



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

HELENA SOFIA PEREIRA PINTO

## **Implicações ginecológicas da pandemia COVID-19**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DRA. FERNANDA PATRÍCIA ANTUNES DOS SANTOS

ABRIL/2023



# Implicações ginecológicas da pandemia COVID-19

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

## ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Helena Sofia Pereira Pinto<sup>1</sup>

Fernanda Patrícia Antunes dos Santos, MD<sup>2,3</sup>

Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias, MD, PhD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup> Clínica Universitária de Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

### Endereços de correspondência:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Polo III – Polo das Ciências da Saúde – Subunidade 3  
Azinhaga de Santa Comba, Celas, Coimbra

3000-548 Coimbra

helenasofia.pinto17@gmail.com

fernandapatricia.santos@yahoo.com

marg.fig.dias@gmail.com

# Índice

Resumo.....	5
Palavras-chave	5
Abstract.....	6
Keywords	6
Lista de abreviaturas .....	7
Introdução .....	8
Metodologia.....	11
Discussão.....	12
Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2	12
Impacto da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e da vacinação no sistema reprodutor feminino	14
Impacto da COVID-19 no ciclo menstrual.....	14
Impacto da COVID-19 na reserva ovárica e nas hormonas sexuais.....	15
Impacto da vacinação na fertilidade feminina .....	16
Impacto da infecção SARS-CoV-2 e da vacinação no sistema reprodutor masculino	17
Impacto da COVID-19 nos tratamentos de PMA	17
Conclusão .....	19
Agradecimentos .....	21
Referências.....	22

## **Resumo**

A pandemia COVID-19 já afetou mais de 759 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, em particular, até ao momento já se contam mais de 5 570 473 casos. Sabe-se que a infeção SARS-CoV-2 tem repercussões multissistémicas a curto e longo-prazo. Contudo, na prática clínica, é ainda pouco conhecido qual o impacto da infeção SARS-CoV-2 no sistema ginecológico e reprodutivo. Este trabalho pretende avaliar as potenciais alterações provocadas pela infeção e/ou vacinação no ciclo menstrual, reserva ovárica, fertilidade feminina e masculina e tratamentos de procriação medicamente assistida (PMA) e também conhecer os mecanismos subjacentes a essas modificações.

Para o cumprimento do principal objetivo do artigo, propomo-nos a realizar uma revisão narrativa da literatura disponível sobre a temática.

Com a realização deste artigo foi possível constatar ausência de consenso, relativamente ao real impacto da infeção e vacinação contra a infeção por SARS-CoV-2 relativamente ao impacto no ciclo menstrual, reserva ovárica e, conseqüentemente, fertilidade e sucesso de técnicas de PMA.

## **Palavras-chave**

“COVID-19”, “Alterações menstruais”, “Reserva ovárica” e “Fertilidade”

## **Abstract**

The COVID-19 pandemic has already affected more than 759 million people worldwide. In Portugal, there are, until now, 5 570 473 confirmed cases. It is a known fact that the SARS-CoV-2 infection can have multiple systemic repercussions, both at long and short term. Despite this, the underlying mechanisms related to SARS-CoV-2 infection and female reproductive system, have not been fully clarified.

To fulfill the main goal of this article, we propose to make a literature narrative review.

It was possible to conclude, that further investigation is needed to understand the effects of SARS-CoV-2 infection and vaccination on the female menstrual cycle, ovarian reserve, fertility and PMA techniques.

## **Keywords**

“COVID-19”, “Menstruation disturbances”, “Ovarian reserve” and “Fertility”

## **Lista de abreviaturas**

**CHC** – Contraceção Hormonal Combinada

**ECA** – Enzima de Conversão da Angiotensina

**ECA2** – Enzima de Conversão da Angiotensina II

**ESHRE** - European Society of Human Reproduction and Embriology

**FSH** - Follicle-Stimulating Hormone

**HAM** – Hormona Anti-mulleriana

**ICMART** - International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies

**LH** - Luteinizing Hormone

**mRNA** – Messenger Ribonucleic Acid

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PA** – Pressão Arterial

**PMA** – Procriação Medicamente Assistida

**PRL** – Prolactina

**RNA** - Ribonucleic Acid

**T** – Testosterona

**TMPRSS2** - Transmembrane Serine Protease 2

## Introdução

Nos últimos anos, tem-se assistido ao aumento do número de pandemias, com impacto direto e indireto na morbidade e mortalidade populacional, influenciando substancialmente a sustentabilidade da nossa sociedade e a economia subjacente. Consequentemente, é necessário perceber qual o mecanismo da infeção, quais os sistemas que afeta e de que forma os afeta.

