

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
CURSO DE BIOMEDICINA**

**BEATRIZ HELENA DANTAS RODRIGUES DE ALBUQUERQUE**

**ANÁLISE DO VIROMA SEMINAL HUMANO E SUAS IMPLICAÇÕES NA  
FERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**NATAL  
FEVEREIRO, 2022**

ANÁLISE DO VIROMA SEMINAL HUMANO E SUAS IMPLICAÇÕES NA  
FERTILIDADE MASCULINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

por

Beatriz Helena Dantas Rodrigues de Albuquerque

Monografia Apresentada à  
Coordenação do Curso de  
Biomedicina da Universidade Federal  
do Rio Grande do Norte, como  
Requisito Parcial à Obtenção do  
Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Carlos Ferreira Lanza

NATAL  
FEVEREIRO, 2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
CURSO DE BIOMEDICINA**

A Monografia “**Análise do viroma seminal humano e suas implicações na fertilidade masculina: uma revisão da literatura**” elaborada por Beatriz Helena Dantas Rodrigues de Albuquerque e aprovada por todos os membros da Banca examinadora foi aceita pelo Curso de Biomedicina e homologada pelos membros da banca, como requisito parcial à obtenção do título de **BACHAREL EM BIOMEDICINA**.

Natal, 09 de fevereiro de 2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Daniel Carlos Ferreira Lanza - Orientador  
Departamento de Bioquímica - UFRN

---

Prof. Dr. Josélio Maria Galvão de Araújo - 1º Examinador  
Departamento de Microbiologia e Parasitologia - UFRN

---

Me. Mychelle de Medeiros Garcia Torres - 2º Examinador  
Centro de Reprodução Assistida - MEJC

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN  
Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - Centro de Biociências - CB

Albuquerque, Beatriz Helena Dantas Rodrigues de.

Análise do viroma seminal humano e suas implicações na fertilidade masculina: uma revisão da literatura / Beatriz Helena Dantas Rodrigues de Albuquerque. - 2022.

107 f.: il.

Monografia (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Curso de Biomedicina. Natal/RN, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Carlos Ferreira Lanza.

1. Vírus - Monografia. 2. Infecções sexualmente transmissíveis - Monografia. 3. Trato genital masculino - Monografia. 4. Análise seminal - Monografia. 5. Reprodução assistida - Monografia. 6. Saúde reprodutiva - Monografia. I. Lanza, Daniel Carlos Ferreira. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BSCB

CDU 578.42

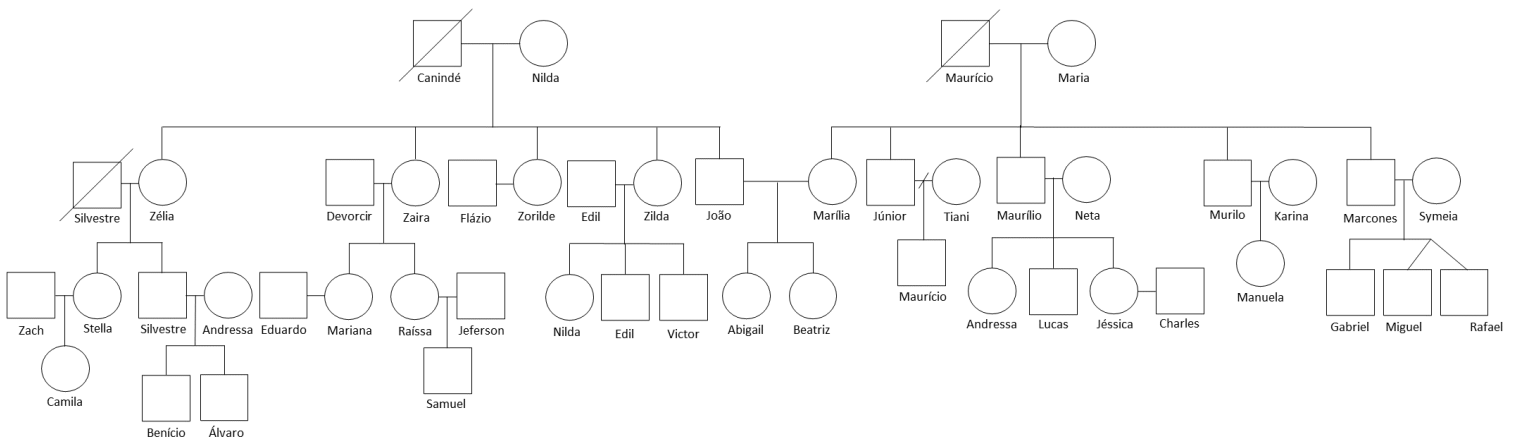
## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso a Deus, em forma de gratidão por tudo o que Ele tem feito sobre a minha vida.

*“Tu criaste o íntimo do meu ser e me teceste no ventre de minha mãe. Eu te louvo porque me fizeste de modo especial e admirável. Tuas obras são maravilhosas! Digo isso com convicção”.*

*Salmos 139:14*

Também dedico a:



Minha FAMÍLIA!

## AGRADECIMENTOS

Toda a minha gratidão ao meu Deus, por seu amor leal. A Ele seja a glória, agora e para sempre! Amém (2 Pedro 3:18).

Aos meus pais, João Maria Rodrigues de Albuquerque e Marília Dantas Rodrigues de Albuquerque, que me ensinaram os princípios da vida e são os grandes responsáveis pelo despertar, ainda criança, do meu temor a Deus, o qual é o princípio da sabedoria. É sob a tutela de vocês que guio meus passos. A vocês, todo o meu amor.

À minha irmã, Abigail Gabrielli Dantas Rodrigues Albuquerque, por ser a minha melhor amiga e me incentivar em tudo o que faço. Agradeço por todo companheirismo ao longo destes anos e por estar presentes nos momentos mais difíceis que enfrentei, sempre me acalmando e me ajudando a tomar decisões assertivas. Te amo demais!

Às minhas avós, Maria Rita Dantas e Nilda Rodrigues de Albuquerque, por todas as orações e palavras de esperança concedidas nesta jornada.

Aos meus queridos tios e tias, que me apoiaram em todo o tempo, me motivando e contribuindo para a realização deste sonho. Especialmente, tio Marcones, tia Symeia, tia Zélia e tio Silvestre (*in memoriam*) que, gentilmente, me concederam um local para morar enquanto estava distante de casa. E ao meu tio Maurício Júnior que sempre me deu suporte, mesmo de longe.

Ao meu estimado orientador, Prof. Dr. Daniel Carlos Ferreira, por, ainda no início da minha graduação, me mostrar o verdadeiro papel de um educador e acreditar no meu potencial. Sou imensamente grata por me aceitar como aluna, pelo incentivo nos momentos mais difíceis e decisivos e por toda confiança e contribuição concedida para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. Sou uma das maiores admiradoras do seu trabalho como pesquisador e tenho no seu exemplo uma grande inspiração. Meus maiores e mais sinceros agradecimentos.

A todos os meus amigos que dividem esta caminhada comigo e estão ao meu lado nos momentos bons e ruins. Especialmente, a Maria Eduarda que, desde o Ensino Médio no IFRN está sempre me fazendo sorrir e acreditando nos meus sonhos, sendo uma das grandes responsáveis pela escolha da minha profissão. Á

minha querida amiga Maryana Oliveira, por ser a melhor dupla de laboratório que eu poderia ter, sempre me ensinando, ouvindo e incentivando a não desistir. Da mesma forma, também gostaria de expressar minha gratidão aos meus queridos amigos que fiz durante a graduação: Melissa, Vitor, Arlen, Francielton, Ohana, Georggia, Marília, Camila, Ellen, Erika Kamila, Julianny, Leonardo, Luisa, Rosy e Rayssa.

A toda equipe do Laboratório de Biologia Molecular Aplicada (LAPLIC), Iasmim, Fernanda, Janaína, Paulo, Yago, Paloma, Tiago e Maria Júlia, pela convivência, amizade, carinho, ensinamentos e compreensão. Vocês são pesquisadores incríveis que me inspiram cada dia mais.

Aos meus professores do curso, por todo conhecimento ofertado e por me fazerem amar a Biomedicina. Especialmente, a minha querida Profa. Dra. Danielle Barbosa Moraes, que me fez ficar encantada pela reprodução assistida e a qual sou imensamente grata por todos os ensinamentos e suporte durante a criação da Liga Acadêmica de Fertilidade e Reprodução Assistida (LAFRA).

Às excelentes equipes de profissionais do Centro de Reprodução Assistida (CRA) da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) e do laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), por toda convivência e ensinamentos que foram essenciais para a minha formação profissional. Sou muito grata por todas as experiências que adquiri como estagiária e pelas memórias incríveis que guardarei para sempre.

Ao Prof. Dr. Josélio Maria Galvão de Araújo e a Me. Mychelle de Medeiros Garcia Torres, médica ginecologista e especialista em reprodução assistida, por prontamente aceitarem o convite para compor a banca examinadora deste trabalho de conclusão de curso e pelo tempo ofertado durante esse processo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte, por me proporcionar a honra de fazer parte do rol de alunos, e por todas as oportunidades concedidas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas bolsas de pesquisa concedidas que foram essenciais durante esse período.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta, os meus sinceros agradecimentos! Vocês foram essenciais para a construção deste sonho.

*“Atrás de uma descoberta científica sempre existe uma ideia, e unida a ela sempre existe um sentimento, uma beleza, uma harmonia e muita paciência. Se a gente conseguir transmitir isso à sociedade, a ciência ocupará o lugar que merece e formará mais parte de nossa vida”.*

*(Eloi S. Garcia)*



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
1.1. Infertilidade .....	19
1.2. Infertilidade masculina .....	20
1.2.1. Etiologia da infertilidade masculina .....	22
1.2.2. Infecções do trato genital masculino.....	23
1.3. Microbioma seminal.....	26
1.3.1. Viroma seminal.....	28
1.4. Análise do sêmen humano .....	31
1.5. Objetivos .....	34
1.5.1. Objetivo geral .....	34
1.5.2. Objetivos específicos.....	34
<b>2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>35</b>
2.1. Identificação .....	35
2.2. Critérios de inclusão e exclusão .....	35
2.3. Triagem, elegibilidade e inclusão.....	36
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	<b>38</b>
4.1. Vírus da imunodeficiência humana .....	42
4.2. Vírus Zika .....	43
4.3. Vírus Ebola.....	44
4.4. Papilomavírus humano .....	45
4.5. Citomegalovírus humano.....	47
4.6. Vírus herpes simplex .....	48
4.7. Vírus Epstein-Barr .....	49
4.8. Herpesvírus humano-6 .....	49
4.9. Vírus da Hepatite B .....	50
4.10. Coronavírus 2 associado à síndrome respiratória aguda grave .....	52
4.11. Vírus Lassa .....	54

4.12. Herpesvírus humano-8 .....	54
4.13. Vírus Varicela-Zoster .....	55
4.14. Vírus da Hepatite E.....	55
4.15. Herpesvírus humano-7 .....	56
4.16. Anelovírus.....	56
4.17. Vírus da febre severa com síndrome de trombocitopenia .....	57
4.18. Vírus Nipah .....	57
4.19. Vírus do Nilo Ocidental .....	58
4.20. Vírus adeno-associado .....	58
4.21. Vírus Andes .....	59
4.22. Vírus Dengue .....	59
4.23. Vírus da febre amarela .....	59
4.24. Poliomavírus JC .....	60
4.25. Vírus Chikungunya .....	60
4.26. Vírus da febre do Vale do Rift .....	61
4.27. Vírus da Hepatite C .....	61
4.28. Painel para detecção de vírus associados à infertilidade masculina .....	62
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>66</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>
<b>7. ANEXOS .....</b>	<b>106</b>

## RESUMO

A infertilidade afeta milhões de casais em idade reprodutiva em todo o mundo, sendo o fator masculino a causa primária ou contribuinte em aproximadamente 50% dos casos. A infertilidade masculina é uma condição patológica multifatorial complexa com apresentações fenotípicas altamente heterogêneas. Nesse cenário, as infecções são um dos principais fatores etiológicos, fazendo com que o estudo dos patógenos que acometem o sêmen seja de suma importância para determinação da fertilidade e da saúde do homem. Entretanto ainda não existem painéis definidos para determiná-los em amostras seminais. Diante disso, este trabalho teve por objetivo caracterizar o viroma seminal com base em mais de 1.000 estudos publicados nos últimos 5 anos. Foi possível observar que o número de estudos que investiga os vírus que ocorrem no sêmen humano tem aumentado e que, até o momento, são em sua maioria prospectivos ou relacionados a achados clínicos específicos. Por meio dessa análise, nós destacamos os vírus com potencial associação direta aos parâmetros seminais e propomos um painel com os principais vírus que podem exercer algum tipo de prejuízo na fertilidade e na saúde masculina.

