vírus já identificados como potenciais perturbadores da função reprodutiva masculina como o vírus Zika, que pode causar infecções e levar a uma resposta imunológica no trato reprodutivo masculino, e o vírus da caxumba, que em alguns casos pode levar à orquite e resultar em atrofia testicular e subfertilidade(23). No contexto da atual pandemia, estudos que analisaram amostras de sêmen de indivíduos recuperados da Covid-19 nos primeiros 6 a 75 dias após o diagnóstico não encontraram traços de SARS-CoV-2. No entanto, observaram uma diminuição no número total de espermatozoides por campo(24,25).

Uma pesquisa mais extensiva, que avaliou uma coorte prospectiva de 125 homens pós-infecção, encontrou alterações significativas nos parâmetros do sêmen. Especificamente, houve uma redução na motilidade progressiva dos espermatozoides e na contagem de espermatozoides, mais pronunciada nas primeiras semanas após a infecção. A boa notícia é que essas alterações mostraram uma tendência de melhora progressiva, com a qualidade do sêmen sendo restaurada gradualmente ao longo de dois meses após a infecção(26).

Apesar destas descobertas, há uma lacuna significativa na literatura sobre o impacto do SARS-CoV-2 no sêmen e nos níveis de hormônios como testosterona, LH e FSH, especialmente no que diz respeito aos potenciais efeitos a longo prazo e à reversibilidade das alterações observadas.

### **3.5 Possíveis mediadores do impacto da covid-19 nos hormônios androgênicos**

A perturbação nos níveis de hormônios androgênicos em pacientes com Covid-19 suscita questionamentos sobre os mecanismos subjacentes que mediam

tal impacto. Entre as teorias propostas, o estresse oxidativo emerge como um mediador potencialmente influente. Recordando, a patogênese da Covid-19 está profundamente enraizada em processos inflamatórios, incluindo a secreção intensificada de citocinas e a subsequente morte celular(6). Este último, em particular, está ligado à superprodução de espécies reativas de oxigênio (ROS), culminando em estresse oxidativo elevado. Tal fenômeno não apenas agrava a inflamação, mas também pode comprometer diretamente a função testicular e, conseqüentemente, a produção de espermatozoides. Paralelamente, moléculas imunes, como a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), estão vinculadas a alterações adversas no sêmen(27).

Estas descobertas reforçam a complexidade da interação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a homeostase hormonal masculina. A conexão entre a inflamação induzida pela Covid-19 e o comprometimento da fertilidade masculina sublinha a importância de investigações mais aprofundadas, alinhando-se com o objetivo central deste estudo de elucidar as interações entre a Covid-19 e os hormônios sexuais masculinos, considerando as lacunas existentes no atual corpus de conhecimento.





## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise sobre a associação entre covid-19, testosterona e hipogonadismo.

### **4.2 Critérios de elegibilidade**

Serão incluídos nessa revisão sistemática estudos de coorte prospectivo, caso-controle e estudos transversais que se adequem aos seguintes critérios:

- A população/amostra deve ser composta por homens;
- A exposição deve ser exclusivamente a infecção por Sars-Cov-2;
- A comparação é a não contaminação por covid-19 ou sem comparação;
- Os desfechos devem ser : níveis séricos hormônios reprodutivos masculinos (testosterona, LH e/ou FSH) OU análise de sêmen OU sintomas clínicos de hipogonadismo;

Serão considerados coorte prospectivo e de caso-controle os estudos que assim forem autodeclarados pelos autores. Não haverá restrição de idiomas.

### **4.3 Sites de busca na literatura**

A busca na literatura foi realizada com base nas diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O banco de dados PubMed foi pesquisado de janeiro a abril de 2023.

### **4.4 Estratégia de Busca**

A estratégia de busca se constituiu da seguinte sequência de palavras-chave: ( 'severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'COVID-19' OR 'SARS-CoV-2' OR 'SARS CoV2' OR 'SARS CoV 2') AND ('semen' OR 'sêmen' 'sperm\*' OR 'seminal' OR 'testes' OR 'testículos' OR 'testicular' OR 'male fertility\*' OR 'male infertility\*' OR 'infertilidade masculina' OR 'epididymis' OR 'testosterone' OR 'testosterona' OR 'LH' OR 'FSH' OR 'Hormônio luteinizante' OR 'Hormônio folículo estimulante'.

### **4.5 Seleção de estudos**

Triagem preliminar foi feita de maneira independente por 2 autores para selecionar estudos com base nos títulos e resumos/ abstract através do Rayyan® após a remoção de duplicatas. Em seguida, os artigos elegíveis foram inseridos no Google drive, para fins de armazenamento, e realizou-se leitura completa de todos os artigos buscando aqueles que se adequaram aos critérios de inclusão descritos acima. Caso houvesse discrepância em relação a inclusão de algum estudo, os

autores realizariam discussão conjunta para decidir a manutenção ou não desse artigo nesta metanálise. Na sequência, os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram movidos para uma nova pasta no Google Drive denominada “artigos incluídos” e paralelamente serão inseridos no software Mendeley®, para gerenciar as referências bibliográficas, e no Review Manager 5 (RevMan 5) (RevMan 2014), para realização da metanálise.

#### **4.6 Extração de dados**

Foram extraídos dos estudos que atenderem aos critérios de inclusão:

- Tamanho da amostra, período em que foi feito o estudo, duração do follow up, número de perdas de seguimento;
- Perfil da amostra: Média da idade e média do IMC (índice de massa corporal) dos participantes;
- Frequências e porcentagem de comorbidades (Asma, DPOC, Tabagismo, ICC, DAC);
- Exposição a covid-19 e métodos de avaliação da exposição (RT-PCR/ antígeno/ sorologia);
- Métodos de avaliação e definição da gravidade da exposição (TC de tórax, saturação, critérios clínicos e critérios laboratoriais);
- Variáveis de desfecho laboratoriais: média do nível sérico de testosterona e gonadotrofinas (LH e FSH), qualidade do sêmen expressa em frequências (motilidade no espermograma e alterações no espermograma);
- Variáveis de desfecho clínicas: Frequência e porcentagem de Hipogonadismo e frequência e porcentagem de óbitos;
- Características do estudo: primeiro autor, ano de publicação, país de coleta de dados, desenho do estudo, tempo de acompanhamento se longitudinal;

A extração de dados foi realizada de forma independente por um autor e inseridas no software Excel® e no Review Manager 5 (RevMan 5) (RevMan 2014). Em seguida um segundo autor conferiu toda a extração de dados.

#### **4.7 Avaliação do risco de viés**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise foi avaliada de acordo com os critérios estabelecidos pelo Newcastle-Ottawa Checklist específico para estudos de coorte e caso-controle. Essa abordagem sistemática permite uma avaliação objetiva e padronizada da qualidade dos estudos, considerando aspectos fundamentais da seleção de amostras, comparabilidade entre grupos, avaliação da exposição e desfechos.