A doença COVID-19, nome atribuído pela Organização Mundial de Saúde (OMS), provocada pelo vírus SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan, na China em 2019. Até ao momento, o vírus SARS-CoV-2 já infetou cerca de 759 milhões de pessoas em todo mundo.<sup>(1)</sup> Em Portugal, segundo os últimos dados disponíveis, 5 570 473 pessoas foram infetadas, tendo havido consequências a curto e a longo prazo provocadas por este agente.<sup>(2)</sup> A principal via de transmissão humana do SARS-CoV-2, é por contacto com gotículas infetadas. Deste modo, a melhor estratégia para evitar a infeção por SARS-CoV-2 é obtida pelo distanciamento social, uso adequado de máscara e lavagem e/ou desinfeção correta e frequente das mãos.<sup>(3)</sup>

A infeção pode decorrer de forma assintomática, ou estar associada a sintomatologia inespecífica, como febre, cefaleias, mialgias e odinofagia. Frequentemente esta infeção evolui para infeção respiratória, tendo como principais sintomas a tosse e a dispneia, podendo progredir para quadros mais graves como a pneumonia.<sup>(4)</sup> Para além da síndrome respiratória, o vírus pode estar associado ao desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, neurológicos, dermatológicos, cardiovasculares, entre outros. Estudos recentes equacionam a associação entre esta infeção e alterações a nível dos sistemas reprodutivos feminino e masculino, podendo assim ter um papel importante na fertilidade humana.<sup>(4)</sup>

O SARS-CoV-2 invade as células ligando-se ao recetor da enzima de conversão da angiotensina II (ECA2), modificando a expressão deste recetor nas células do hospedeiro, podendo assim afetar ou não a fertilidade feminina.<sup>(5)</sup>

Sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 provoca doença mais grave na população idosa do que em jovens. E este facto pode dever-se ao mecanismo de entrada do vírus nas células, nomeadamente através da ligação ao recetor ECA2. Os idosos têm maior morbimortalidade comparando com os jovens, pois, com o envelhecimento vão ocorrendo alterações nas vias metabólicas. Sabe-se também que com o envelhecimento a expressão pulmonar de ECA2, diminui consideravelmente, deste modo, seria lógico prever menor incidência de doença neste estrato populacional. No entanto, apesar de menos frequente, a sua agressividade é superior, o que terá relação com maiores níveis de angiotensina II ao invés da angiotensina I, estando



associado ao desenvolvimento de reações inflamatórias exuberantes e consequentemente a maior morbimortalidade.<sup>(6)</sup>

A ECA2 tem elevados níveis de expressão a nível do ovários, útero, vagina e placenta e pode influenciar o desenvolvimento folicular, com impacto a nível da ovulação e da degeneração do corpo amarelo, a angiogénese, a proliferação endometrial e, consequentemente, o desenvolvimento embrionário. Deste modo, é perceptível equacionar que a angiotensina II será um potencial elemento de ligação entre a infeção por SARS-CoV-2 e o impacto no sistema reprodutor.<sup>(4,5)</sup>

A menstruação é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gónada e pode refletir a saúde geral da mulher. Um aspeto importante em relação ao ciclo menstrual é que é facilmente alterado por fatores como o stress, oscilação de peso, alterações da dieta e uso de medicação.<sup>(7)</sup> Deste modo, a associação entre as irregularidades menstruais e o período pandémico, poderá não ser de exclusiva relação com a infeção por SARS-CoV-2.

Sabe-se também que a atividade sexual tem um impacto positivo na resposta imune, saúde psicológica e função cognitiva e pode mitigar fatores psicossociais. No entanto, a pandemia COVID-19 afetou indiretamente a função sexual com implicações na saúde global.<sup>(8)</sup>

A reserva ovárica pode ser quantificada através do doseamento sérico da hormona anti-mulleriana (HAM). O doseamento da Follicle-Stimulating Hormone (FSH) e a contagem dos folículos antrais, ambos na fase inicial do ciclo, podem também ser usados como forma de avaliar a reserva ovárica ou em contextos de procriação medicamente assistida (PMA), como preditores de resposta terapêutica.

A HAM é produzida nos ovários, regula a foliculogénese e pode ter efeitos a nível neuro-endócrino. Esta hormona parece restringir a progressão do desenvolvimento do folículo primordial e, por outro lado, parece inibir a sensibilidade dos folículos antrais à FSH e também inibir a atividade da aromatase durante o ciclo ovulatório.<sup>(9)</sup> Os seus valores não oscilam ao longo do ciclo. Por outro lado, a FSH estimula o crescimento folicular, enquanto a Luteinizing Hormone (LH) está envolvida na maturação e induz a ovulação.<sup>(10)</sup> Segundo a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), a reserva ovárica deve ser monitorizada pelos doseamentos da HAM, definindo como reserva diminuída se valores inferiores a 0.5–1.1 ng/mL ou 3.57–7.85 pmol/L.