**Palavras-chaves:** Vírus; Infecções sexualmente transmissíveis; Trato genital masculino; Análise seminal; Reprodução assistida; Saúde reprodutiva.

## ABSTRACT

Infertility affects millions of couples in reproductive age worldwide, with a male factor being a primary or contributing cause in approximately 50% of cases. Male infertility is a complex multifactorial pathological condition with highly heterogeneous phenotypic presentations. In this scenario, infections of the male genital tract are one of the main etiological factors, making the study of the pathogens that affect the semen of paramount importance to determine the fertility and health of men. However, there are still no defined panels to determine them in seminal samples. Therefore, this work aimed to characterize the seminal virome based on more than 1,000 studies published in the last 5 years. It was possible to observe that the number of studies investigating the viruses that occur in human semen has increased and that, to date, they are mostly prospective or related to specific clinical findings. Through this analysis, we highlight the viruses with potential direct association with seminal parameters and propose a panel with the main viruses that can exert some type of impairment in male fertility and health.

**Keywords:** Viruses; Sexually transmitted infections; Male genital tract; Semen analysis; Assisted reproduction; Reproductive health.

## ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xiii
LISTA DE TABELAS .....	xvi
LISTA DE FIGURAS .....	xvii
LISTA DE ANEXOS.....	xviii
1. INTRODUÇÃO .....	19
2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	35
3. RESULTADOS .....	36
4. DISCUSSÃO .....	38
5. CONCLUSÕES .....	66
6. REFERÊNCIAS .....	68
7. ANEXOS .....	106

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAV</b>	Vírus Adeno-Associado
<b>ACE2</b>	Enzima conversora da angiotensina 2
<b>AdV</b>	Adenovírus
<b>AIDS</b>	Sigla do inglês para <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
<b>ANDV</b>	Vírus Andes
<b>BKPyV</b>	Poliomavírus BK
<b>BL</b>	Lâmina basal
<b>BTB</b>	Barreira hemato-testicular
<b>BV</b>	Vaso sanguíneo
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CHIKV</b>	Vírus Chikungunya
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>CoxV</b>	Vírus Coxsackie
<b>DC</b>	Células dendríticas
<b>DENV</b>	Vírus Dengue
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>dsDNA</b>	Sigla do inglês para <i>double - stranded DNA</i>
<b>dsDNA (RT)</b>	Sigla do inglês para <i>double-stranded DNA reverse-transcribing</i>
<b>EBOV</b>	Vírus Ebola
<b>EBV</b>	Vírus Epstein–Barr
<b>ED</b>	Edição
<b>EROs</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>ES</b>	Espermátides alongadas
<b>EVD</b>	Sigla do inglês para <i>Ebola virus disease</i>
<b>FasL</b>	Fas ligante
<b>FIV</b>	Fertilização <i>in vitro</i>
<b>Gas6</b>	Gene 6 específico para parada de crescimento
<b>HBV</b>	Vírus da Hepatite B
<b>HCMV</b>	Citomegalovírus Humano

<b>HCV</b>	Vírus da Hepatite C
<b>HDV</b>	Vírus da Hepatite D
<b>HEV</b>	Vírus da Hepatite E
<b>HHV-6</b>	Hespervírus Humano-6
<b>HHV-7</b>	Hespervírus Humano-7
<b>HHV-8</b>	Hespervírus Humano-8
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HPS</b>	Síndrome Pulmonar do Hantavírus
<b>HPV</b>	Papilomavírus Humano
<b>HR-HPV</b>	Sigla do inglês para <i>High-risk</i> HPV
<b>HSV-1</b>	Vírus Herpes Simplex Tipo 1
<b>HSV-2</b>	Vírus Herpes Simplex Tipo 2
<b>HTLV</b>	Vírus Linfotrópico T Humano
<b>ICSI</b>	Injeção intracitoplasmática de espermatozoides
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IST</b>	Infecção Sexualmente Transmissível
<b>JCPyV</b>	Poliomavírus JC
<b>JEV</b>	Vírus da encefalite japonesa
<b>KSHV</b>	Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi
<b>LASV</b>	Vírus Lassa
<b>LC</b>	Células de Leydig
<b>LR-HPV</b>	Sigla do inglês para <i>Low-risk</i> HPV
<b>MAGI</b>	Infecção da glândula acessória masculina
<b>MARV</b>	Vírus de Marburg
<b>MC</b>	Mastócitos
<b>MCPyV</b>	Poliomavírus de Células Merkel
<b>MCV</b>	Vírus do Molusco Contagioso
<b>MPC</b>	Células mióides peritubulares
<b>MuV</b>	Vírus da caxumba
<b>Mφ</b>	Macrófagos

<b>NiV</b>	Vírus Nipah
<b>NLM</b>	<i>National Library of Medicine</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PDL-1</b>	Ligante de morte programada 1
<b>pH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>ProS</b>	Proteína S
<b>PSC</b>	Espermatócitos primários
<b>PubMed</b>	<i>Public/Publisher MEDLINE</i>
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RS</b>	Espermátides arredondadas
<b>RVFV</b>	Vírus da Febre do Vale do Rift
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SFTS</b>	Febre severa com síndrome de trombocitopenia
<b>SFTSV</b>	Vírus da febre severa com síndrome de trombocitopenia
<b>SPG</b>	Espermatogônias
<b>SSC</b>	Espermatócitos secundários
<b>ssDNA</b>	Sigla do inglês para <i>single-stranded DNA</i>
<b>ssRNA (-)</b>	Sigla do inglês para <i>negative-sense single-stranded RNA</i>
<b>ssRNA (+)</b>	Sigla do inglês para <i>positive-sense single-stranded RNA</i>
<b>ssRNA (RT)</b>	Sigla do inglês para <i>single-stranded RNA reverse-transcribing</i>
<b>SV40</b>	Vírus Simian 40
<b>T</b>	Linfócitos T
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformante $\beta$
<b>TGM</b>	Trato Genital Masculino
<b>TTV</b>	Torque Teno Vírus
<b>VZV</b>	Vírus Varicela Zoster
<b>WNV</b>	Vírus do Nilo Ocidental
<b>YFV</b>	Vírus da Febre Amarela
<b>ZIKV</b>	Vírus Zika
<b>%</b>	Porcentagem



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Visão geral dos vírus detectados no trato genital masculino e/ou no sêmen humano.....	30
<b>Tabela 2.</b> Evolução dos valores de referência para os parâmetros seminais segundo as diferentes edições dos manuais da OMS para o exame e processamento do sêmen humano. ....	32
<b>Tabela 3.</b> Características, taxonomia, apresentação clínica e efeitos na saúde reprodutiva masculina dos vírus mais prevalentes no sêmen humano identificados nesta revisão.....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribuição dos fatores associados à infertilidade conjugal .....	20
<b>Figura 2.</b> Mapa da prevalência mundial da infertilidade masculina. ....	21
<b>Figura 3.</b> Etiologia da infertilidade masculina.....	22
<b>Figura 4.</b> Esquema da estrutura testicular dos mamíferos.....	26
<b>Figura 5.</b> Esquema representando alguns fatores responsáveis pelo privilégio imunológico testicular.....	25
<b>Figura 6.</b> Infecções no trato genital masculino e suas principais implicações na fertilidade. ....	26
<b>Figura 7.</b> Principais patógenos encontrados no sêmen humano .....	27
<b>Figura 8.</b> Trato genital masculino como reservatório viral.....	31
<b>Figura 9.</b> Gráfico ilustrando o número de artigos que tratam de vírus e sêmen publicados no decorrer dos anos de acordo com a estratégia de busca utilizada. 37	37
<b>Figura 10.</b> Diagrama de fluxo do processo de seleção de estudos e resultados.. 37	37
<b>Figura 11.</b> Gráfico ilustrando os vírus detectados no sêmen humano nos últimos 5 anos, com e sem relatos associados a alterações nos parâmetros seminais. ....	38
<b>Figura 12.</b> Vírus detectados nesta revisão e seus órgãos-alvo no trato reprodutivo masculino.....	40
<b>Figura 13.</b> Painel para detecção de vírus de importância médica na avaliação do homem infértil. ....	63

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Todos os resultados da busca na literatura biomédica .....	106
<b>Anexo 2.</b> Resultados da seleção dos estudos publicados nos últimos 5 anos...	106
<b>Anexo 3.</b> Lista de estudos incluídos nesta revisão .....	106

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Infertilidade

A infertilidade é uma doença caracterizada pela incapacidade em se estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas (WHO, 2018). Essa condição pode ser classificada como primária ou secundária. A infertilidade primária corresponde a ausência de qualquer gravidez clínica anterior, enquanto a secundária a incapacidade de concepção após uma gravidez previamente bem-sucedida (WHO, 2020).

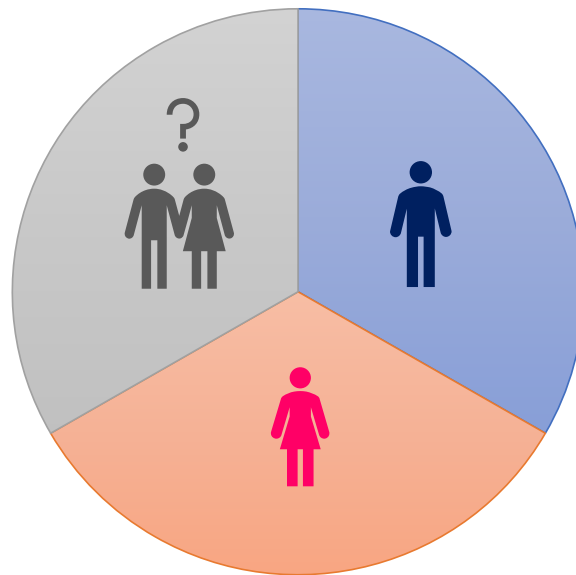
Estima-se que a infertilidade afete 48 milhões de casais em idade reprodutiva e 186 milhões de indivíduos em todo o mundo (MASCARENHAS et al., 2012; INHORN; PATRIZIO, 2015). No geral, a prevalência média de infertilidade conjugal é de 9%, com taxas de 3,5 a 16,7% nos países desenvolvidos e 6,9 a 9,3% nos países em desenvolvimento (BOIVIN et al., 2007). Entretanto, em algumas regiões do mundo, incluindo o sul da Ásia, alguns países da África Subsaariana, Oriente Médio, Norte da África, Europa Central e Oriental, as taxas de infertilidade podem chegar a 30% (MASCARENHAS et al., 2012; INHORN; PATRIZIO, 2015).

Além disso, em decorrência do aumento da infertilidade mundial, a taxa de fertilidade (definida como o número de nascidos vivos por casal) diminuiu globalmente em 53% entre 1960 e 2017, fazendo com que um em cada seis casais precise do auxílio das tecnologias de reprodução assistida para ter um filho (AGARWAL et al., 2015; SKAKKEBAEK et al., 2016; VOLLSET et al., 2020; DAI et al., 2021). Dessa forma, a infertilidade é um problema crescente de saúde pública, com consideráveis implicações psicológicas, sociais e econômicas (BOIVIN et al., 2007; NOSRATI et al., 2017).

Nesse contexto, múltiplas condições médicas e diferentes fatores são responsáveis pela infertilidade. Portanto, um caso individual pode ter uma única causa, várias causas ou, em algumas situações, nenhuma causa aparente (infertilidade idiopática) (NICHD, 2021). Aproximadamente, um terço da infertilidade conjugal é atribuído a fatores femininos, incluindo distúrbios ovarianos, tubários e

uterinos. Outro terço compreende os fatores masculinos, relacionados principalmente à qualidade do sêmen. O último terço é atribuído a combinação de fatores femininos e masculinos ou idiopáticos (PRISKORN et al., 2021; TURNER et al., 2020) (Figura 1).

**Figura 1:** Distribuição dos fatores associados à infertilidade conjugal. O fator masculino é indicado em azul; o fator feminino é indicado em rosa e a infertilidade idiopática e a combinação dos fatores femininos e masculinos são indicados em cinza.



Fonte: autoria própria.