#### **4.8 Análise de heterogeneidade**

A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e pela estatística  $I^2$  de Higgins e Thompson. O teste Q de Cochran será aplicado para verificar se existe heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos incluídos na meta-análise, determinado por valor de p menor que 0,05 nesta meta-análise.

Além disso, a estatística  $I^2$  de Higgins e Thompson será calculada para quantificar a proporção da variabilidade total atribuída à heterogeneidade. O valor de  $I^2$  varia de 0% a 100%. Um valor de  $I^2$  próximo a 25% indica baixa heterogeneidade, 50% indicam heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos.

#### **4.9 Análise estatística**

Foi realizada a meta-análise para todos os desfechos onde dados adequados estavam disponíveis. Nesta meta-análise, as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software RevMan 5 (RevMan 2014) para a combinação de dados e a obtenção de estimativas de efeito agrupadas para os desfechos investigados.

Deste modo, para os desfechos dicotômicos, como a mortalidade por todas as causas e internação na UTI, os dados foram combinados para estimar o odds ratio (OR) e o risk ratio (RR). Dessa forma, foi utilizado o modelo de efeito fixo para combinar os dados e estimar o OR agrupado com seu respectivo IC. O OR representa a razão de chance da ocorrência do desfecho entre os grupos expostos e não expostos.

Para os desfechos contínuos, como os níveis hormonais (Testosterona, LH, FSH) e os parâmetros do espermograma em pacientes com e sem Covid-19, a diferença de média (DM) ou a diferença de média padronizada (DMP) foram combinados. Inicialmente, foi calculada a diferença entre as médias dos grupos expostos e não expostos para desfechos contínuos.

Os estudos incluídos na meta-análise foram inseridos no RevMan como entradas individuais. Cada estudo foi representado por suas características e resultados relevantes, como número de participantes, grupos expostos e não expostos, e medidas de desfecho. Com base nos dados fornecidos pelos estudos incluídos, as medidas de efeito selecionadas foram calculadas no RevMan. Para desfechos dicotômicos, como a mortalidade por todas as causas, foram estimados o Odds Ratio (OR) agrupado com intervalos de confiança (IC). Para desfechos contínuos, como os níveis hormonais em pacientes com e sem Covid-19, foram calculadas a Diferença de Médias (DM) ou a Diferença de Médias Padronizada (DMP). O RevMan fornecerá os valores estimados das medidas de efeito e seus respectivos IC. O RevMan combinou os dados dos estudos, ponderando-os de acordo com o tamanho da amostra de cada estudo, para obter uma estimativa de efeito agrupada. A heterogeneidade clínica e estatística entre os estudos também será avaliada.

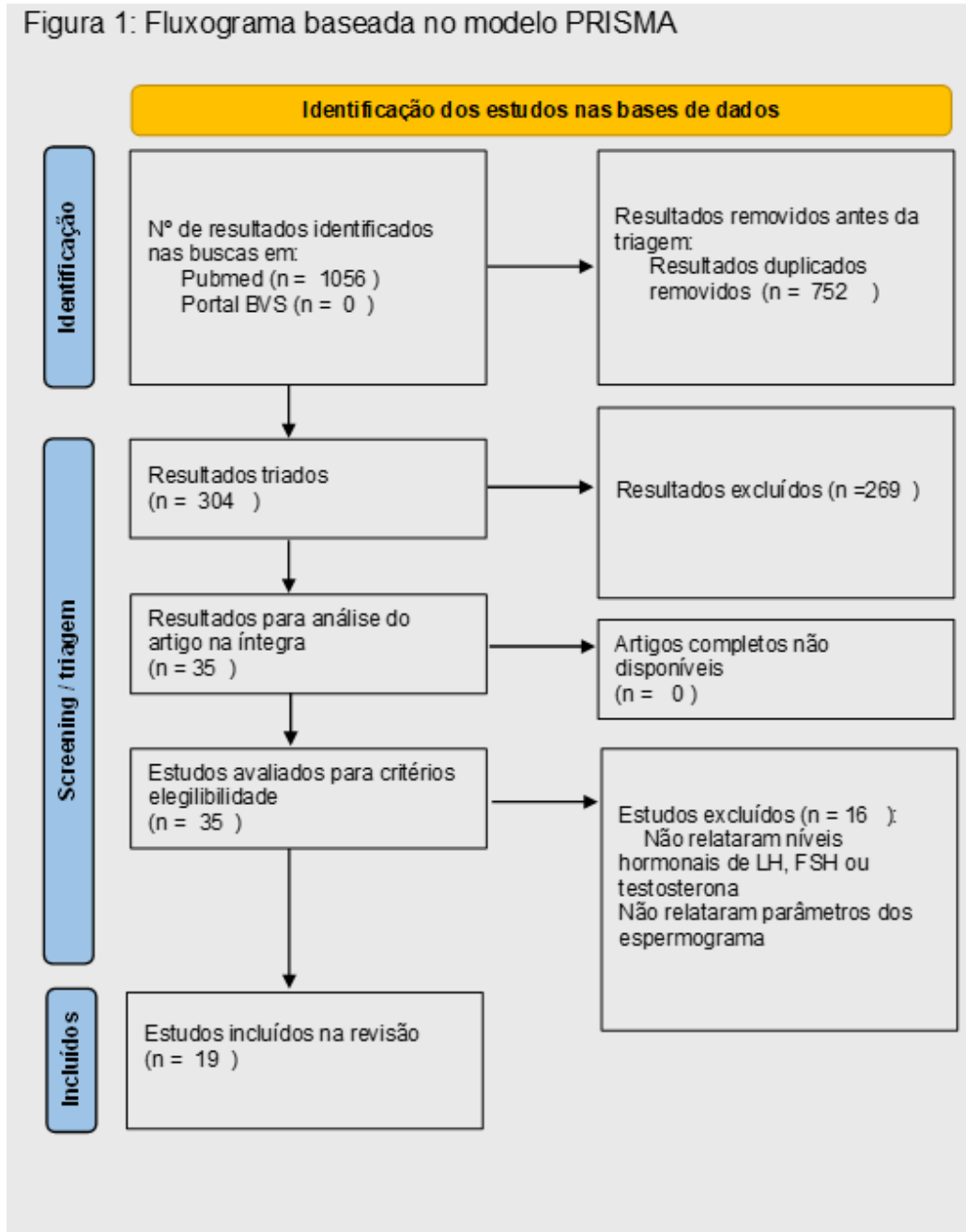
Os resultados das análises estatísticas realizadas no RevMan foram interpretados considerando as medidas de efeito agrupadas, os intervalos de confiança e a avaliação da heterogeneidade.

#### **4.10 Considerações éticas**

Por se tratar de uma revisão sistemática com meta-análise, que é um desenho no qual as informações são obtidas de artigos já previamente publicados, não se faz necessária aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e nem submissão ao comitê de ética e pesquisa da instituição.