A OMS e o International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) definiram, em 2008, infertilidade como doença do sistema reprodutivo traduzida na incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e

desprotegidas.<sup>(11)</sup> Um diagnóstico de infertilidade numa mulher que pretende engravidar pode implicar o recurso a técnicas de PMA, tais como inseminação intra-uterina, fertilização in vitro, microinjeção intracitoplasmática, entre outras. A técnica escolhida depende da causa da infertilidade.<sup>(11)</sup>

A vacinação possibilitou uma diminuição da morbimortalidade associada a doença, no entanto, esteve associada a efeitos secundários, sendo os mais comuns: reações locais adversas, cefaleias e mialgias.<sup>(4)</sup> Contudo, o verdadeiro impacto na fertilidade permanece desconhecido.

O objetivo deste artigo foi avaliar o potencial impacto do SARS-CoV-2 e respetiva vacinação, no sistema reprodutor feminino e na fertilidade.

## **Metodologia**

A pesquisa bibliográfica foi feita com recurso à base de dados Pubmed e incluiu as palavras-chave “COVID-19”, “Menstruation Disturbances”, “Ovarian Reserve” e “Fertility” isoladamente ou em combinação com outros termos considerados de interesse. Foram revistos estudos prospetivos e retrospectivos, revisões sistemáticas e narrativas em língua inglesa e portuguesa, publicados entre janeiro de 2020 e março de 2023. Foram incluídas 36 referências bibliográficas.

## Discussão

### Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2

O vírus SARS-CoV-2 entra nas células do hospedeiro através do recetor ECA2. A ECA2 é uma proteína transmembranar expressa na superfície de vários epitélios, tais como aquele que está presente no sistema respiratório, sendo este o mais afetado na infecção por SARS-CoV-2. Liu *et al.*, demonstraram a relação entre a proteína ECA2 com os mecanismos de entrada de alguns coronavírus, como o HCoV-NL63, o SARS-CoV e o novo SARS-CoV-2 (vírus que provoca a doença COVID-19). O gene ECA2 é responsável pela expressão da proteína ECA2, que é essencial na regulação da pressão arterial dentro do Sistema Renina-Angiotensina.<sup>(12)</sup>

Apesar da homologia estrutural entre a enzima de conversão da angiotensina (ECA) e ECA2, os locais de ativação enzimática são distintos. Ao contrário da ECA, a ECA2 não converte a angiotensina I em angiotensina II. A ECA2 é a mais potente das três enzimas que convertem a *angiotensina II* vasoconstritora para angiotensina que antagoniza o efeito da angiotensina II. Assim, a ECA2 leva à vasodilatação e, por conseguinte, à diminuição da pressão arterial (PA). É desta forma que se regula o Sistema Renina-Angiotensina.

Após a ligação ao recetor, o vírus tem acesso à célula hospedeira. Tal geralmente é realizado pela clivagem proteolítica dependente da proteína S por uma catepsina, a TMPRSS2 ou outra protease, seguida pela fusão das membranas viral e celular.<sup>(13)</sup>

A proteína ECA2 tem elevados níveis de expressão a nível dos órgãos reprodutores femininos e regula os níveis de expressão de angiotensina II. ECA2 e angiotensina II podem regular o desenvolvimento folicular e ovulação, a angiogénese e degeneração do corpo lúteo e afetar o crescimento do tecido endometrial, sendo por isto o agente de estudo que correlaciona a infecção por SARS-CoV-2 e fertilidade.<sup>(5,14-17)</sup>

A angiotensina II promove vasoconstrição das artérias espiraladas e a renovação das células, induzindo a menstruação. Considerando que o endométrio é renovado a cada menstruação, as consequências do vírus não são tão importantes neste contexto. Um dos estudos avaliados mostrou que em mulheres positivas não havia ribonucleic acid (RNA) de SARS-CoV-2 nas células do endométrio.<sup>(18)</sup>

A atividade do útero pode estar relacionada com a relação entre a angiotensina II e a angiotensina.<sup>(5,12-16,19)</sup> Assim, uma alteração na função da angiotensina II e dos recetores ECA2 podem determinar irregularidades no ciclo menstrual, como alteração na quantidade e duração de hemorragia e hiperplasia endometrial.<sup>(18,20)</sup>

O Sistema Renina-Angiotensina está presente no endométrio. Alguns investigadores alegam que há correlação entre a expressão de recetores ECA2 e idade, sendo que os recetores ECA2 aumentam com a idade, especialmente na fase secretora do endométrio.<sup>(4,21)</sup> Desta forma, é proposto por alguns autores que a idade constitua um fator de risco na infeção por SARS-CoV-2.<sup>(22)</sup>