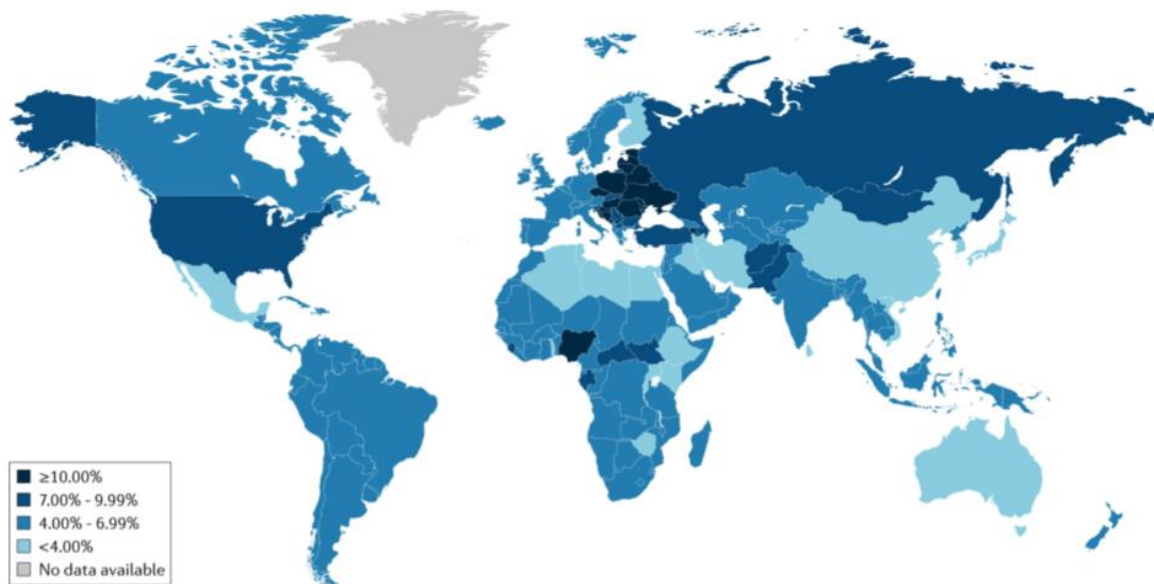
## 1.2. Infertilidade masculina

A infertilidade masculina é uma condição patológica multifatorial complexa com apresentações fenotípicas altamente heterogêneas, da ausência completa de espermatozoides nos testículos, para alterações distintas na qualidade espermática (KRAUSZ; RIERA-ESCAMILLA, 2018). Os homens são os únicos responsáveis por 20% a 30% dos casos de infertilidade, mas, em combinação com os fatores femininos, contribuem para 50% dos registros em geral (BORGHT; WYNS, 2018).

Estima-se que a infertilidade do fator masculino afeta cerca de um em cada 20 homens na faixa etária reprodutiva (BISHT et al., 2017), atingindo aproximadamente

7% da população masculina (KRAUSZ; RIERA-ESCAMILLA, 2018). No entanto, como a infertilidade do homem é um problema de saúde da população global, esses números não representam com precisão todas as regiões do mundo. Em uma revisão sistemática e meta-análise, Agarwal et al. (2015), relataram que a distribuição global de infertilidade devido ao fator masculino variou de 20% a 70% e que a porcentagem de homens inférteis foi de 2,5% a 12% entre os diferentes países analisados. Além disso, eles também relataram que pelo menos 30 milhões de homens em todo o mundo são inférteis. Da mesma forma, Nosrati et al. (2017), calcularam a prevalência mundial da infertilidade masculina (Figura 2) e observaram um maior predomínio em regiões da África e da Europa.

**Figura 2:** Mapa da prevalência mundial da infertilidade masculina.



Fonte: Adaptado de Nosrati et al., 2017.

Nas últimas décadas, evidências crescentes também sugerem que a fertilidade masculina está diminuindo. Em 1992, Carlsen et al., relataram um declínio de 50% nas concentrações espermáticas durante um período de 60 anos. Posteriormente, outros estudos têm mostrado declínios semelhantes em todo o mundo (GEOFFROY-SIRAUDIN et al., 2012; BORGES et al., 2015; HUANG et al., 2017; MISHRA et al., 2018).

### 1.2.1. Etiologia da infertilidade masculina

Uma infinidade de causas e fatores de risco contribuem para o aumento da incidência da infertilidade masculina. Esses fatores podem ser classificados como: congênitos, adquiridos e idiopáticos (Figura 3) que atuam em nível pré-testicular, pós-testicular ou diretamente em nível testicular (AGARWAL et al., 2021; PAGLIUCA et al., 2021; KRAUSZ, 2011).

**Figura 3:** Etiologia da infertilidade masculina.

Fatores congênitos	Fatores adquiridos	Fatores de risco idiopáticos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausência de canais deferentes</li><li>• Criptorquidia</li><li>• Anorchia</li><li>• Microdeleções do cromossomo Y</li><li>• Síndrome de Klinefelter</li><li>• Síndrome de Kallmann</li><li>• Síndrome de Young</li><li>• Translocação Robertsoniana</li><li>• Síndrome das células de Sertoli</li><li>• Mutações no gene CFTR</li><li>• Endocrinopatia genética</li><li>• Discinesia ciliar primária</li><li>• Obstrução congênita</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Varicocele</li><li>• Trauma testicular</li><li>• Torção testicular</li><li>• Tumores de células germinativas</li><li>• Tumores adrenais</li><li>• Hipogonadismo hipogonadotrófico</li><li>• Infecções</li><li>• Condições pós-inflamatórias</li><li>• Obstrução do trato urogenital</li><li>• Radiação e quimioterapia</li><li>• Doenças sistêmicas</li><li>• Ejaculação retrógrada</li><li>• Anticorpos anti-espermatozoides</li><li>• Cirurgias</li><li>• Disfunção sexual</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cigarro</li><li>• Álcool</li><li>• Drogas recreacionais</li><li>• Obesidade</li><li>• Estresse psicológico</li><li>• Idade paterna avançada</li><li>• Fatores dietéticos</li><li>• Exposição ambiental ou ocupacional a toxinas</li></ul>

Fonte: Adaptado de Agarwal et al., 2021.

A infertilidade masculina também é um indicador do estado geral de saúde, visto que homens inférteis apresentam uma carga de comorbidade mais elevada (SALONIA et al., 2009). Diante disso, condições conhecidas por impactar negativamente a saúde masculina têm sido repetidamente associadas ao funcionamento reprodutivo prejudicado (VENTIMIGLIA et al., 2015). Essas condições médicas vão desde doenças oncológicas, cardiovasculares, autoimunes e outras doenças crônicas até resultados quantificáveis, como taxas de hospitalização e mortalidade (CHOY et al., 2018). Assim, a detecção precoce da deficiência reprodutiva masculina oferece a oportunidade para identificação e correção de condições médicas que afetam não apenas a fertilidade, mas também a saúde geral e bem-estar do homem (AGARWAL et al., 2021). Entretanto, apesar do aumento das taxas de infertilidade em todo o mundo e do maior conhecimento

dos seus fatores etiológicos, avanços no diagnóstico e tratamento têm sido raros, com poucas tecnologias em transição da pesquisa laboratorial para a clínica (NOSRATI et al., 2017).

### **1.3. Infecções do trato genital masculino**

A fertilidade masculina requer a cooperação de diferentes órgãos do trato genital masculino (TGM), cada um realizando sua função atribuída (VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016). O TGM é composto por uma série de órgãos e dutos que garantem a produção, armazenamento e transporte dos espermatozoides, além de ser dotado de funções endócrinas necessárias à manutenção do fenótipo corporal masculino (TORTOREC et al., 2020). Anatomicamente, o TGM consiste em uma parte externa, o pênis e o escroto, e a parte interna, os testículos (que contêm as células germinativas, células de Sertoli e células de Leydig), epidídimo, glândulas sexuais acessórias (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbouretrais), ducto deferente e uretra (KOEDOODER et al., 2018).

Os testículos dos mamíferos consistem em dois compartimentos distintos: os túbulos seminíferos e os espaços intersticiais entre os túbulos (ZHAO et al., 2014) (Figura 4). As principais funções dos testículos são a produção de espermatozoides (espermatogênese) e de hormônios esteroides sexuais masculinos (esteroidogênese), principalmente a testosterona (TIWANA; LESLIE, 2021). Já as principais contribuições das glândulas acessórias incluem a secreção de proteínas, fatores de crescimento, oligoelementos e outros metabólitos que compõem o fluido seminal (VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016).

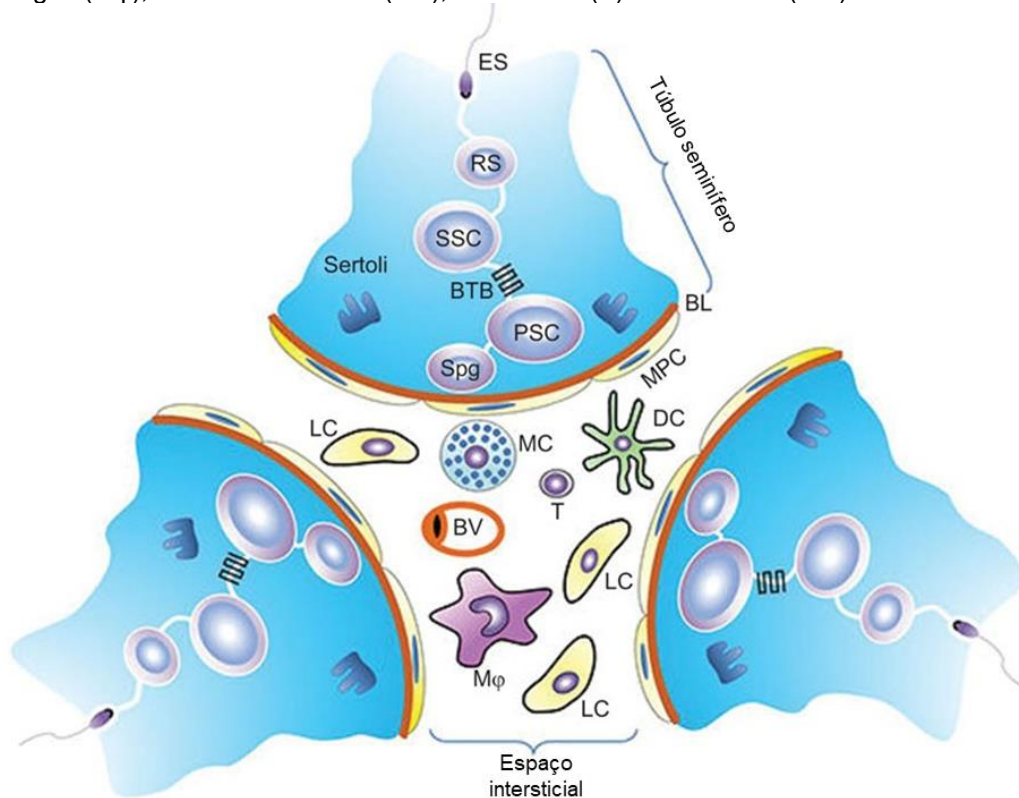
Os testículos dos mamíferos possuem duas características imunológicas principais: (1) são órgãos imunoprivilegiados nos quais as células germinativas imunogênicas não induzem respostas imunológicas deletérias em condições fisiológicas, impedindo assim uma resposta autoimune aos espermatozoides; e (2) criam seu próprio sistema de defesa inato eficaz contra infecções microbianas (GONG; HAN, 2021). Dessa forma, múltiplos mecanismos e fatores, incluindo a estrutura física, o ambiente imunossupressor ativo local e a tolerância imunológica



sistêmica, coordenam-se para regular o estado imunoprivilegiado nos testículos (ZHAO et al., 2014) (Figura 5).