## 5 RESULTADOS

Seguindo as diretrizes dos Itens Preferenciais de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA), incluímos 20 estudos que envolveram 2.752 pacientes e satisfizeram nossos critérios de inclusão/exclusão para meta-análise. A busca preliminar da literatura resultou em 1056 artigos e 304 estudos permaneceram após a exclusão devido à duplicação. Depois de digitalizar os títulos e resumos, obtivemos 35 estudos, excluindo outros 269 estudos. Depois de ler os textos completos e os artigos de revisão, excluimos ainda 16 estudos que não relatavam os níveis de hormônios sexuais e/ou resultados do espermograma. Finalmente, 19 estudos foram incluídos em nossa análise. O processo de identificação e seleção do estudo é mostrado na figura 1.



**Figura 1:** Fluxograma Baseado no Modelo PRISMA. Fonte: Próprio autor,2023.

Dos 19 estudos incluídos, 7 são de caso-controle e 12 são de coorte, publicados entre 2020 e 2022. ). As características de cada estudo estão resumidas na tabela 1. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para caso-controle (tabela 1) e coorte (tabela 2).



**Quadro 1:** Características dos estudos

N	Autor	Ano	Tipo	Amostra	Hormônio/ variável	Descrição
1	Erdem Koç(28)	2021	Coorte	21	Tt, LH, FSH, concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	O estudo teve como objetivo avaliar o efeito do COVID-19 em parâmetros do sêmen e os níveis hormonais relacionados ao sexo em homens inférteis
2	Marta Camici(22)	2021	Caso-Controle	48	Tt, LH e FSH	Objetivo foi investigar a associação entre hormônios sexuais e a severidade da Covid-19
3	Hui Xu(29)	2020	Caso-Controle	39	Tt, LH e FSH	O objetivo foi investigar se a Covid-19 pode afetar a função testicular em pacientes em recuperação da Covid-19
4	Cinislioglu(8)	2021	Coorte	450	Tt, LH e FSH	Investigou relação da Tt sérica e outros parâmetros laboratoriais no prognóstico da Covid-19
5	Sezgin Okçelik(	2020	Caso-	44	Tt, LH e FSH	Avaliou dano testicular

	30)		Controle			causado pela Covid-19
6	Ling Ma(31)	2020	Caso-Controle	392	Tt, LH e FSH	Investigou a associação entre Covid-19 e impactos androgênicos
7	Giulia Rastrelli (32)	2020	Coorte	31	Tt, LH e FSH	Investigou associação entre níveis de Tt e desfecho clínico da Covid-19
8	Andrea Salonia(33)	2022	Coorte	121	Tt, LH e FSH	Mediu níveis de testosterona e prevalência de hipogonadismo em pacientes 12 meses após Covid-19
9	Dmitry Enikeev(25)	2022	Coorte	74	Tt, LH e FSH, concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Investigou o impacto do sars-cov2 na função testicular, níveis hormonais e espermatogênese
10	Guven Erbay(34)	2021	Coorte	69	Concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Efeito da Covid-19 na espermatogênese
11	Jordan C. Best(24)	2021	Coorte	30	concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Efeito da Covid-19 na espermatogênese
12	Sandee p Dhindsa	2021	Coorte	90	Tt, LH e FSH	Investigar a associação da Tt, estradiol e IGF-1

	(35)					com severidade da Covid-19
13	Selahittin Çayan(36)	2020	Coorte	221	Tt, LH e FSH	Efeito da Tt e outros parâmetros laboratoriais no prognóstico da Covid-19
14	Bintao Hu(37)	2021	Caso-Controle	81	concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Avaliou o efeito da Covid-19 na espermatogênese a longo prazo
15	Temiz(38)	2020	Coorte	30	Tt, LH e FSH, concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Investigou se há efeito da Covid-19 no sistema reprodutor masculino
16	Hamid Piroozmanesh(39)	2021	Caso-Controle	100	Tt, LH e FSH, concentração de espermatozoides, número total de espermatozoides	Avaliou impactos da infecção por covid-19 em parâmetros seminais e hormonais
17	Andrea Salonia(40)	2021	Caso-Controle	567	Tt, LH e FSH	Acessou níveis hormonais em pacientes com covid-19 e associação da Tt com desfechos clínicos
18	Emily Toscano - Guerra(41)	2022	Coorte	114	Tt, LH e FSH*	Analisou a relação dos níveis séricos de testosterona e a distorção das células imunes com a gravidade da doença em

						pacientes masculinos com COVID-19.
19	Lukas Lanser(21)	2021	Coorte	230	Tt, LH e FSH*	Investigou o impacto dos hormônios sexuais na progressão da doença e ativação imunológica em homens com COVID-19.







<b>Sandeep Dhindsa</b>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆
<b>Toscano-Guerra</b>	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆
<b>Temiz</b>	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆

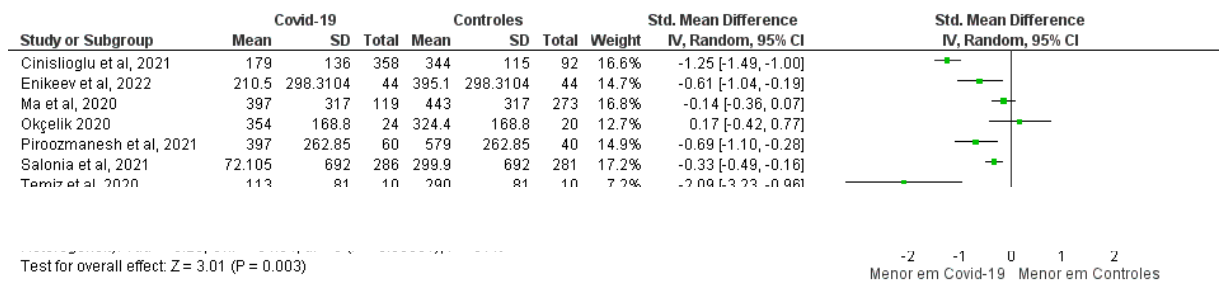


### 5.1 Resultados da meta-análise dos níveis de Testosterona no grupo COVID-19 e controles

Sete estudos, publicados entre 2020 e 2022, foram analisados para investigar a relação entre os níveis de testosterona e a COVID-19, a partir de 896 casos e 765 controles, totalizando 1.661 indivíduos. A meta-análise, utilizando um modelo de efeitos aleatórios, revelou uma diferença significativa nos níveis de testosterona entre pacientes com COVID-19 e os controles, com uma diferença média ponderada (WMD) de -0,61 e um intervalo de confiança de -1,01 a -0,21 (Figura 2).

A heterogeneidade entre os estudos foi significativa, indicada por um I<sup>2</sup> de 91% e um valor p de 0,00001. Para garantir a robustez dos resultados, uma análise de sensibilidade foi realizada. Esta análise confirmou que a exclusão de qualquer estudo individual não influenciou significativamente os resultados gerais da meta-análise. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 2.