Outros trabalhos publicados, mostram baixos níveis de infeção, quando mensurada em amostras de exsudato vaginal ou esfregaço do colo do útero, o que corrobora com um baixo risco de infeção nos órgãos reprodutivos femininos.<sup>(4,14,23)</sup>

Alguns estudos mostram que a associação entre ECA2 e a Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) pode facilitar a entrada do vírus nas células. A TMPRSS2, expressa em maior proporção comparativamente com a ECA2, é essencial para a clivagem da proteína S e promove a fusão com a célula hospedeira. A LH facilita a alteração na expressão ovárica de ECA2, o que é um fator crucial para controlar o correto desenvolvimento do folículo. Foi encontrada baixa co-expressão de ECA2 e TMPRSS2 em oócitos de folículos primordiais. O nível de co-expressão parece aumentar durante o desenvolvimento folicular, pois é detetado em mais de metade dos folículos antrais. Estes oócitos ou degeneram ou completam a sua divisão meiótica, por isso, o risco de infeção é relativamente baixo. O ambiente circundante não tem recetores ECA2, o que favorece a hipótese de que o risco de infeção seja baixo. No entanto, não se pode excluir que existe risco de infeção. Caso haja infeção, pode resultar em oócitos de reduzida qualidade. Sabe-se também que a desregulação dos recetores ECA2 pós-infeção viral pode resultar em variações no desenvolvimento folicular e na maturação do oócito.<sup>(4)</sup>

Os estrogénios têm um efeito protetor quanto à COVID-19, uma vez que regulam a resposta imune, inflamatória e a expressão de ECA2. Deste modo, verifica-se maior gravidade de doença em mulheres na pós-menopausa e em homens.<sup>(4,24)</sup>

# **Impacto da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e da vacinação no sistema reprodutor feminino**

## **Impacto da COVID-19 no ciclo menstrual**

A menstruação pode ser alterada por fatores como medicação, ansiedade, alterações de peso, entre outros.<sup>(7)</sup> Muitos destes sofreram alterações durante a pandemia COVID-19, o que leva a que a associação direta entre infecção por SARS-CoV-2 e as perturbações do ciclo menstrual não seja linear.<sup>(25,26)</sup>

Apesar de ter sido demonstrada associação entre infecções virais agudas e alterações menstruais, tendo como mecanismo subjacente alterações a nível do sistema imune, que podem perturbar o funcionamento do ovário, outros estudos contrapõem estes achados, quando abordada especificamente a pandemia por SARS-CoV-2. Vários autores concluíram, que independentemente da infecção por SARS-CoV-2, os níveis de stress e ansiedade, foram por si só suficientes para induzir alterações no padrão menstrual, quer em termos de quantidade, quer em termos de duração.<sup>(7,27)</sup>

Carp-Veliscu *et al.*, efetuaram uma revisão recente, através da qual identificaram ainda associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e a regularidade do ciclo, o aumento de volume dos cataménios e o agravamento de quadros de dismenorreia e síndrome pré-menstrual. Foi colocado em causa o potencial impacto na fertilidade feminina. No entanto, enquanto estudos não identificaram diferenças relativamente à severidade da doença, outros associam a hemorragia menstrual abundante a quadros mais graves.<sup>(18)</sup>

Li *et al.*, avaliaram 177 mulheres com COVID-19, sendo que 45 (25%) mostraram alterações do fluxo menstrual, 50 (28%) tiveram alteração da duração do seu ciclo, maioritariamente um fluxo diminuído (20%) e um ciclo mais longo (19%). Aproximadamente 20% apresentaram hemorragia menstrual escassa ou infrequente. As alterações do ciclo menstrual podem ser consequência da alteração transitória das hormonas sexuais causada pela supressão da função ovárica que reverte com a resolução do quadro clínico.<sup>(28)</sup>