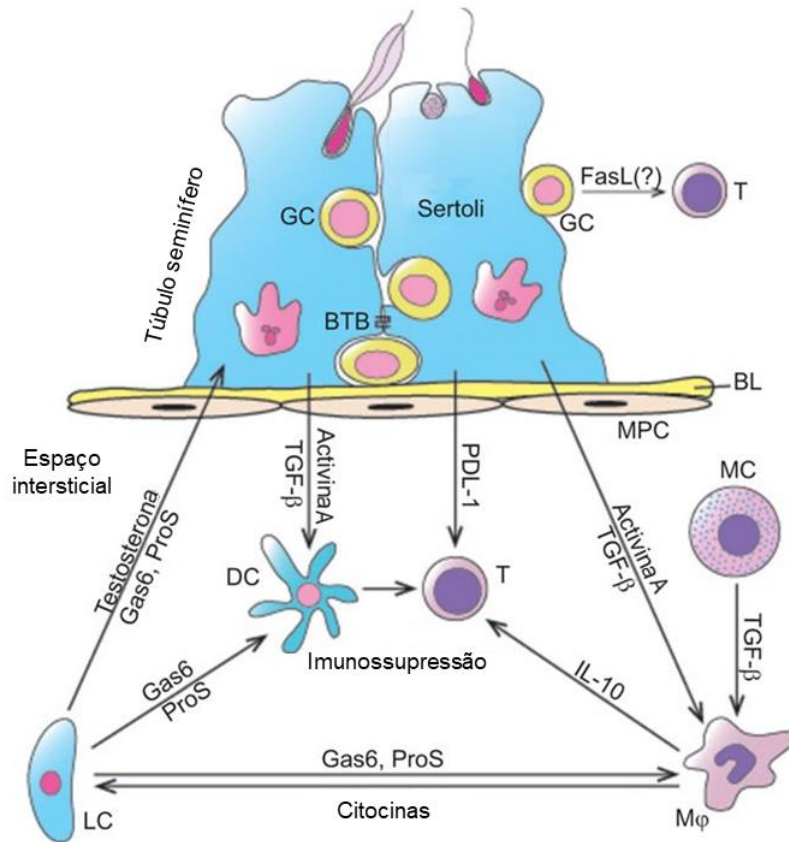
No entanto, o privilégio imunológico testicular pode ser interrompido em algumas condições patológicas, como infecções e traumas. Assim, vários microrganismos, incluindo bactérias, vírus, protozoários e outros parasitas, podem infectar o TGM e interromper a homeostase imune testicular, resultando em uma resposta imunológica prejudicial, perturbando as funções teciduais e, conseqüentemente, impactando negativamente a fertilidade masculina (LIU et al., 2018; GONG; HAN, 2021).

**Figura 4:** Esquema da estrutura testicular dos mamíferos. O túbulo seminífero é circundado pelas células mióides peritubulares (MPC), que juntamente com as células de Sertoli secretam substâncias para formar a lâmina basal (BL) que envolve o epitélio seminífero. Esse epitélio é composto por diferentes estágios de células germinativas em desenvolvimento, incluindo espermatogônias (SPG), espermatócitos primários (PSC), espermatócitos secundários (SSC), espermátides arredondadas (RS) e espermátides alongadas (ES). A barreira hemato-testicular (BTB) é formada pelas junções entre as células de Sertoli adjacentes próximas à BL que dividem o epitélio seminífero em dois compartimentos: basal e apical (adluminal), criando uma região de privilégio imunológico dentro do testículo. No espaço intersticial, estão presentes as células de Leydig (LC) e leucócitos, incluindo macrófagos (M $\phi$ ), células dendríticas (DC), linfócitos T (T) e mastócitos (MC). BV: vaso sanguíneo.



Fonte: Adaptado de Zhao et al., 2014.

**Figura 5:** Esquema representando alguns fatores responsáveis pelo privilégio imunológico testicular. A barreira hemato-testicular (BTB) limita o acesso do conteúdo imunológico sistêmico ao compartimento apical dos túbulos seminíferos e sequestra a maioria dos autoantígenos das células germinativas. As células de Sertoli e as células de Leydig secretam múltiplos fatores imunossupressores, incluindo testosterona, activina A, TGF- $\beta$ , PDL-1, Gas6 e ProS, que suprimem direta ou indiretamente a ativação das células imunes. Da mesma forma, macrófagos e mastócitos também exibem propriedades imunossupressoras por produzirem fatores anti-inflamatórios, como IL-10 e TGF- $\beta$ . Além disso, as células germinativas expressam FasL em abundância. Contudo, ainda não está claro se FasL pode induzir a apoptose de linfócitos T que podem infiltrar os túbulos seminíferos sob condições inflamatórias. FasL: Fas ligante; Gas6: gene 6 específico para parada de crescimento; PDL-1: ligante de morte programada 1; ProS: proteína S; TGF- $\beta$ : fator de crescimento transformante  $\beta$ ; IL-10: interleucina 10; LC: células de Leydig; M $\phi$ : macrófagos; DC: células dendríticas; T: linfócitos T; MC: mastócitos; GC: célula germinativa.

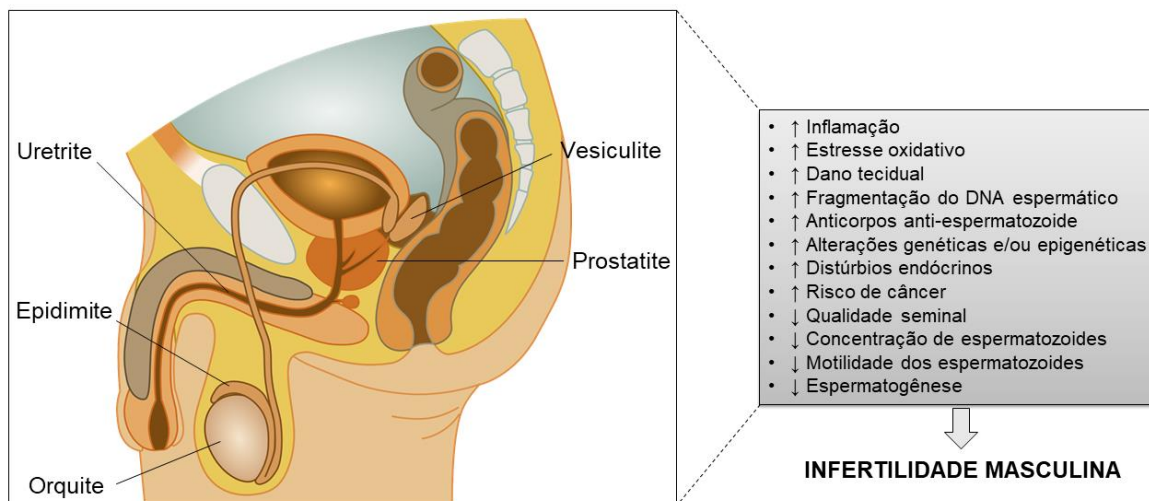


Fonte: Adaptado de Zhao et al., 2014.

Nesse contexto, as infecções do TGM são a terceira causa mais comum de infertilidade masculina, compreendendo cerca de 15% dos casos e desencadeando quadros de prostatite, uretrite, epididimite, vesiculite e orquite (HENKEL, 2021; OKWELOGU et al., 2021). Essas condições infecciosas e as reações inflamatórias resultantes são causadas principalmente por patógenos sexualmente transmissíveis que podem induzir a infertilidade masculina através de múltiplos

mecanismos fisiopatológicos (GIMENES et al., 2014; HENKEL; OFFOR; FISHER, 2020; HENKEL, 2021) (Figura 6).

**Figura 6:** Infecções no trato genital masculino e suas principais implicações na fertilidade.



Fonte: autoria própria. Foto: Wikimedia Commons.

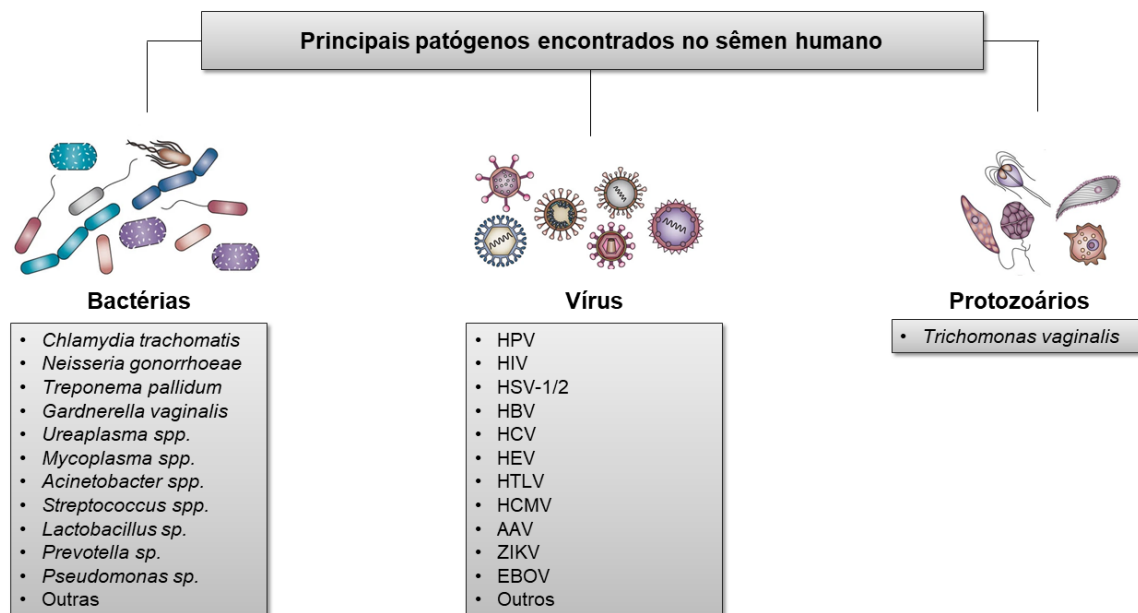
#### 1.4. Microbioma seminal

O sêmen é um fluido heterogêneo liberado no momento da ejaculação, composto por uma fração celular e uma fração não celular. A porção celular é composta por espermatozoides maduros, células germinativas imaturas, leucócitos e células epiteliais (em casos patológicos raros, até mesmo eritrócitos), enquanto a fração não celular compreende o fluido seminal, composto pelas secreções do epidídimo e das glândulas sexuais acessórias (MILARDI et al., 2013; BASKARAN et al., 2020).

O fluido seminal é ligeiramente básico (pH 7,2-8) e enriquecido com lipídios, sacarídeos, glicanos, íons inorgânicos, enzimas, componentes imunológicos, ácidos nucleicos, proteínas e peptídeos, criando assim um *habitat* ideal para os microrganismos prosperarem (ALTMÄE; FRANASIAK; MÄNDAR, 2019). Dessa forma, o sêmen não é estéril e diferentes tipos de patógenos podem compor o microbioma seminal e do trato reprodutivo (Figura 7). Entretanto, grande parte dos estudos metagenômicos do sêmen concentraram-se apenas na análise bacteriana,

e as comunidades seminais de vírus, fungos, archaeas e protozoários ainda não foram bem caracterizadas (ALTMÄE; FRANASIAK; MÄNDAR, 2019).

**Figura 7:** Principais patógenos encontrados no sêmen humano.



Fonte: adaptado de Gimenes et al., 2014.

Diversos estudos apontam que homens inférteis são afetados por infecções no ejaculado, principalmente resultantes de infecções testiculares, uretrais e das glândulas acessórias (GIMENES et al., 2014; KIM et al., 2017; BAI et al., 2021). Alguns destes microrganismos estão associados a anormalidades nos espermatozoides, enquanto outros são considerados fatores etiológicos de infecções sexualmente transmissíveis (IST) (VIGNERA et al., 2011; ALTMÄE; FRANASIAK; MÄNDAR, 2019).

Esses patógenos são capazes de alterar diretamente a função espermática sem a intermediação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e citocinas inflamatórias, através da adesão direta do microrganismo ao espermatozoide ou pela produção de fatores solúveis capazes de alterar a motilidade espermática e/ou induzir a apoptose, levando a redução da viabilidade, concentração e motilidade dos gametas masculinos (LIU et al., 2018; ALTMÄE; FRANASIAK; MÄNDAR, 2019).

Os processos inflamatórios e o estresse oxidativo desencadeados também podem afetar indiretamente a espermatogênese, prejudicar a maturação e a função dos espermatozoides, reduzir os parâmetros espermáticos, causar obstruções nos ductos seminiais, resultar no mau funcionamento das glândulas acessórias e induzir alterações genéticas e/ou epigenéticas (GUAZZONE et al., 2009; PÉREZ et al., 2013; PILATZ et al., 2016; LIU et al., 2018). Além disso, as IST também podem contribuir para a infertilidade feminina e até mesmo induzir danos a prole (HENKEL, 2021).

#### **1.4.1. Viroma seminal**

Os vírus são estruturas subcelulares, com ciclo de biossíntese exclusivamente intracelular, sem nenhum metabolismo fora da célula hospedeira, e contêm, como material genético, ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA). Esses microrganismos são circundados por uma capa de proteínas (capsídeo) e, eventualmente, também podem conter em sua estrutura um envelope lipídico derivado das membranas da célula hospedeira (TORTOREC et al., 2020). Acredita-se que os vírus sejam as entidades biológicas mais abundantes e diversas do planeta. Da mesma forma, o viroma humano é igualmente vasto e complexo (LIANG; BUSHMAN, 2021).