**Figura 2-** Resultados da meta-análise dos níveis de Testosterona no grupo COVID-19 e controles

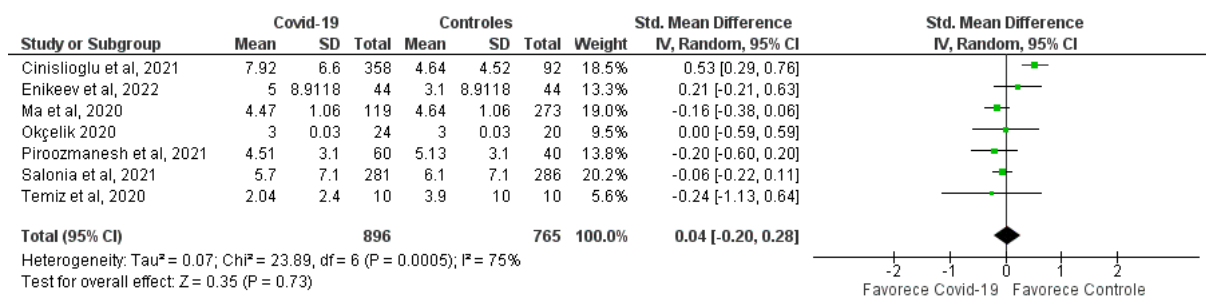


Fonte: próprio autor, 2023.

## 5.2 Resultados da meta-análise dos níveis de FSH no grupo COVID-19 e controles

Sete estudos, publicados entre 2020 e 2022, foram examinados para avaliar a relação entre os níveis de FSH e a COVID-19, a partir de 896 casos e 765 controles, englobando 1.661 indivíduos. Utilizando um modelo de efeitos aleatórios, a meta-análise indicou que não houve alterações significativas nos níveis de FSH entre os pacientes com COVID-19 e os controles, com uma diferença média ponderada (WMD) de 0,04 e um intervalo de confiança de -0,20 a 0,28 (Figura 3). Houve heterogeneidade entre os estudos, evidenciada por um I<sup>2</sup> de 75% e um valor p de 0,0005. Uma análise de sensibilidade subsequente reafirmou que a remoção de qualquer estudo individual não afetou significativamente os resultados gerais da meta-análise. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 3.

**Figura 3** - Resultados da meta-análise dos níveis de FSH no grupo COVID-19 e controles

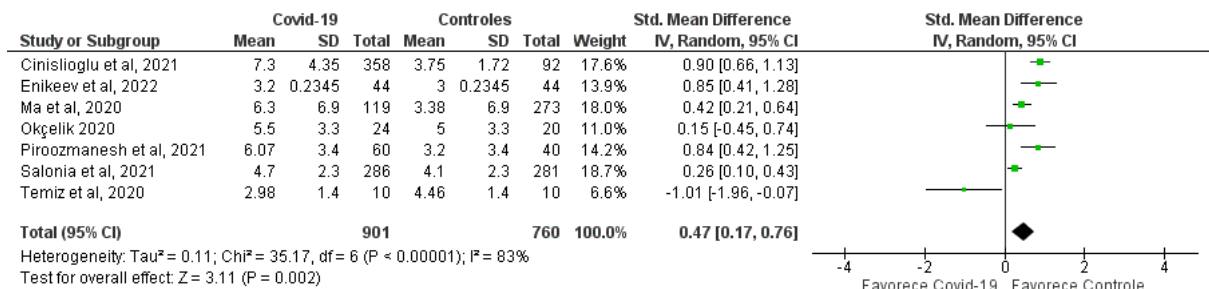


Fonte: próprio autor, 2023.

### 5.3 Resultados da meta-análise dos níveis de LH no grupo COVID-19 e controles

Sete estudos, publicados entre 2020 e 2022, foram avaliados para determinar a relação entre os níveis de LH e a COVID-19, considerando 896 casos e 765 controles, somando 1.661 indivíduos. A meta-análise, com base em um modelo de efeitos aleatórios, evidenciou alterações significativas nos níveis de LH favorecendo grupo controle, com uma diferença média ponderada (WMD) de 0,47 e um intervalo de confiança de 0,17 a 0,76 (Figura 4). A heterogeneidade entre os estudos foi substancial, apresentando um I<sup>2</sup> de 83% e um valor p de 0,00001. Uma análise de sensibilidade reiterou que a exclusão de qualquer estudo individual não teve um impacto significativo nos resultados gerais da meta-análise. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 4.

**Figura 4** - Resultados da meta-análise dos níveis de LH no grupo COVID-19 e controles



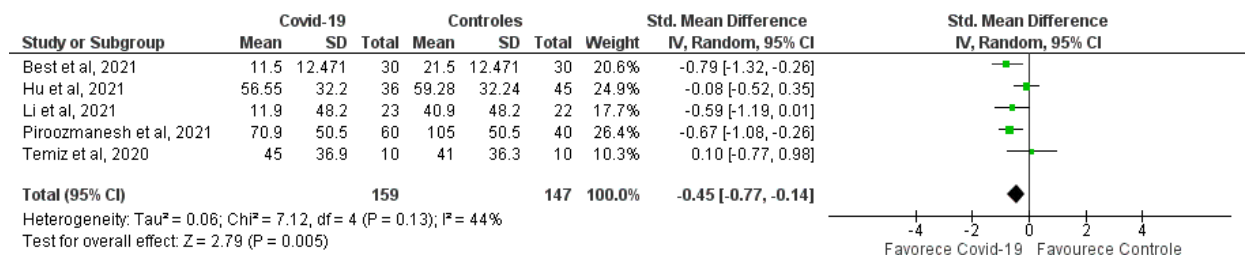
Fonte: próprio autor, 2023.

### 5.4 Resultados da meta-análise da concentração de espermatozoides no grupo COVID-19 e controles

Foram avaliados 5 estudos, publicados entre 2020 e 2021, que investigaram a relação entre a concentração de espermatozoides e a COVID-19, englobando 159

casos e 147 controles, totalizando 306 indivíduos. Segundo a meta-análise com um modelo de efeitos aleatórios, houve uma alteração significativa na concentração de espermatozoides no grupo covid-19, com uma diferença média ponderada (WMD) de -0,45 e um intervalo de confiança de -0,77 a -0,14 (Figura 5). A heterogeneidade entre os estudos foi moderada, indicada por um I<sup>2</sup> de 44% e um valor p de 0,00001. Posteriormente, uma análise de sensibilidade reforçou que a remoção de qualquer estudo individual não alterou de forma significativa os resultados gerais da meta-análise. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 5.

**Figura 5** - Resultados da meta-análise da concentração de espermatozoides no grupo COVID-19 e controles



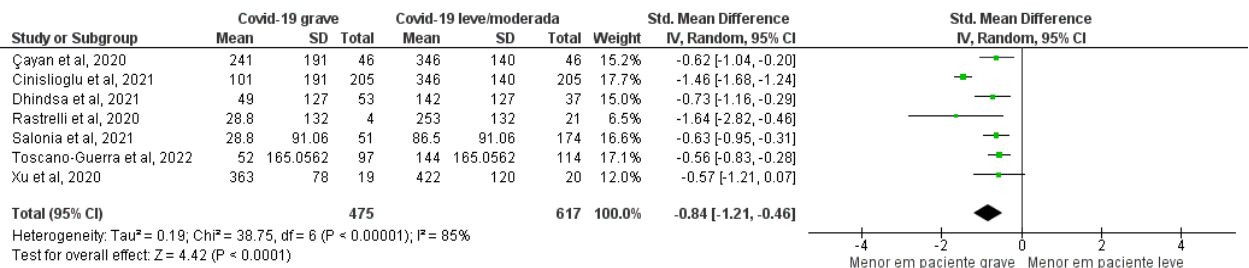
Fonte: próprio autor, 2023.