## **Impacto da COVID-19 na reserva ovárica e nas hormonas sexuais**

Ding *et al.*, procuraram avaliar o impacto da doença COVID-19 na função ovárica de mulheres em idade reprodutiva. Para tal foram avaliados marcadores de reserva ovárica (HAM) e hormonas como FSH, LH, testosterona (T) e prolactina (PRL) de 78 mulheres com infeção por SARS-CoV-2 e um grupo controlo.<sup>(29)</sup> Verificaram-se níveis mais baixos de HAM (diminuição de 3,2%) e níveis mais altos de T (aumento de 14,3%) e PRL (aumento de 20,7%) nos grupos de mulheres com COVID-19. Neste estudo verificou-se uma diminuição da reserva ovárica e consequentemente, da função reprodutiva e em mulheres com COVID-19.<sup>(29)</sup> Um dos estudos mostrou níveis mais baixos de HAM, níveis de FSH mais elevados, assim como níveis de PRL e T mais elevados em pacientes positivas para a COVID-19. Pode haver um efeito negativo neste aspeto, pois níveis de FSH mais elevados significam maior supressão ovárica. Os resultados deste estudo mostram também alteração da reserva ovárica e do equilíbrio hormonal. No entanto, é necessário ter em conta que 48% das mulheres avaliadas neste estudo experienciaram perturbações mentais como ansiedade, depressão e perturbações do sono durante esse período.<sup>(18)</sup>

Em contrapartida, outros autores afirmaram que é pouco provável que o SARS-CoV-2 tenha interferência na reserva ovárica e, consequentemente, concluíram que é pouco provável que tenha impacto na fertilidade feminina e na fecundabilidade.<sup>(4,30,31)</sup> Li *et al.*, provaram ainda que a média do doseamento das hormonas sexuais e da HAM foi semelhante entre o grupo com a doença COVID-19 e o grupo controlo, inferindo assim que não há impacto da doença COVID-19 na reserva ovárica e na produção das hormonas sexuais.<sup>(28)</sup>

## Impacto da vacinação na fertilidade feminina

A doença COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, desencadeou uma crise de saúde pública incomparável, a qual exigiu uma rápida implementação de medidas organizacionais a nível mundial, obrigando uma disponibilidade excepcional de recursos técnicos, financeiros e humanos. De forma imediata, foi assumido que a vacinação representaria a melhor forma de conter o quadro pandémico instalado. Assim, o processo moroso e rigoroso de investigação, desenvolvimento, avaliação e aprovação de medicamentos, foi desafiado, culminando na rápida aprovação e comercialização de diferentes opções vacinais.

Entre todas, as de messenger ribonucleic acid (mRNA) foram consideradas como sendo as mais vantajosas.<sup>(32)</sup> Sabe-se que as vacinas aprovadas, podem dar efeitos adversos ligeiros e moderados, como dor no local da injeção, cefaleias, fadiga e mialgias.<sup>(7)</sup> No entanto, atendendo, a forma como foram desenvolvidas, foram equacionadas associações com potenciais efeitos adversos raros e graves, nomeadamente o impacto a nível de fertilidade, o que fez com que muitas mulheres optassem por evitar esta medida preventiva. Apesar de várias sociedades anunciarem que as vacinas de mRNA contra a COVID-19 são pouco prováveis de afetar a fertilidade, as evidências que temos são limitadas, sendo este um dos motivos da hesitação da população. Há também alguma relutância por parte das grávidas, por terem receio que a vacinação contra a COVID-19 possa ter algum efeito negativo no feto.<sup>(31)</sup>

Chen *et al.*, mostraram que tanto os homens como as mulheres, não têm problemas de fertilidade e as grávidas não têm piores desfechos obstétricos após a vacinação. Em particular, os benefícios dos anticorpos transferidos para o feto através da placenta são muito maiores do que qualquer risco conhecido.<sup>(32)</sup>

Um dos estudos avaliados, mostrou que mulheres vacinadas apresentaram um maior risco de hemorragia menstrual infrequente, comparativamente com não vacinadas. Estas associações foram semelhantes quando se teve em conta o stress induzido pela pandemia. Este estudo demonstrou também, que vacinação contra a COVID-19 só se associou com aumento da duração dos ciclos nos primeiros 6 meses após a vacinação, apresentando resolução completa após esse período. As vacinas associadas a esta mudança foram as de mRNA e vetorizadas por adenovírus. A vacinação contra a COVID-19 pode então associar-se com mudanças no ciclo menstrual por um período limitado, particularmente em mulheres que já costumavam ter ciclos curtos, longos ou irregulares previamente à vacinação. Estes resultados mostram a importância de monitorizar a saúde menstrual em estudos clínicos.<sup>(7)</sup>

Outro estudo mostrou que a vacinação COVID-19 não se associa com a fecundabilidade.<sup>(31)</sup>



Bentov *et al.*, pretendiam verificar qual o impacto da infecção por SARS-CoV-2 e a vacinação para COVID-19 na função ovárica, concluiu não haver correlação negativa entre vacinação e foliculogénese.<sup>(33)</sup>

Num estudo realizado no Reino Unido, verificou-se que 20% das mulheres tiveram alterações nos seus ciclos menstruais. Foram considerados como potenciais viés, o hábito tabágico e infecção prévia por SARS-CoV-2, e como fator protetor o uso de contraceção hormonal combinada (CHC).<sup>(34)</sup>

## **Impacto da infecção SARS-CoV-2 e da vacinação no sistema reprodutor masculino**

De modo a avaliar a fertilidade humana, para além de avaliar o impacto do SARS-CoV-2 no sistema reprodutor feminino, é também importante abordar o sistema reprodutor masculino.