O viroma humano é composto pelo conjunto de todos os vírus, eucarióticos, retrovírus endógenos e procarióticos, presentes no organismo, sendo cada vez mais reconhecido como uma parte essencial do microbioma humano (SANTIAGO-RODRIGUEZ et al., 2019). Os vírus podem causar infecções agudas, estabelecer latência de longo prazo, desencadear respostas imunes, afetar o hospedeiro indiretamente através da modulação da microbiota e, às vezes, causam doenças. Outros vírus também podem promover uma colonização benigna e não foram associados a nenhuma patologia (LIANG; BUSHMAN, 2021). Dessa forma, como cada parte do corpo constitui um microambiente único, diferentes compartimentos podem abrigar comunidades virais distintas (ZÁRATE et al., 2017).

Muitas famílias de vírus têm um forte tropismo para o sistema reprodutor masculino (Tabela 1), especialmente o testículo (TEIXEIRA et al., 2021). Salam e Horby (2017), relataram que 27 vírus distintos podem ser detectados no sêmen humano e, recentemente, estudos também relatam a detecção do SARS-CoV-2 no ejaculado (LI et al., 2020; CARPINELLO, 2020; SAYLAM et al., 2021). Esses vírus podem infectar as células germinativas masculinas, residir em leucócitos seminiais, estar presentes como partículas virais livres e/ou anexados a superfícies celulares (TORTOREC et al., 2020; KUYL; BERKHOUT, 2020).

No ejaculado, devido ao privilégio imunológico dos testículos, a persistência viral é maior do que em outros fluidos corporais, incluindo sangue, urina e saliva (Figura 8) (LIU et al., 2018; EPELBOIN et al., 2017). Assim, o sêmen constitui um importante vetor e reservatório viral, fazendo com que esses patógenos possam persistir mesmo que sejam incapazes de se replicar (SALAM; HORBY, 2017).

Os vírus podem prejudicar a fertilidade masculina atuando diretamente sobre as células germinativas ou indiretamente através dos processos inflamatórios desencadeados durante a infecção (SALAM; HORBY, 2017). Além disso, a presença de vírus no sêmen está associada a uma frequência aumentada de aneuploidia e fragmentação do DNA espermático (MORETTI et al., 2008). Dessa forma, a infecção viral das células germinativas pode resultar não apenas em mudanças na função testicular, mas também na transmissão de mutações induzidas por vírus para as gerações subsequentes, aumentando assim os riscos de câncer e outros distúrbios (DEJUCQ; JÉGOU, 2001; GIMENES et al., 2014; SALAM; HORBY, 2017).

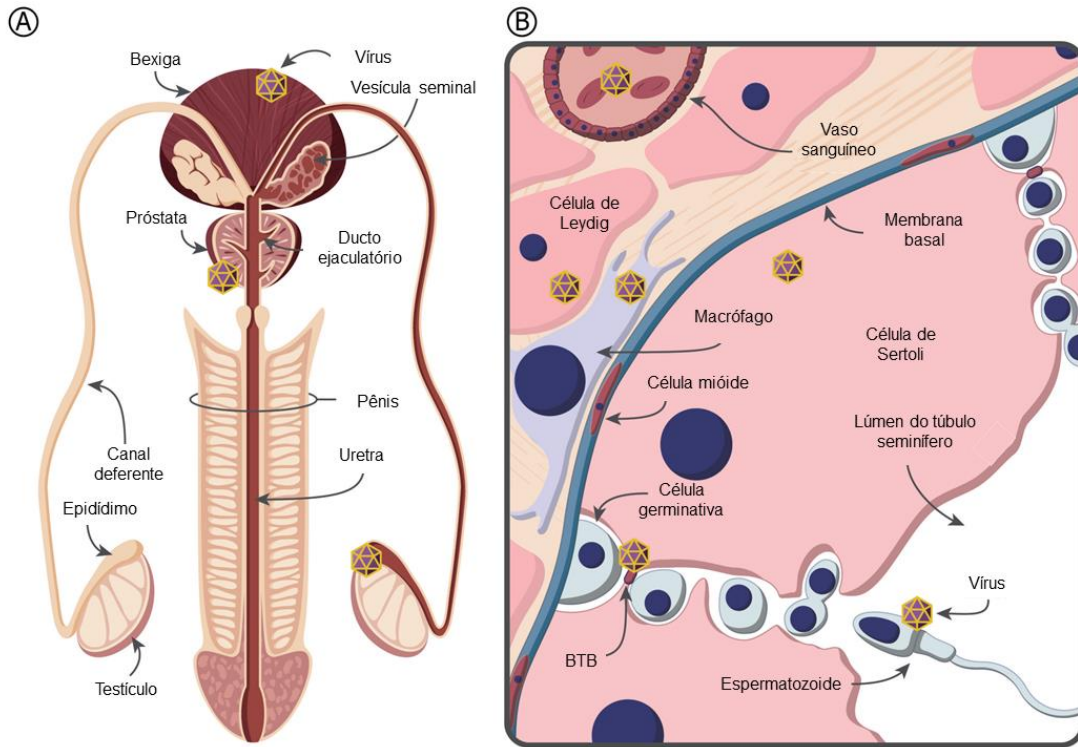
O tratamento de pacientes com terapias antivirais e antirretrovirais também pode induzir dano testicular, causando um efeito prejudicial adicional sobre os parâmetros espermáticos (GIMENES et al., 2014). Diante disso, as consequências das infecções virais podem ser extremamente importantes em termos de integridade de órgãos, desenvolvimento de doenças e mudanças nos sistemas reprodutivo e endócrino (DEJUCQ; JÉGOU, 2001).

**Tabela 1:** Visão geral dos vírus detectados no trato genital masculino e/ou no sêmen humano.

<b>Vírus</b>	<b>Família</b>	<b>Gênero</b>
Vírus do papiloma humano (HPV)	<i>Papillomaviridae</i>	$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ - <i>Papillomavirus</i>
Vírus Herpes simplex-1 (HSV-1)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Simplexvirus</i>
Vírus Herpes simplex-2 (HSV-2)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Simplexvirus</i>
Vírus varicela zoster (VZV)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Varicellovirus</i>
Vírus Epstein-Barr (EBV)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Linfocryptovirus</i>
Citomegalovírus (CMV)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Citomegalovirus</i>
Herpesvírus humano-6 (HHV-6)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Roseolovirus</i>
Herpesvírus humano-7 (HHV-7)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Roseolovirus</i>
Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV)	<i>Herpesviridae</i>	<i>Rhadinovirus</i>
Vírus do molusco contagioso (MCV)	<i>Poxviridae</i>	<i>Moluscipoxvirus</i>
Vírus influenza	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus</i>
Adenovírus (AdV)	<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>
Parvovírus B19	<i>Parvoviridae</i>	<i>Eritrovirus</i>
Vírus adeno-associado (AAV)	<i>Parvoviridae</i>	<i>Dependovirus</i>
Poliomavírus JC (JCPyV)	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Betapoliomavirus</i>
Poliomavírus BK (BKPyV)	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Betapoliomavirus</i>
Vírus Simian 40 (SV40)	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Betapoliomavirus</i>
Poliomavírus de células Merkel (MCPyV)	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Alphapolyomavirus</i>
Torque teno vírus (TTV)	<i>Anelloviridae</i>	<i>Alphatorquevirus</i>
Vírus da hepatite B (HBV)	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>
Vírus da hepatite D (HDV)	<i>Deltaviridae</i>	<i>Deltavirus</i>
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<i>Retroviridae</i>	<i>Lentivirus</i>
Vírus linfotrópico T humano (HTLV)	<i>Retroviridae</i>	<i>Deltaretrovirus</i>
Vírus da hepatite C (HCV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Hepacivirus</i>
Vírus Zika (ZIKV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>
Vírus do Nilo Ocidental (WNV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>
Vírus da encefalite japonesa (JEV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>
Vírus da dengue (DENV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>
Vírus Chikungunya (CHIKV)	<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>
Vírus Coxsackie (CoxV B5, A6)	<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>
Vírus da hepatite E (HEV)	<i>Hepeviridae</i>	<i>Orthohepevirus A</i>
Vírus da Síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov)	<i>Coronaviridae</i>	<i>Betacoronavirus</i>
Vírus da Síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2)	<i>Coronaviridae</i>	<i>Betacoronavirus</i>
Vírus da caxumba (MuV)	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Rubulavirus</i>
Vírus Nipah (NiV)	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Henipavirus</i>
Vírus Ebola (EBOV)	<i>Filoviridae</i>	<i>Ebolavirus</i>
Vírus de Marburg (MARV)	<i>Filoviridae</i>	<i>Marburgvirus</i>
Hantavírus dos Andes (ANDV)	<i>Hantaviridae</i>	<i>Orthohantavirus</i>
Vírus da febre de Lassa (LFV)	<i>Arenaviridae</i>	<i>Mammarenavirus</i>
Vírus da febre de Rift Valley (RVFV)	<i>Bunyaviridae</i>	<i>Phlebovirus</i>

Fonte: adaptado de Tortorec et al., 2020; Texeira et al., 2021.

**Figura 8:** Trato genital masculino como reservatório viral. (A) Representação esquemática do trato reprodutor masculino indicando a capacidade de disseminação viral pelo TGM e algumas regiões que potencialmente podem atuar como reservatórios virais. (B) Corte transversal de uma porção do túbulo seminífero dentro do testículo, apresentando alguns pontos de infecção e persistência viral.



Fonte: Adaptado de Stassen et al., 2018.

### 1.5. Análise do sêmen humano

A propedêutica básica do homem infértil inclui anamnese e exame físico completo, bem como a avaliação hormonal e análise do sêmen, sendo este último a pedra angular do diagnóstico da infertilidade masculina (NOSRATI et al., 2017; KATZ et al., 2017). Métodos clínicos foram desenvolvidos para avaliar os parâmetros do sêmen e quantificar o potencial de fertilidade masculina (NOSRATI et al., 2017). Desde 1980, a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem publicando uma série de manuais para o exame e processamento do sêmen humano, detalhando e padronizando as técnicas utilizadas, bem como estabelecendo valores de referência a serem adotados (Tabela 2). Dessa forma, é de suma importância que os laboratórios sigam estritamente as diretrizes destes documentos, para fornecer resultados confiáveis e comparáveis (AGARWAL et al., 2021).



**Tabela 2:** Evolução dos valores de referência para os parâmetros seminais segundo as diferentes edições dos manuais da OMS para o exame e processamento do sêmen humano.

Parâmetros seminais	1º ed. (1980)	2º ed. (1987)	3º ed. (1992)	4º ed. (1999)	5º ed. (2010)	6º ed. (2021)
Volume (mL)	VND	≥ 2,0	≥ 2,0	≥ 2,0	≥ 1,5	≥ 1,4
Concentração (x 10 <sup>6</sup> /mL)	20 - 200	≥ 20	≥ 20	≥ 20	≥ 15	≥ 16
Contagem total (x 10 <sup>6</sup> por ejaculado)	VND	≥ 40	≥ 40	≥ 40	≥ 39	≥ 39
Motilidade total (%)	≥ 60	≥ 50	≥ 50	≥ 50	≥ 40	≥ 42
Motilidade progressiva (%)	≥ 2*	≥ 25	≥ 25 (a)	≥ 25 (a)	≥ 32 (a + b)	≥ 30
Morfologia (% normais)	≥ 80,5	≥ 50	≥ 30	≥ 14	≥ 4	≥ 4
Vitalidade (% vivos)	VND	≥ 50	≥ 75	≥ 75	≥ 58	≥ 54
Leucócitos (x 10 <sup>6</sup> /mL)	≤ 4,7	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0	≤ 1,0

Os valores mencionados na tabela representam o 5º percentil aceito para os parâmetros medidos, obtidos pela distribuição dos dados dos espermogramas de homens que engravidaram suas esposas em um intervalo ≤ 12 meses. VND = Valor não definido; a = grau a (motilidade progressiva rápida); b = grau b (motilidade progressiva lenta). \*Escala qualitativa de progressão de zero a três. Fonte: autoria própria.