## 5.5 Resultados da meta-análise dos níveis de Testosterona no grupo COVID-19 grave e moderado/leve

Analisamos 7 estudos publicados entre 2020 e 2022 que exploraram os níveis de testosterona em relação à gravidade da COVID-19. Esses estudos englobaram 475 pacientes com casos graves (admitidos na UTI) e 617 pacientes com casos moderados/leves (internados no hospital ou assintomáticos), totalizando 1.092 indivíduos. A meta-análise, utilizando um modelo de efeitos aleatórios, revelou uma diferença significativa nos níveis de testosterona em pacientes com COVID-19 grave, apresentando uma diferença média ponderada (WMD) de -0,84 com um intervalo de confiança de -1,21 a -0,46 (Figura 6).

Houve uma heterogeneidade substancial entre os estudos, com um I<sup>2</sup> de 85% e um valor p de 0,00001. Uma análise de sensibilidade subsequente reafirmou que a exclusão de qualquer estudo individual não teve um impacto significativo nos resultados gerais da meta-análise. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 6.

**Figura 6** - Resultados da meta-análise dos níveis de Testosterona no grupo COVID-19 grave e moderado/leve

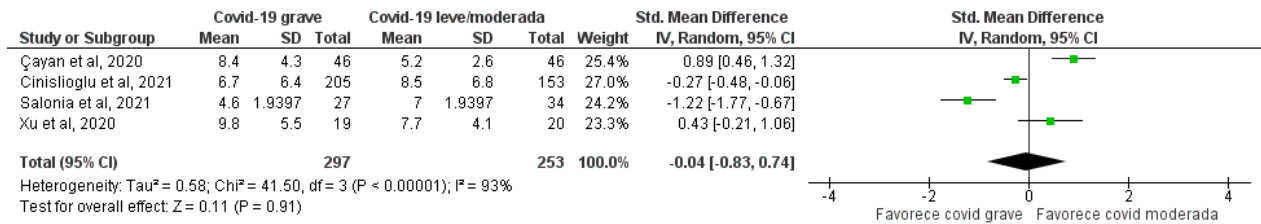


Fonte: próprio autor, 2023.

## 5.6 Resultados da meta-análise dos níveis de FSH no grupo COVID-19 grave e moderado/leve

Identificamos 4 estudos publicados de 2020 a 2021 que apresentaram resultados sobre os níveis de FSH e COVID-19 em 297 pacientes graves (que foram para UTI) e 253 pacientes moderados/leves (pacientes admitidos no hospital ou assintomáticos), incluindo um total de 550 indivíduos. O tamanho do efeito do modelo de efeitos aleatórios não mostrou alterações significativas nos níveis de FSH (WMD agrupada: -0,04, IC: -0.83 e 0.74) (Figura 7). Os resultados do teste de heterogeneidade encontraram heterogeneidade óbvia (I<sup>2</sup> = 93%, p = 0,00001). A análise de sensibilidade confirmou que nenhum estudo individual influenciou os resultados gerais. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 7.

**Figura 7 - Resultados da meta-análise dos níveis de FSH no grupo COVID-19 grave e moderado/leve**

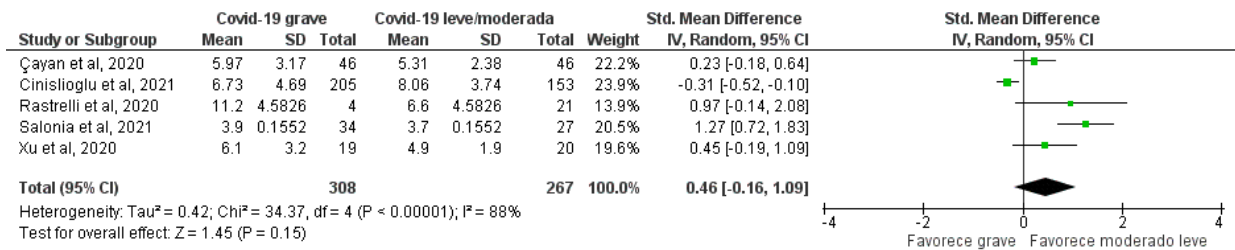


Fonte: próprio autor, 2023.

## 5.7 Resultados da meta-análise dos níveis de LH no grupo COVID-19 grave e moderado/leve

Identificamos 5 estudos publicados de 2020 a 2021 que apresentaram resultados sobre os níveis de LH e COVID-19 em 308 pacientes graves (que foram para UTI) e 267 pacientes moderados/leves (pacientes admitidos no hospital ou assintomáticos). Os 5 estudos incluíram um total de 575 indivíduos. O tamanho do efeito do modelo de efeitos aleatórios não mostrou alterações significativas nos níveis de LH (WMD agrupada: 0.46, IC: -0.16 e 1.09) (Figura 8). Os resultados do teste de heterogeneidade encontraram heterogeneidade óbvia ( $I^2 = 88\%$ ,  $p = 0,00001$ ). A análise de sensibilidade confirmou que nenhum estudo individual influenciou os resultados gerais. A síntese quantitativa desses resultados está representada na Figura 8.

**Figura 8 -** Resultados da meta-análise dos níveis de LH no grupo COVID-19 grave e moderado/leve



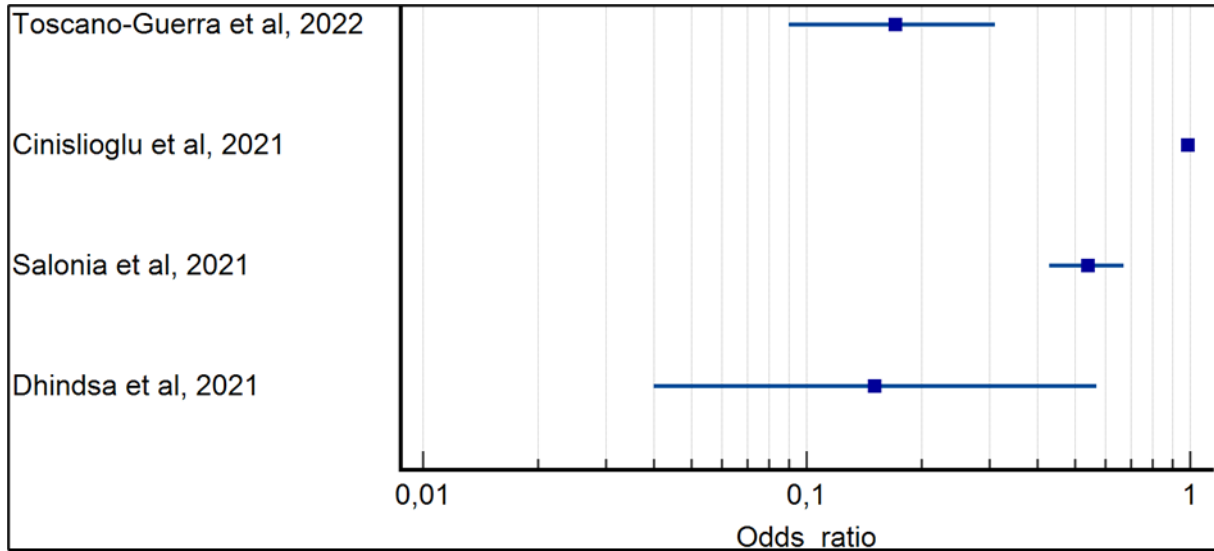
Fonte: próprio autor, 2023.