Estudos mostram que a infecção SARS-CoV-2 em homens está associada à redução da fertilidade. A infecção por SARS-CoV-2, pode provocar febre, tendo este fator impacto negativo na fertilidade masculina, pois diminui a concentração do esperma e a mobilidade dos espermatozoides.<sup>(14,18)</sup> No entanto, essa redução é transitória, não se verificando qualquer impacto a longo prazo.<sup>(31,35)</sup>

Há outros estudos que mostram que não há impacto algum na fertilidade masculina devido à infecção por SARS-CoV-2.<sup>(30)</sup>

Quanto ao impacto da vacinação, as vacinas não mostram qualquer efeito negativo na fertilidade masculina.<sup>(18)</sup>

## **Impacto da COVID-19 nos tratamentos de PMA**

Numa fase inicial de pandemia, o receio da propagação do vírus levou a que fossem suspensos inúmeros tratamentos de fertilidade.<sup>(36)</sup> Deste modo, muitos casais, viram a sua oportunidade de procriar adiada, o que levou à perda do otimismo e a elevado impacto psicológico, principalmente em mulheres com idade mais avançada.<sup>(18)</sup> A pandemia COVID-19 pode desta forma, causar um impacto indireto nos gâmetas e embriões.<sup>(4)</sup>

Carp-Veliscu A. *et al.* sugere que expressão de genes virais aumenta com a idade, o que pode significar que mulheres mais velhas a fazer tratamentos de fertilidade têm risco maior de

infecção viral.<sup>(18)</sup> Contudo, verificou-se o vírus SARS-CoV-2 não tem impacto nos oócitos e nos embriões, mostrando que é seguro realizar técnicas de fertilização.<sup>(18,30)</sup> Verificou-se, por outro lado, que o vírus SARS-CoV-2 teve impacto na fertilidade humana, na medida em que diminuiu o número de embriões e a sua qualidade.<sup>(18)</sup>

Assim, com os dados disponíveis até ao momento, é possível concluir que a pandemia COVID-19 teve impacto indireto nos tratamentos de PMA. No entanto, quanto ao impacto direto do vírus SARS-CoV-2, não se pode ainda inferir se existe e, caso exista, quais as suas dimensões.

## Conclusão

A pandemia COVID-19 trouxe muitos desafios aos sistemas de saúde por todo o mundo. É expectável que no futuro surjam novas pandemias e, por esse motivo, é muito importante perceber qual o verdadeiro impacto que esta pandemia teve, nomeadamente nos sistemas reprodutivos e na capacidade de reprodução.

Através da literatura revista, conclui-se que há a probabilidade de o SARS-CoV-2 afetar as células dos órgãos reprodutores femininos, devido à presença de recetores ECA2 nos mesmos, sendo estes os recetores que permitem a entrada do SARS-CoV-2 nas células dos hospedeiros. No entanto, a evidência torna esta associação pouco consensual.

Relativamente ao ciclo menstrual, percebeu-se que a maioria das alterações foram a diminuição do fluxo e o aumento da duração do ciclo. No entanto, há estudos que apontam no sentido oposto. Por este motivo, são necessários mais estudos para se perceber qual o verdadeiro impacto do vírus a nível do ciclo menstrual, sem poder desprezar todos os fatores indiretos que podem afetar o ciclo concomitantemente.

Quanto à reserva ovárica, através dos artigos analisados, não se pode concluir qual o impacto da infeção por SARS-CoV-2, pois alguns deles sugerem que não há qualquer impacto na reserva ovárica e outros sugerem uma importante diminuição da HAM e um aumento da T, PRL e FSH. São necessários mais estudos para perceber se há ou não impacto na reserva ovárica e, caso haja, qual a sua dimensão.

Em relação à avaliação do impacto da vacinação no sistema reprodutor feminino, há estudos que apontam que não há qualquer alteração e outros que concluem que a vacinação provoca alteração no ciclo menstrual, especialmente em mulheres que anteriormente à vacinação já tinham ciclos curtos, longos ou irregulares. No entanto, mesmo estes estudos que concluíram que há alterações no ciclo após vacinação, apontam também, que estas alterações são transitórias, por isso, pode concluir-se que a longo prazo não há alterações na fertilidade feminina devido à vacinação.