A composição do sêmen humano pode variar significativamente em vários momentos, por isso, pelo menos duas amostras de sêmen entre duas e quatro semanas de intervalo devem ser obtidas (LIPSHULTZ, 2011; HWANG; WALTERS, 2011; SUNDER; LESLIE, 2021). A coleta deve ser realizada, preferencialmente, por auto-masturbação e recomenda-se um período mínimo de três dias e no máximo sete dias de abstinência sexual (SUNDER; LESLIE, 2021).

A análise espermática inclui a avaliação macroscópica e microscópica do sêmen (WHO, 2021). Na análise macroscópica, são avaliados parâmetros como: volume, pH, aspecto, cor, viscosidade e tempo de liquefação. Já na análise microscópica, são avaliadas a concentração, motilidade, morfologia, aglutinação, contagem total e vitalidade dos espermatozoides e concentração de leucócitos.

Como o sêmen consiste em uma suspensão concentrada de espermatozoides, armazenada no epidídimo e, no momento da ejaculação, diluída com as secreções das glândulas acessórias, alguns parâmetros podem refletir a capacidade espermática do testículo, a permeabilidade dos ductos ejaculatórios e a capacidade secretora das glândulas acessórias (PAGLIUCA et al., 2021). Do mesmo modo, as diferenças na contagem, motilidade e morfologia dos espermatozoides são usadas para diagnosticar a infertilidade (GUZICK et al., 2001). Além disso, valores normais de motilidade e morfologia dos espermatozoides foram positivamente correlacionados com taxas de fertilização e gravidez (DAI et al., 2021).

Ademais, ambos os parâmetros macroscópicos e microscópicos são considerados para destacar fenômenos inflamatórios e infecciosos no TGM (PAGLIUCA et al., 2021), uma vez que, a maioria dos pacientes inférteis com sinais de infecções/inflamações do trato urogenital são assintomáticos, sugerindo uma alta taxa de doenças crônicas (SCHUPPE et al., 2008; HAIDL; ALLAM; SCHUPPE, 2008). Nesses casos, o diagnóstico é baseado na detecção do patógeno, aumento da contagem de leucócitos (leucocitospermia), aumento da viscosidade seminal e na avaliação de mediadores inflamatórios (WHO, 2021; SCHUPPE et al., 2017; GAROLLA et al., 2013).

As diretrizes da OMS para o manejo da infertilidade masculina também incluem exames diagnósticos de infecções das glândulas acessórias (GAROLLA et al., 2021). Entretanto, como o diagnóstico diferencial específico é desafiador, os achados anormais são normalmente resumidos sob o termo: infecção da glândula acessória masculina (MAGI, do inglês, *male accessory gland inflammation*) (SCHUPPE et al., 2017). Porém, a falta de diferenciação entre infecção e inflamação é preocupante, pois reações inflamatórias não relacionadas primariamente a um patógeno também podem ocorrer (SCHUPPE et al., 2017). Assim, o histórico médico, o exame físico e a análise espermática desempenham um papel crucial para sugerir uma avaliação microbiológica ao parceiro masculino de um casal infértil (CALOGERO et al., 2017).

Diante disso, a investigação microbiológica baseia-se principalmente em métodos tradicionais, como cultura bacteriana, imunoenaios enzimáticos, imunofluorescência e microscopia. Contudo, nos últimos anos, métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos baseados na Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) tornaram-se disponíveis, e têm auxiliado para melhorar a compreensão da relação entre infertilidade e infecções seminais (GIMENES et al., 2014). Além destes, outros testes clínicos para análise espermática são baseados em testes genéticos, incluindo a avaliação de danos ao DNA e aberrações cromossômicas (DAI et al., 2021).

## **1.6. OBJETIVOS**

### **1.6.1. Objetivo geral**

Fornecer uma revisão da literatura sobre os dados referentes a identificação de vírus no sêmen humano e suas correlações com a fertilidade masculina, permitindo assim melhorias no diagnóstico e tratamentos de homens com infertilidade.

### **1.6.2. Objetivos específicos**

- Identificar e apresentar os principais achados bibliográficos recentes acerca de vírus no sêmen humano;
- Caracterizar a diversidade do viroma seminal;
- Identificar as principais espécies virais relacionadas à fertilidade masculina;
- Propor um painel para identificação viral que poderá ter aplicação clínica na avaliação do homem infértil e em estudos relacionados a fertilidade.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **2.1. Identificação**

Para investigar a amplitude de vírus no sêmen humano, uma pesquisa eletrônica avançada da literatura disponível na plataforma PubMed foi conduzida em busca de estudos publicados até 08 de maio de 2021, sem restrição de idioma. Esta biblioteca digital foi selecionada pois compreende a principal ferramenta para pesquisa e recuperação eletrônica de literatura biomédica (LU, 2011), composta por mais de 33 milhões de citações do MEDLINE, periódicos de ciências da vida e livros online. O MEDLINE é o principal banco de dados de citações de periódicos da *National Library of Medicine*® (NLM®) e representa o maior subconjunto do PubMed. Iniciado na década de 1960, agora fornece mais de 28 milhões de referências a artigos de periódicos biomédicos e de ciências da vida que datam de 1946. O MEDLINE também inclui citações de mais de 5.200 periódicos acadêmicos internacionais (NLM, 2021).

A estratégia de busca utilizada foi ampla e inclusiva, com o intuito de abranger os diferentes tipos de vírus e componentes do sêmen. Dessa forma, o conjunto de termos de pesquisa utilizados foram: ("virology"[MeSH Subheading] OR "virology"[All Fields] OR "viruses"[All Fields] OR "viruses"[MeSH Terms] OR "viruses"[All Fields] OR "viruse"[All Fields] OR "virus"[All Fields]) AND ("semen"[MeSH Terms] OR "semen"[All Fields] OR "semen s"[All Fields] OR "semens"[All Fields] OR ("sperm s"[All Fields] OR "spermatozoa"[MeSH Terms] OR "spermatozoa"[All Fields] OR "sperm"[All Fields] OR "sperms"[All Fields]) OR "seminal"[All Fields]).

### **2.2. Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão foram referentes aos dados que descreviam a detecção de vírus no sêmen por isolamento viral, amplificação ou detecção de ácido nucleico e de antígenos. Em relação aos critérios de exclusão, revisões, meta-análises e outros tipos de publicações que não relatam dados clínicos originais

foram excluídos. Além disso, estudos conduzidos *in vitro* ou em modelos animais também não foram analisados. Da mesma forma, trabalhos com o texto completo indisponível também não foram considerados.

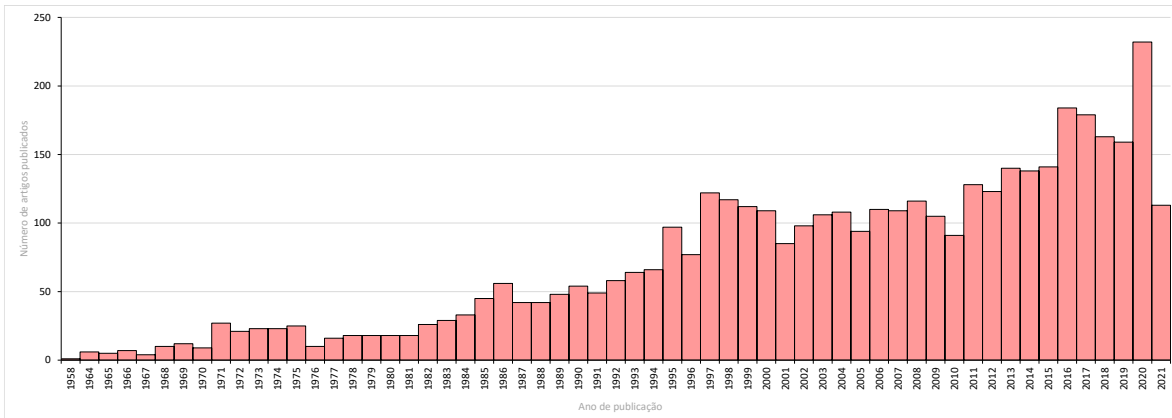
### **2.3. Triagem, elegibilidade e inclusão**

Após a etapa de identificação, foi realizada uma etapa de triagem, com a adição de um filtro para seleção dos estudos publicados nos últimos 5 anos, no período entre 2016 e 2021. Em seguida, foram examinados os títulos e resumos dos artigos identificados. Se a elegibilidade não era clara no resumo, o estudo era retido para avaliação adicional. Posteriormente, os textos completos foram lidos para confirmação dos critérios de inclusão. Os estudos selecionados quanto a elegibilidade, foram incluídos e contabilizados para extração de dados.

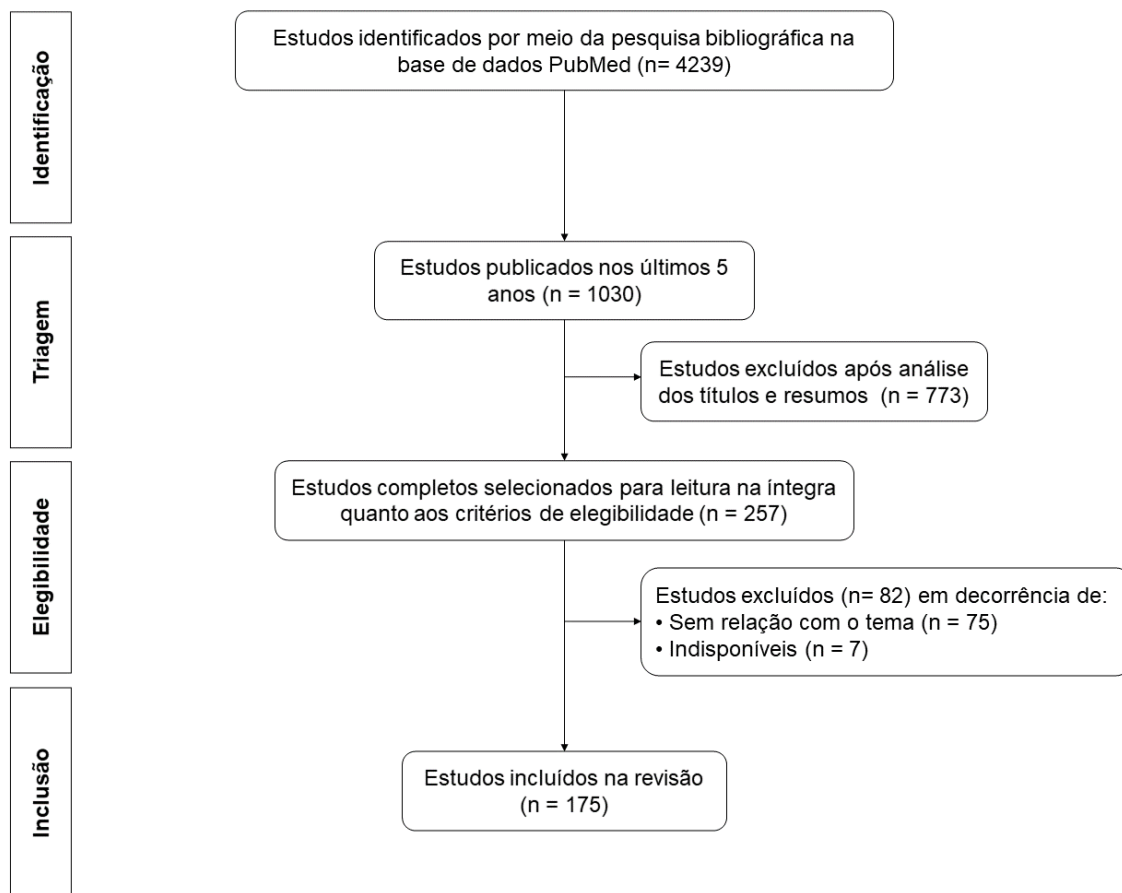
## **3. RESULTADOS**

Na etapa de identificação, esta pesquisa retornou 4.239 artigos publicados até 08 de maio de 2021, sem restrição de idioma ou data. Desse modo, com base no número de artigos publicados por ano (Figura 9) foi possível observar um aumento na contagem de estudos que tratam sobre vírus e sêmen no decorrer do tempo, com um acréscimo mais evidente a partir de 2016. Essa observação guiou a limitação de data para os últimos 5 anos (2016 a 2021), resultando em um total de 1.030 artigos. Após a triagem preliminar pelo título e resumo, 257 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Neste momento, foram excluídos 82, dos quais sete estavam indisponíveis e 75 não possuíam correlação com os objetivos propostos. Com isso, 175 estudos passaram nos critérios de elegibilidade estabelecidos para a análise do texto completo e foram incluídos na revisão (Figura 10).