## 5.8 Resultados dos níveis de Testosterona como preditor de internação na UTI ou morte

Identificamos 4 estudos publicados de 2020 a 2022 que realizaram regressão logística correlacionando níveis de Testosterona com internação na UTI em pacientes masculinos com covid-19. Todos revelaram com significância estatística ( $p < 0.05$ ) que níveis de testosterona estavam inversamente relacionados às chances de covid grave. Além disso, Rastrelli et al mostrou, por meio de regressão linear, que a cada decréscimo de 1 nmol/l (ou 28.8 ng/dl) de testosterona a probabilidade de desfecho negativo, admissão na UTI e morte, aumentam significativamente (OR = 1.42 [1.06;1.89]; P = .017). Ademais Lanser et al 2021 mostrou que homens com níveis de Tt inferiores a 100 ng/dl tinham risco de morrer dezoito vezes maior que aqueles com Tt maior que 230 ng/dl (OR 18.243 [95%CI 2.301 – 144.639],  $p = 0.006$ ). A Relação entre níveis de testosterona e risco de desfechos negativos em pacientes masculinos com covid-19 (2020-2022) estão representadas na Figura 9. Os quadrados azuis indicam o valor da Odds Ratio (OR) para cada estudo, as linhas horizontais nas barras representam o intervalo de confiança de 95% (95% CI) para a Odds Ratio (OR) de cada estudo. O OR é utilizado para avaliar a relação entre níveis de testosterona e desfechos negativos em pacientes masculinos com covid-19, um OR menor que 1 indica que à medida

que os níveis de testosterona diminuem, o risco do desfecho negativo (como internação na UTI ou morte) aumenta.

**Figura 9** - Resultados dos níveis de Testosterona como preditor de internação na UTI ou morte



Fonte: próprio autor, 2023.

### 5.9 Resultados dos níveis de testosterona e parâmetros do espermograma no follow-up dos pacientes

Em 2022, dois estudos prospectivos, que acompanharam um total de 374 pacientes após o tratamento da COVID-19, ofereceram perspectivas sobre a função testicular e reprodutiva masculina no contexto da doença. O estudo de Enikeev et al. relatou que tanto os níveis médios de testosterona quanto a motilidade espermática normalizaram após um período de acompanhamento de três meses. Paralelamente, o estudo conduzido por Andrea Salonia et al. encontrou que, no momento da admissão hospitalar, 95% dos pacientes apresentavam hipogonadismo, caracterizado por níveis de testosterona abaixo do normal. Após sete meses de acompanhamento, esta condição persistiu em 55% dos pacientes. Notavelmente,



mesmo após um ano de recuperação, 30% dos homens mantiveram níveis de testosterona sugestivos de hipogonadismo.

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos a relação entre a infecção por Covid-19, os níveis de hormônios reprodutivos masculinos e a qualidade do sêmen, analisando 19 estudos publicados entre 2020 e 2022. Os resultados mostraram que a Covid-19 está associada a uma diminuição significativa dos níveis de testosterona e da contagem de espermatozoides, e a gravidade da doença correlaciona-se com uma queda ainda maior na testosterona. Estes achados sugerem que a Covid-19 pode impactar negativamente a fisiologia reprodutiva masculina, potencialmente levando a condições de hipogonadismo e afetando a fertilidade.

Primeiramente, nossa meta-análise indicou uma redução significativa nos níveis de testosterona em pacientes com COVID-19 em comparação a pacientes controles, sugerindo um impacto direto da doença sobre a produção deste hormônio(8,25,30,31,38–40). Este resultado é especialmente relevante, uma vez que a testosterona desempenha um papel crucial em várias funções fisiológicas masculinas, incluindo função sexual, saúde óssea e manutenção da massa muscular. Assim, a queda persistente dos níveis de testosterona em homens após a recuperação da COVID-19 pode comprometer não apenas a saúde reprodutiva, mas também a qualidade geral de vida, aumentando o risco de condições associadas à baixa testosterona, como osteoporose, fraqueza muscular, depressão e disfunção erétil. Esta constatação sublinha a necessidade de um acompanhamento clínico rigoroso e intervenções terapêuticas específicas para esses pacientes.

Avançando na investigação, nosso estudo demonstrou que pacientes com COVID-19 em estado grave, particularmente aqueles que necessitaram de cuidados intensivos, exibiram uma diminuição mais acentuada nos níveis de testosterona em comparação aos pacientes com formas moderadas ou leves da doença(8,25,30,31,38–40). Esse padrão evidencia que quanto maior a gravidade da infecção por COVID-19, maior a vulnerabilidade do sistema endócrino masculino, com uma perturbação substancial na produção de testosterona. No contexto clínico, isso é alarmante. Esse hormônio não apenas regula funções fisiológicas essenciais, mas também tem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Uma diminuição drástica nos níveis de Tt, portanto, pode não só potencializar a gravidade da inflamação sistêmica vista na COVID-19, como também comprometer a resposta

imunológica do paciente, exacerbando a severidade da doença e ampliando os desafios terapêuticos. Assim, uma queda mais acentuada nos níveis de testosterona em pacientes com COVID-19 grave pode contribuir para complicações adicionais e prolongar o tempo de recuperação desses indivíduos. No cenário global, esses achados têm implicações significativas. À medida que continuamos a enfrentar as ondas de infecções por COVID-19 e suas variantes, reconhecer e tratar a disfunção endócrina em pacientes graves pode ser um componente vital para melhorar os desfechos clínicos.

O aprofundamento em nossa pesquisa revelou uma associação significativa entre baixos níveis de testosterona e a gravidade da COVID-19 em pacientes do sexo masculino, incluindo um maior risco de internação na UTI e mortalidade a partir de associação independente(8,35,40,41). Isso sugere que os níveis de testosterona podem atuar como um preditor de resultados negativos em pacientes com COVID-19, com níveis mais baixos de testosterona associados a um maior risco de complicações graves e morte. Essa constatação ressalta a necessidade crítica de integrar a avaliação hormonal no protocolo de diagnóstico para homens com COVID-19. Ao entender os níveis hormonais, os profissionais de saúde podem não apenas antecipar a trajetória potencial da doença, mas também personalizar abordagens de tratamento, otimizando assim as intervenções clínicas e potencialmente melhorando os desfechos dos pacientes. Todavia, a adição dessa dimensão à gestão da COVID-19 requer validação adicional através de estudos controlados e bem desenhados.