Quanto à fertilidade masculina, verificou-se uma redução com a infeção SARS-CoV-2, nomeadamente em indivíduos que desenvolveram febre. No entanto, essa alteração foi transitória e resolveu após a cura. A vacinação não mostrou qualquer impacto negativo na fertilidade masculina. Podemos concluir que a pandemia COVID-19 não tem efeitos a longo prazo na fertilidade masculina.

Em relação aos tratamentos de PMA, não houve consenso em relação ao impacto direto do SARS-CoV-2 na qualidade ou quantidade de embriões. No entanto, constatou-se que houve

um impacto indireto da pandemia COVID-19, devido ao atraso dos tratamentos, nomeadamente pelo envelhecimento das mulheres que pretendiam engravidar.

Com este artigo pode concluir-se que são necessários mais estudos de modo a conseguirmos inferir com certeza qual o verdadeiro impacto que a infeção por SARS-CoV-2 e a vacinação têm no sistema reprodutor feminino e na fertilidade, pois não há consenso na literatura revista.

## **Agradecimentos**

Primeiramente, agradeço à Dra. Fernanda Patrícia Antunes dos Santos, pela ajuda imprescindível na construção deste trabalho, desde a partilha de material, a correção científica e toda a disponibilidade para responder a todas as questões que tive ao longo do processo.

Agradeço à Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias, pela sugestão deste tema interessantíssimo e pela orientação ministrada ao longo da realização do trabalho.

Agradeço à minha família, em particular à minha mãe, Helena Pereira, por todo o apoio, não só na realização deste trabalho, mas também ao longo do curso.

Por último, mas não menos importante agradeço aos meus amigos e a todos que de uma forma ou de outra foram acompanhando o meu percurso académico. Em particular, agradeço ao Cláudio Soares por todo o carinho e apoio durante este percurso.

## Referências

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Health Organization [Internet]. 2023;(March):1–13. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366416/nCoV-weekly-sitrep8Mar23-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. World Health Organization. 2022. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ptro/country/bd>
3. Afonso AD. Norma nº 013/2022 1/20. 2022;1–20. Available from: [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)
4. Markiewicz-Gospodarek A, Wdowiak P, Czeczelewski M, Forma A, Flieger J, Januszewski J, et al. The impact of SARS-CoV-2 infection on fertility and female and male reproductive systems [Internet]. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509208/pdf/jcm-10-04520.pdf>
5. Li F, Lu H, Zhang Q, Li X, Wang T, Liu Q, et al. Impact of COVID-19 on female fertility: A systematic review and meta-Analysis protocol [Internet]. Vol. 11, BMJ Open. BMJ Publishing Group; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908052/pdf/bmjopen-2020-045524.pdf>
6. Tavares C de AM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, Girardi ACC, et al. Ace2 expression and risk factors for covid-19 severity in patients with advanced age [Internet]. Vol. 115, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2020. p. 701–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8386971/pdf/0066-782X-abc-115-04-0701.pdf>
7. Siwen Wang, MD; Jasmine Mortazavi, BS; Jaime E. Hart, ScD; Jennifer A. Hankins, MS; Laura M. Katuska M, Leslie V. Farland, ScD; Audrey J. Gaskins, ScD; Yi-xin Wang, MD, PhD; Rulla M. Tamimi, ScD; Kathryn L. Terry S, Janet W. Rich-Edwards, ScD; Stacey A. Missmer, ScD; Jorge E. Chavarro, MD S. A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics. *Kaos GL Derg* [Internet]. 2020;8(75):147–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277995/pdf/main.pdf>