**Figura 9:** Gráfico ilustrando o número de artigos que tratam de vírus e sêmen publicados no decorrer dos anos, de acordo com a estratégia de busca utilizada. O eixo Y representa o número de artigos publicados e o eixo X compreende o ano de publicação destes estudos.

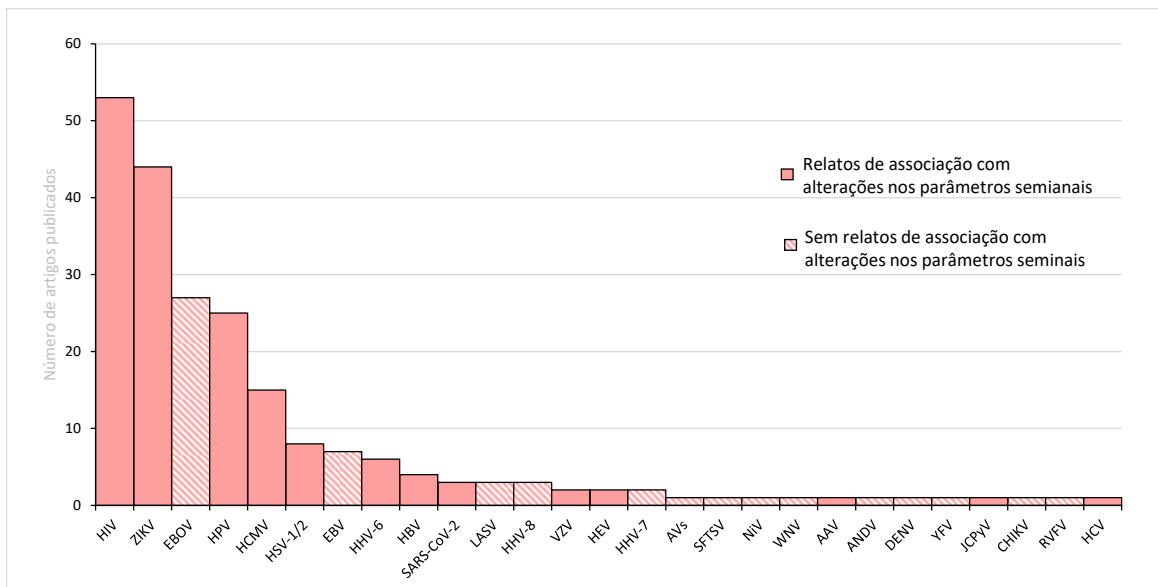


**Figura 10:** Diagrama de fluxo do processo de seleção de artigos e resultados.



Dessa forma, essa análise revelou que 27 vírus foram identificados recentemente no sêmen humano, sendo o HIV o mais estudado, seguido pelo ZIKV, EBOV, HPV e HCMV (Figura 11). Além disso, foram detectados relatos de associação de 13 vírus com alterações nos parâmetros seminais.

**Figura 11:** Gráfico ilustrando os vírus detectados no sêmen humano nos últimos 5 anos, com e sem relatos associados a alterações nos parâmetros seminais.



#### 4. DISCUSSÃO

Vários vírus são capazes de infectar os tecidos do trato reprodutivo masculino e o sêmen em humanos. As consequências dessas infecções virais podem ser extremamente importantes em termos de integridade de órgãos, desenvolvimento de doenças e alterações nos sistemas reprodutivo e endócrino (GIMENES et al., 2014). Nesta revisão, foi possível observar que, no decorrer dos anos, diversos estudos tiveram como objetivo a identificação de vírus no sêmen. Isto foi mais evidenciado nos últimos 5 anos, possivelmente em virtude da epidemia do vírus Zika que repercutiu de forma global no início de 2016 (BEEK; BROUWER, 2017), incentivando o desenvolvimento de estudos e pesquisas clínicas sobre os efeitos sistêmicos desta infecção e suas consequências para a população. Atualmente, esse mesmo fenômeno também ocorre em decorrência da pandemia pelo SARS-

CoV-2, em que pode-se observar um número crescente de publicações com esta temática. Da mesma forma, o desenvolvimento e a popularização dos métodos para detecção de patógenos, bem como das ferramentas para avaliar e diagnosticar a infertilidade masculina, também contribuíram para um aumento na notificação dos vírus no sêmen humano.

Assim, nesta revisão, foi constatado que 27 vírus diferentes foram detectados recentemente no sêmen humano e que, além da infecção seminal, alguns destes patógenos também podem infectar outras regiões do TGM (Figura 12) e atingir diferentes tipos de células. A Tabela 3 resume as principais informações referentes a classificação taxonômica, apresentação clínica, transmissão sexual e efeitos na saúde reprodutiva masculina destes microrganismos.

Dentre os vírus relatados, 12 possuem o genoma de DNA e os 15 restantes de RNA. Essa característica faz com esses patógenos apresentem diferenças na cronicidade e patogenicidade da infecção. Os vírus de DNA e retrovírus, comumente, estabelecem infecções crônicas e os vírus de RNA são eliminados após a infecção aguda, com exceção do ZIKV e EBOV que apresentam uma eliminação prolongada no sêmen humano (UYEKI et al., 2016; GASKELL et al., 2017; KUYL; BERKHOUT, 2020). Em geral, as infecções agudas por vírus de RNA também podem ter efeitos mais profundos na qualidade do sêmen do que as infecções persistentes por vírus de DNA (KUYL; BERKHOUT, 2020).

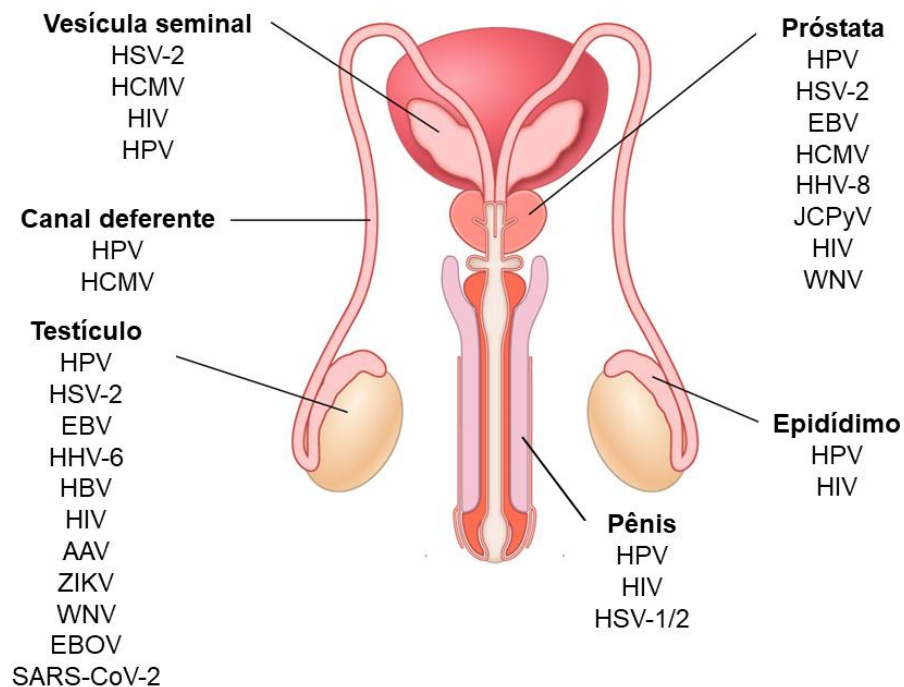
Além disso, esses patógenos são classificados taxonomicamente em diversas famílias virais, sugerindo que os mecanismos de infecção podem não ser exclusivos de epítomos virais específicos ou conservados, da capacidade do vírus de se replicar no trato reprodutivo masculino ou de mecanismos comuns de evasão imune (SALAM; HORBY, 2017). Outros fatores inespecíficos da patogênese viral, como a indução de mediadores inflamatórios que alteram a permeabilidade da barreira hemato-testicular, níveis de viremia, imunossupressão testicular, pirexia e a coinfeção com outros patógenos sexualmente transmissíveis, também influenciam a presença de vírus no sêmen (SALAM; HORBY, 2017; SENGUPTA; LEISEGANG; AGARWAL, 2021; TEIXEIRA et al., 2021).



Nesse contexto, as principais famílias virais observadas foram a *Herpesviridae* (HCMV, HSV-1/2, EBV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) e *Flaviviridae* (ZIKV, WNV, YFV, DENV e HCV). O que já era esperado, tendo em vista que relatos de casos de excreção no sêmen após depuração sistêmica de flavivírus como o ZIKV e filovírus como o EBOV são constantes, sugerindo que vários arbovírus podem persistir no TGM (TORTOREC et al., 2020). Igualmente, diversos herpesvírus também são comumente detectados no sêmen e no TGM (NEOFYTOU et al., 2009; CHEN et al., 2013).

Alguns destes patógenos podem ser sexualmente transmissíveis. No entanto, para muitos deles, faltam dados sobre a transmissão sexual, o que reforça o alerta sobre o risco de propagação de ISTs e transmissão congênita. Assim, compreender a natureza dos vírus no TGM é de extrema importância no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas para a infertilidade masculina e transmissão sexual de infecções.

**Figura 12:** Vírus detectados nesta revisão e seus órgãos-alvo no trato reprodutivo masculino.



Fonte: Adaptado de Tortorec et al., 2020.

**Tabela 3:** Características, taxonomia, apresentação clínica e efeitos na saúde reprodutiva masculina dos vírus mais prevalentes no sêmen humano identificados nesta revisão.