Nós também identificamos uma diminuição significativa na concentração de espermatozoides em pacientes que tiveram COVID-19 em comparação com os controles(24,31,37–39). Esta descoberta sugere que a infecção por COVID-19 pode impactar negativamente a função reprodutiva masculina. Tais alterações podem estar associadas à perturbação hormonal. Diante disso, torna-se imperativo conduzir estudos longitudinais para monitorar esses pacientes e avaliar se tais mudanças são transitórias ou permanentes. Também é crucial entender se a gravidade da COVID-19 está correlacionada com o grau de comprometimento da função reprodutiva. A resposta a essas perguntas não só fornecerá insights sobre as sequelas da doença, mas também ajudará a orientar estratégias de aconselhamento e intervenção para homens afetados pela COVID-19 que desejam ter filhos no futuro.

Examinamos, ainda, estudos realizados em 2022 que revelaram impactos significativos da COVID-19 na função testicular e reprodutiva masculina após o tratamento da doença, isto é, após a fase aguda da doença, em um follow-up de no mínimo 6 meses(25,33). Observou-se uma normalização nos níveis de testosterona e na motilidade espermática em cerca de 3 meses, no entanto, uma porcentagem significativa de pacientes, aproximadamente 30%, ainda apresentava sinais de hipogonadismo muito tempo após a recuperação inicial. Estes resultados enfatizam a importância de monitorar a saúde reprodutiva em homens que se recuperaram da COVID-19 e de considerar possíveis implicações a longo prazo para a saúde reprodutiva masculina.

Por fim, constatamos que os níveis de FSH, um dos principais hormônios responsáveis pela regulação da função reprodutiva masculina, não apresentaram alterações significativas em pacientes com COVID-19, independentemente da gravidade da doença. Por outro lado, os níveis de LH, outro hormônio crucial para a produção de testosterona e esperma, mostraram um aumento significativo em pacientes com COVID-19(8,25,30,31,38–40). Essas descobertas sugerem que, embora a COVID-19 possa afetar a produção de alguns hormônios relacionados à reprodução masculina, os efeitos sobre outros podem ser menos pronunciados. Essa dinâmica diferenciada evidencia que o impacto da COVID-19 no sistema endócrino masculino é multifacetado e intrincado. Os resultados enfatizam a urgência de pesquisas mais profundas, que considerem não apenas os hormônios tradicionalmente associados à reprodução masculina, como testosterona e FSH, mas também outros fatores endócrinos menos estudados. Uma compreensão abrangente do impacto da infecção na interação de hormônios como LH, prolactina e estradiol é crucial para desvendar o quadro completo da COVID-19 e sua relação com a saúde reprodutiva masculina. Com base nessas informações, poderíamos então desenvolver diretrizes clínicas mais precisas, por exemplo, para aconselhamento de homens que buscam tratamentos de fertilidade ou que têm preocupações específicas sobre disfunção hormonal pós-covid.

Dessa forma, esta meta-análise revelou, a priori, que a infecção por SARS-CoV-2 está associada a alterações significativas nos níveis de testosterona e na qualidade do sêmen. Segundamente, os pacientes com Covid-19 mostraram níveis significativamente mais baixos de testosterona e uma diminuição na contagem de espermatozoides. Adicionalmente, a gravidade da Covid-19 se mostrou

correlacionada com uma diminuição ainda maior nos níveis de testosterona, sugerindo um papel prognóstico para os níveis de testosterona na Covid-19. Finalmente, a baixa testosterona foi inversamente relacionada às chances de gravidade da doença.

## 7 VANTAGENS E LIMITAÇÕES

Neste estudo, conduzimos uma análise abrangente e multifacetada sobre o impacto da Covid-19 na saúde reprodutiva masculina, incorporando uma vasta gama de literatura relevante publicada durante dois anos críticos da pandemia, entre 2020 e 2022. Esta análise, que considerou diversos parâmetros como níveis hormonais e contagem de espermatozoides e estabeleceu uma correlação com a gravidade da doença, oferece uma visão aprofundada do efeito potencialmente prejudicial da Covid-19 na fisiologia reprodutiva masculina, contribuindo significativamente para o conhecimento existente sobre esta doença emergente.

No entanto, é importante salientar algumas limitações deste estudo. Apesar da abrangência de nossa análise, as diferenças nas metodologias e critérios de inclusão dos estudos revisados podem ter introduzido variação e possíveis vieses nos resultados. Além disso, a escassez de estudos longitudinais de longo prazo impede uma compreensão completa dos efeitos duradouros da Covid-19 na saúde reprodutiva masculina. Reconhecemos que fatores confundidores, como idade, condições de saúde pré-existentes, tratamentos ministrados e variações geográficas podem ter influenciado os resultados, e nem todos esses fatores foram completamente controlados em todos os estudos considerados. Por último, embora tenhamos identificado uma correlação entre a Covid-19 e alterações na função hormonal e reprodutiva masculina, os mecanismos precisos subjacentes a estas mudanças permanecem incertos, necessitando de investigações futuras para serem completamente elucidados. Mesmo diante dessas limitações, nossa análise representa uma contribuição valiosa para a crescente pesquisa sobre o impacto da Covid-19 na saúde reprodutiva masculina, particularmente em um período tão crítico da pandemia global.

## 8 CONCLUSÃO

Portanto, nossos resultados indicam que a COVID-19 tem uma associação adversa significativa com os níveis de testosterona, LH e a contagem de espermatozoides em homens, mas não com FSH. A gravidade da infecção parece amplificar essa associação, com uma correlação marcante entre baixos níveis de testosterona e desfechos clínicos mais severos da doença, incluindo maior mortalidade. Estas conclusões destacam a necessidade de uma abordagem clínica holística no tratamento de pacientes masculinos com COVID-19, com atenção especial para potenciais implicações reprodutivas e endócrinas. Pesquisas adicionais podem ser feitas para elucidar os mecanismos subjacentes, a persistência desses efeitos ao longo do tempo e o desenvolvimento de intervenções terapêuticas adequadas.