8. Global overview [Internet]. Available from: [file:///C:/Users/Asus/Downloads/20230111\\_Weekly\\_Epi\\_Update\\_125.pdf](file:///C:/Users/Asus/Downloads/20230111_Weekly_Epi_Update_125.pdf)
9. REPRODUCTION. 2014;(May).
10. Di Clemente N, Racine C, Pierre A, Taieb J. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. *Endocr Rev* [Internet]. 2021;42(6):753–82. Available from: [https://watermark.silverchair.com/bnab012.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAsMwggK\\_BgkqhkiG9w0BBwagggKwMIICrAIBADCCAqUGCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMlZvT3ZrrIE4sCGBHAgEQgIIcdgV5uKKs0Ayespqn1BqcCYyUm8oYP7vvJ-TSGS7puFFyB7E](https://watermark.silverchair.com/bnab012.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAsMwggK_BgkqhkiG9w0BBwagggKwMIICrAIBADCCAqUGCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMlZvT3ZrrIE4sCGBHAgEQgIIcdgV5uKKs0Ayespqn1BqcCYyUm8oYP7vvJ-TSGS7puFFyB7E)
11. George M. Norma da direcção geral da Saúde 2011. 004 [Internet]. 2011;32. Available from: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/normas-e-orientacoes/infertilidade/norma--saude-reprodutiva--infertilidade-para-os-cuidados-hospitalares.aspx>
12. Liu M, Wang T, Zhou Y, Zhao Y, Zhang Y, Li J. Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management. *J Transl Intern Med* [Internet]. 2020 May 9;8(1):9–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227161/pdf/jtim-08-009.pdf>
13. Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses Methods and Protocols Methods in Molecular Biology 1282 [Internet]. Available from: <http://www.springer.com/series/7651>
14. Sharma I, Kumari P, Sharma A, Saha SC. SARS-CoV-2 and the reproductive system: known and the unknown.!! [Internet]. Vol. 26, Middle East Fertility Society Journal. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789900/pdf/43043\\_2020\\_Article\\_46.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789900/pdf/43043_2020_Article_46.pdf)
15. Pan PP, Zhan QT, Le F, Zheng YM, Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility [Internet]. Vol. 14, International Journal of Molecular Sciences. 2013. p. 21071–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821659/pdf/ijms-14-21071.pdf>
16. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system [Internet]. Vol. 26, Molecular Human Reproduction. Oxford University Press; 2020. p. 367–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239105/pdf/gaaa030.pdf>
17. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 198, Lung. Springer; 2020. p. 867–

77. Available from:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653219/pdf/408\\_2020\\_Article\\_408.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7653219/pdf/408_2020_Article_408.pdf)
18. Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, et al. The Effects of SARS-CoV-2 Infection on Female Fertility: A Review of the Literature [Internet]. Vol. 19, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8775865/pdf/ijerph-19-00984.pdf>
  19. Pennanen-Iire C, Prereira-Lourenço M, Padoa A, Ribeirinho A, Samico A, Gressler M, et al. Sexual Health Implications of COVID-19 Pandemic [Internet]. Vol. 9, Sexual Medicine Reviews. Elsevier B.V.; 2021. p. 3–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643626/pdf/main.pdf>
  20. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health [Internet]. Vol. 41, Reproductive BioMedicine Online. Elsevier Ltd; 2020. p. 89–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192111/pdf/main.pdf>
  21. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID- 19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324322/pdf/main.pdf>
  22. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 Jul 1;20(7):442–7. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288618/pdf/41577\\_2020\\_Article\\_348.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288618/pdf/41577_2020_Article_348.pdf)
  23. Youssef A, Serra C, Pilu G. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in the female lower genital tract. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2020;223:131–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog>.
  24. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. Potential Influence of Menstrual Status and Sex Hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Multicenter Study in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2021;72(9):E240–8.
  25. Sharp GC, Fraser A, Sawyer G, Kountourides G, Easey KE, Ford G, et al. The COVID-



- 19 pandemic and the menstrual cycle: Research gaps and opportunities. *Int J Epidemiol*. 2022;51(3):691–700.
26. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, Pearson JT, Nocchioli EB, Reissner HR, et al. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS One* [Internet]. 2021 Oct 1;16(10 October 2021). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528316/pdf/pone.0258314.pdf>
  27. Demir O, Sal H, Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2021;41(8):1257–61.
  28. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260–7.
  29. Ding T, Wang T, Zhang J, Cui P, Chen Z, Zhou S, et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med* [Internet]. 2021 Mar 19;8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017139/pdf/fmed-08-635255.pdf>
  30. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 2020;114(1):33–43.
  31. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Wang TR, Willis MD, Yland J, et al. A Prospective Cohort Study of COVID-19 Vaccination, SARS-CoV-2 Infection, and Fertility. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2022 Aug 1;191(8):1383–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807200/pdf/kwac011.pdf>
  32. Chen F, Zhu S, Dai Z, Hao L, Luan C, Guo Q, et al. Effects of COVID-19 and mRNA vaccines on human fertility. *Hum Reprod* [Internet]. 2021 Jan 1;37(1):5–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8689912/pdf/deab238.pdf>
  33. Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS, et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod* [Internet]. 2021 Sep 1;36(9):2506–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8385874/pdf/deab182.pdf>
  34. Alvergne A, Kountourides G, Argentieri MA, Agyen L, Rogers N, Knight D, et al. COVID-19 vaccination and menstrual cycle changes: A United Kingdom (UK) retrospective case-control study. *medRxiv* [Internet]. 2021;2021.11.23.21266709. Available from:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.23.21266709v3%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.23.21266709v3.abstract>

35. Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril* [Internet]. 2020 Jun 1;113(6):1140–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161522/pdf/main.pdf>
36. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China [Internet]. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. 2020. p. 102434. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362086/pdf/JRI-21-155.pdf>