## 9 REFERÊNCIAS

1. Tsang HF, Wing L, Chan C, Chi W, Cho S, Chi A, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. <https://doi.org/10.1080/1478721020211863146> [Internet]. 2020 [citado 18 de agosto de 2022];19(7):877–88. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2021.1863146>
2. COVID-19 Data Explorer - Our World in Data [Internet]. [citado 18 de agosto de 2022]. Disponível em: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?yScale=log&zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=total\\_cases&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=USA~GBR~CAN~DEU~ITA~IND~OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?yScale=log&zoomToSelection=true&time=2020-03-01..latest&facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=total_cases&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=USA~GBR~CAN~DEU~ITA~IND~OWID_WRL)
3. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 23 de maio de 2023];114(9):428–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265229/>
4. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 18 de agosto de 2022];31(1):1–10. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2146>
5. Chernyak B V., Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and Oxidative Stress. *Biochemistry (Moscow)* 2020 85:12 [Internet]. 28 de dezembro de 2020 [citado 25 de agosto de 2022];85(12):1543–53. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297920120068>
6. Alahmar A. Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. *J Hum Reprod Sci* [Internet]. 1º de janeiro de 2019 [citado 23 de maio de 2023];12(1):4. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6472207/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265229/)
7. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* [Internet]. 1º de agosto de 2018 [citado 23 de maio de 2023];200(2):423–32. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.03.115>



8. Cinislioglu AE, Cinislioglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology* [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 22 de maio de 2023];10(1):24–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.13081>
9. Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in covid-19 research. *BMJ* [Internet]. 12 de maio de 2020 [citado 23 de maio de 2023];369. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1847>
10. Raynaud M, Zhang H, Louis K, Goutaudier V, Wang J, Dubourg Q, et al. COVID-19-related medical research: a meta-research and critical appraisal. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de maio de 2023];21(1):1–11. Disponível em: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01190-w>
11. Guyton AC 1919, Hall JE 1946 (John E, Geo Consultoria Editorial. Tratado de fisiologia médica. Elsevier; 2017.
12. Bruce E, Koeppen M, Stanton BA, Vail AC. Berne & Levy Fisiologia SÉTIMA EDIÇÃO.
13. Traish AM. Benefits and Health Implications of Testosterone Therapy in Men With Testosterone Deficiency. *Sex Med Rev*. 1º de janeiro de 2018;6(1):86–105.
14. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 10 de outubro de 2022];9(4):1043–52. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12993>

15. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol* [Internet]. 1º de agosto de 2018 [citado 9 de outubro de 2022];200(2):423–32. Disponível em: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2018.03.115>
16. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de junho de 2006 [citado 11 de outubro de 2022];91(6):1995–2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/6/1995/2843294>
17. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de novembro de 2007 [citado 12 de outubro de 2022];92(11):4241–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/11/4241/2598366>
18. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1º de fevereiro de 2001 [citado 12 de outubro de 2022];86(2):724–31. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/2/724/2841070>
19. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Faidah H, Alexiou A, Batiha GES. Testosterone in COVID-19: An Adversary Bane or Comrade Boon. *Front Cell Infect Microbiol*. 8 de setembro de 2021;11:832.
20. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 30 de setembro de 2020 [citado 12 de outubro de 2022];35(3):526. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7520594/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33000000/)

21. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 18 de junho de 2021;12:731.
22. Camici M, Zuppi P, Lorenzini P, Scarnecchia L, Pinnetti C, Cicalini S, et al. Role of testosterone in SARS-CoV-2 infection: A key pathogenic factor and a biomarker for severe pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 22 de maio de 2023];108:244–51. Disponível em: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221004446/fulltext>
23. Salam AP, Horby PW. The Breadth of Viruses in Human Semen. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 1º de novembro de 2017 [citado 12 de outubro de 2022];23(11):1922. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5652425/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663031/)
24. Best JC, Kuchakulla M, Khodamoradi K, Lima TFN, Frech FS, Achua J, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in Human Semen and Effect on Total Sperm Number: A Prospective Observational Study. *World J Mens Health* [Internet]. 2021 [citado 22 de maio de 2023];39(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33663031/>
25. Enikeev D, Taratkin M, Morozov A, Petov V, Korolev D, Shpikina A, et al. Prospective two-arm study of the testicular function in patients with COVID-19. *Andrology* [Internet]. 1º de setembro de 2022 [citado 22 de maio de 2023];10(6):1047–56. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.13159>
26. Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier 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 SpermCOVID test. *Fertil Steril*. 1º de fevereiro de 2022;117(2):287–96.
27. Mintziori G, Duntas LH, Veneti S, Goulis DG. 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 2022, Vol 19, Page 5277 [Internet]. 26 de abril de 2022 [citado 13 de outubro de 2022];19(9):5277. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/9/5277/htm>
28. Koç E, Keseroğlu BB. Does COVID-19 Worsen the Semen Parameters? Early Results of a Tertiary Healthcare Center. Urol Int [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 22 de maio de 2023];105(9–10):743–8. Disponível em: <https://karger.com/uin/article/105/9-10/743/820690/Does-COVID-19-Worsen-the-Semen-Parameters-Early>
  29. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. Andrology [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 22 de maio de 2023];9(1):107–14. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12942>
  30. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. Andrologia [Internet]. 1º de fevereiro de 2021 [citado 22 de maio de 2023];53(1):e13909. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/and.13909>
  31. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. J Med Virol [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 22 de maio de 2023];93(1):456–62. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26259>
  32. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. Andrology [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 22 de maio de 2023];9(1):88–98. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12821>
  33. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Pozzi E, Ferrara AM, Cotelessa A, et al. Testosterone in males with COVID-19: a 12-month cohort study. Andrology

- [Internet]. 1º de janeiro de 2023 [citado 22 de maio de 2023];11(1):17–23. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.13322>
34. Erbay G, Sanli A, Turel H, Yavuz U, Erdogan A, Karabakan M, et al. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 22 de maio de 2023];9(4):1060–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.13019>
35. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 3 de maio de 2021 [citado 22 de maio de 2023];4(5):e2111398–e2111398. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780135>
36. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. <https://doi.org/10.1080/1368553820201807930> [Internet]. 2020 [citado 22 de maio de 2023];23(5):1493–503. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13685538.2020.1807930>
37. Hu B, Liu K, Ruan Y, Wei X, Wu Y, Feng H, et al. Evaluation of mid- and long-term impact of COVID-19 on male fertility through evaluating semen parameters. *Transl Androl Urol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2022 [citado 22 de maio de 2023];11(2):159–67. Disponível em: <https://tau.amegroups.com/article/view/89596/html>
38. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, 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* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 22 de maio de 2023];53(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33244788/>

39. Piroozmanesh H, Cheraghi E, Naserpoor L, Aghashahi M, Jannatifar R. The Effect of COVID-19 Infection on Sperm Quality and Male Fertility. *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology* 2021 12:2 [Internet]. 21 de junho de 2021 [citado 22 de maio de 2023];12(2):115390. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/jicmb-115390.html>
40. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology* [Internet]. 1º de julho de 2021 [citado 22 de maio de 2023];9(4):1043–52. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/andr.12993>
41. Toscano-Guerra E, Gallo MM, Arrese-Muñoz I, Giné A, Díaz-Troyano N, Gabriel-Medina P, et al. Recovery of serum testosterone levels is an accurate predictor of survival from COVID-19 in male patients. *BMC Med* [Internet]. 1º de dezembro de 2022 [citado 22 de maio de 2023];20(1):1–18. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02345-w>