Vírus	Família	Gênero	Genoma	Apresentação clínica	Transmissão sexual	Efeitos na saúde reprodutiva	Referências
HIV	<i>Retroviridae</i>	<i>Lentivirus</i>	ssRNA (RT)	Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS)	Sim	Orquite, síndrome de célula de Sertoli, hipogonadismo, alterações nos parâmetros espermáticos e infertilidade	Teixeira et al., 2021; Wong; Levy; Stephenson, 2017; Bujan et al., 2007; Nicopoulos et al., 2004; Duloust et al., 2002; Shevchuk et al., 1999; Poretzky; Can; Zumoff, 1995; Pudney; Anderson, 1991.
ZIKV	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	ssRNA (+)	Febre Zika e síndrome congênita do vírus Zika, levando à microcefalia e outros distúrbios do sistema nervoso central	Sim	Orquite, alterações nos parâmetros espermáticos e infertilidade em modelos de camundongos	Vanegas et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Tortorec et al., 2020; Joguet et al., 2017; Huits et al., 2017; Ma et al., 2016; Govero et al., 2016.
EBOV	<i>Filoviridae</i>	<i>Ebolavirus</i>	ssRNA (-)	Doença do vírus Ebola (EVD) ou febre hemorrágica Ebola	Sim	Disfunção erétil e diminuição da libido	Thorsen et al., 2021; Teixeira et al., 2021; Maurice et al., 2018; Guetly et al., 2017.
HPV	<i>Papillomaviridae</i>	$\alpha$ -, $\beta$ -, $\gamma$ - <i>Papillomavirus</i>	dsDNA	Verrugas e lesões pré-neoplásicas associadas ao câncer genital, anal e orofaríngeo	Sim	Presença de anticorpos anti-espermatozoide, alterações nos parâmetros espermáticos e infertilidade	Moreno-Sepulveda; Rajmil, 2021; Teixeira et al., 2021; Piroozmand et al., 2020; Moghimi et al., 2019; Liu et al., 2018; Garolla et al., 2013; Foresta et al., 2010; Bezdold et al., 2007; Connelly et al., 2001.
HCMV	<i>Herpesviridae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	dsDNA	Infecções congênicas e oportunistas	Sim	Alterações nos parâmetros espermáticos, doenças urogenitais inflamatórias crônicas, efeito gametotóxico direto, podem contribuir para a infertilidade masculina e serem transferidas para o embrião após a fertilização.	Le et al., 2020; Jahromi et al., 2020; Gimenes et al., 2014; Naumenko et al., 2014; Naumenko et al., 2011.
HSV-1/2	<i>Herpesviridae</i>	<i>Simplexvirus</i>	dsDNA	Herpes labial e herpes genital	Sim	Alterações nos parâmetros espermáticos, prostatite, epididimite, uretrite	Teixeira et al., 2021; Kurscheidt et al., 2018; Gimenes et al., 2014; Monavari et al., 2013; Klimova et al., 2010; Wu et al., 2007; Bradshaw et al., 2006; Kapranos et al., 2003.
EBV	<i>Herpesviridae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	dsDNA	Mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo e doença linfoproliferativa pós-transplante	Sim	Leucocitospemia	Le et al., 2020; Neofytou et al., 2009; Bezdold et al., 2001.
HHV-6	<i>Herpesviridae</i>	<i>Roseolovirus</i>	dsDNA	Infecção congênita, roséola infantil e doenças febris agudas	Desconhecida	Doenças urogenitais inflamatórias crônicas e alterações nos parâmetros espermáticos também foram relacionadas	Le et al., 2020; Salam; Horby, 2017; Naumenko et al., 2014.
HBV	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	dsDNA (RT)	Hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular	Sim	Alterações nos parâmetros espermáticos e infertilidade	Garolla et al., 2013; Zhou et al., 2011; Oger et al., 2011; Lee et al., 2010; Lorusso et al., 2010; Vicari et al., 2006.
SARS-CoV-2	<i>Coronaviridae</i>	<i>Betacoronavirus</i>	ssRNA (+)	Síndrome respiratória aguda grave	Desconhecida	Alterações nos parâmetros espermáticos, orquite e hipogonadismo	Sengupta; Leisegang; Agarwal, 2021; Teixeira et al., 2021; Guo et al., 2021.
LASV	<i>Arenaviridae</i>	<i>Mammarenavirus</i>	ssRNA (-)	Febre de Lassa	Desconhecida	Relato de caso único de epididimite	Tortorec et al., 2020; Moelroy et al., 2017; Salam; Horby, 2017; Prescott et al., 2017.
HHV-8	<i>Herpesviridae</i>	<i>Rhadinovirus</i>	dsDNA	Sarcoma de Kaposi, linfoma de efusão primária, doença de Castleman multicêntrica e síndrome de citocinas inflamatórias	Sim	Câncer de próstata	Bellochi; Svicher; Ceccherini-Silberstein, 2020; Henning et al., 2017; Salam; Horby, 2017; Bagasra et al., 2005.
VZV	<i>Herpesviridae</i>	<i>Varicellovirus</i>	dsDNA	Varicela (catapora) e herpes zoster	Desconhecida	Alterações nos parâmetros espermáticos foram relacionadas	Tavakolian et al., 2021; Ouwendijk et al., 2020; Salam; Horby, 2017; Neofytou et al., 2009.
HEV	<i>Hepeviridae</i>	<i>Orthohepevirus A</i>	ssRNA (+)	Hepatite e manifestações extra-hepáticas	Desconhecida	Alterações nos parâmetros espermáticos foram relacionadas	Horvath et al., 2021; Huang et al., 2018; Kamar et al., 2017.
HHV-7	<i>Herpesviridae</i>	<i>Roseolovirus</i>	dsDNA	Exantema súbito e estado de mal epilético febril	Desconhecida	Desconhecidos	Kaspersen et al., 2021; Ljungman et al., 2008; Bezdold et al., 2001.
AVs	<i>Anelloviridae</i>	14 gêneros identificados	ssDNA	Nenhum efeito patogênico conhecido	Desconhecida	Desconhecidos	Varsani et al., 2021; Li et al., 2020; Kaczorowska; Van Der Hoek, 2020; Martinez et al., 2000.
SFTSV	<i>Phenuiviridae</i>	<i>Banyangvirus</i>	ssRNA (-)	Febre grave com síndrome de trombocitopenia	Desconhecida	Desconhecidos	Kwak et al., 2019; Lee et al., 2019; Koga et al., 2019.
NIV	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Henipavirus</i>	ssRNA (-)	Doença respiratória aguda e encefalite fatal	Desconhecida	Desconhecidos	Adil and Shariff, 2019; Arunkumar et al., 2018.
WNV	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	ssRNA (+)	Encefalite e meningoencefalite	Desconhecida	Relato de caso único de orquite	Tortorec et al., 2020; Gorchakov et al., 2019; Suthar, Diamond, Jr, 2013; Smith et al., 2004.
AAV	<i>Parvoviridae</i>	<i>Dependoparvovirus</i>	ssDNA	Não é conhecido por causar doença. Utilizado como vetor viral em ensaios de terapia gênica	Desconhecida	Alterações nos parâmetros espermáticos foram relacionadas	Tortorec et al., 2020; Behboudi et al., 2018; Eries et al., 2001; Rohde et al., 1999; Schliehofer et al., 2012.
ANDV	<i>Hantaviridae</i>	<i>Orthohantavirus</i>	ssRNA (-)	Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavirus	Desconhecida	Desconhecidos	Tortorec et al., 2020; Kuenzli et al., 2018.
DENV	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	ssRNA (+)	Dengue, dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue	Desconhecida	Desconhecidos	Lalle et al., 2018; Whitehead et al., 2007.
YFV	<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	ssRNA (+)	Febre amarela	Desconhecida	Casos de orquite avaliados por autópsia	Duarte-Neto et al., 2019; Barbosa et al., 2018; Couto-Lima et al., 2017.
JCPyV	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Betapolyomavirus</i>	dsDNA	Leucoencefalopatia multifocal progressiva, geralmente, em indivíduos imunossuprimidos	Desconhecida	Alterações nos parâmetros espermáticos foram relacionadas	Tortorec et al., 2020; Rotondo et al., 2016; Comar et al., 2012.
CHIKV	<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	ssRNA (+)	Febre Chikungunya, artralgia e mialgia	Desconhecida	Desconhecidos	Tortorec et al., 2020; Bandeira et al. 2016.
RVFV	<i>Bunyviridae</i>	<i>Phlebovirus</i>	ssRNA (-)	Doença febril, febre hemorrágica, encefalite, aborto espontâneo, insuficiência hepática e renal	Desconhecida	Desconhecidos	Gregor et al., 2021; Salam; Horby, 2017; Haneche et al., 2016.
HCV	<i>Flaviviridae</i>	<i>Hepacivirus</i>	ssRNA (+)	Hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular	Sim	Alterações nos parâmetros espermáticos, infertilidade e danos ao DNA.	Teixeira et al., 2021; Karamolahi et al., 2019; Vignera et al., 2012; Hofny et al., 2011; Lorusso et al., 2010; Safarinejad, Kolahi; Iravani, 2010; Durazzo et al., 2006.

#### 4.1. Vírus da Imunodeficiência Humana

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um grande problema de saúde pública e uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo, com cerca de 40 milhões de pessoas infectadas com o vírus (DEEKS et al., 2015; MCLAREN; FELLAY, 2021). O HIV possui dois subtipos principais, HIV-1 e HIV-2, sendo o HIV-1 mais prevalente e patogênico do que o HIV-2 (DEEKS et al., 2015).

O sêmen é o vetor responsável pela maioria das transmissões sexuais do HIV em todo o mundo (ZÚÑIGA et al., 2020). Este retrovírus pode contaminar o sêmen durante os estágios de infecção aguda, crônica e AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do inglês, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) (HOUZET; MATUSALI; DEJUCQ, 2014). As três principais fontes de HIV-1 no sêmen são vírions livres, partículas virais associadas aos espermatozoides e em leucócitos infectados (ANDERSON et al., 2010). Dentre estas três fontes, os leucócitos têm sido considerados os principais vetores do HIV-1 no sêmen (LIU et al., 2018).

A carga viral do HIV no fluido seminal é geralmente menor do que no sangue (TEIXEIRA et al., 2021). No entanto, a eliminação do HIV persistiu no sêmen de um subconjunto de indivíduos que recebem terapia antirretroviral, indicando que o TGM pode constituir um reservatório viral (HOUZET; MATUSALI; DEJUCQ, 2014). Essa persistência está associada a diferentes fatores, incluindo outras ISTs, carga viral no sangue, coinfeção com alguns herpesvírus e níveis de citocinas seminais (BERTO; EATON, 2008; POLITCH et al., 2012; LISCO et al., 2012; GIANELLA et al., 2012; KALICHMAN; GIANELLA et al., 2013).

Os efeitos da infecção pelo HIV nos parâmetros seminais podem ser observados tanto em pacientes assintomáticos quanto sintomáticos (VIGNERA et al., 2011). Contudo, as anormalidades espermáticas encontradas em pacientes com HIV são mal compreendidas, uma vez que tanto o vírus quanto o tratamento antirretroviral podem provocá-las (WATERS; GILLING-SMITH; BOAG, 2007; VIGNERA et al., 2011). Homens HIV-positivos podem apresentar baixas contagens de espermatozoides, morfologias anormais e alta porcentagem de espermatozoides

com danos ao DNA, indicando comprometimento da espermatogênese. (DULIOUST et al. 2002; DONDERO et al., 1996).

Em pacientes com AIDS, algumas alterações foram atribuídas principalmente aos efeitos da terapia antirretroviral, incluindo espermatozoides anormais, menor volume ejaculatório, motilidade inferior, morfologia anormal, leucocitospermia, apoptose de espermatozoides e aneuploidia espermática (VIGNERA et al., 2011; GIMENES et al., 2014). Uma das hipóteses para explicar a diminuição da motilidade espermática está relacionada à toxicidade mitocondrial causada pelos inibidores de transcriptase reversa utilizados na terapia (GOULART et al., 2020). Da mesma forma, pacientes com AIDS também podem desenvolver orquite crônica e, conseqüentemente, hipogonadismo hipergonadotrópico progressivo, sugerindo que a esteroidogênese testicular está prejudicada (TEIXEIRA et al., 2021).

#### **4.2. Vírus Zika**

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus neurotrópico que surgiu como uma ameaça à saúde global devido ao seu potencial para gerar epidemias e capacidade de causar doenças congênitas (PIERSON; DIAMOND, 2018). O ZIKV pode ser transmitido sexualmente, o que é um risco não apenas para as pessoas que vivem ou transitam em áreas endêmicas, mas também para seus parceiros sexuais em locais não endêmicos (POLEN et al., 2018; GLOVER; COOMBS, 2020).

O ZIKV é capaz de invadir o microambiente testicular, perturbando o metabolismo celular, alterando a fisiologia testicular e ativando uma resposta imunológica intensa, que pode resultar em dano testicular grave e infertilidade (ALMEIDA et al., 2020). Vários estudos também demonstram que o ZIKV é frequentemente detectado no sêmen de homens infectados (D'ORTENZIO et al., 2016; GASKELL et al., 2017; BARZON et al., 2017; MEAD et al., 2018), em um intervalo de até seis meses após a infecção (NICASTRI et al., 2016). Embora a persistência relatada do ZIKV varie de dias a meses após o início dos sintomas, é amplamente aceito que o RNA viral persiste mais e com maior carga viral no sêmen do que em outros fluidos corporais (KURSCHEIDT et al., 2019). Essas observações

sugerem que o ZIKV possui um tropismo para o TGM, que pode atuar como um reservatório viral, possivelmente devido ao privilégio imunológico dos testículos (LIU et al., 2018; PAYNE et al., 2020).

Estudos em tecido humano ex-vivo revelaram que vários tipos de células, incluindo células germinativas, células de Sertoli, células de Leydig e macrófagos testiculares residentes, são permissivas à infecção pelo ZIKV (ROBINSON et al., 2018; MATUSALI et al., 2018; MLERA; BLOOM, 2019). Da mesma forma, foi demonstrado que, em camundongos, o ZIKV infecta preferencialmente espermatogônias, espermátócitos primários e células de Sertoli no testículo, resultando em morte celular e destruição dos túbulos seminíferos (GOVERO et al. 2016). Além disso, já existem evidências que a infecção pelo ZIKV está associada a prostatite aguda e crônica em modelos de camundongos e primatas não humanos (HALABI et al., 2020).

Com relação aos parâmetros seminais, a concentração, motilidade e a morfologia de espermatozoides podem ser significativamente menores no sêmen de indivíduos ZIKV-positivos (JOQUET et al. 2017; VANEGAS et al. 2021). Também foram relatadas oligospermia, leucocitospermia, hematospermia, ejaculação dolorosa e secreção peniana em pacientes com ZIKV, sugestivas de inflamação local e dano tecidual (HUIITS et al. 2017; PAZ-BAILEY et al. 2017).

### **4.3. Vírus Ebola**

O vírus Ebola (EBOV) é um filovírus zoonótico causador de uma doença febril hemorrágica grave (EVD, do inglês, *Ebola virus disease*), em humanos e primatas não humanos, com uma taxa de mortalidade de até 90% (BASELER et al., 2017; DHAMA et al., 2018; FELDMANN; SPRECHER; GEISBERT, 2020).

A infecção do TGM pelo EBOV ocorre principalmente por via hematogênica (TEIXEIRA et al., 2021) e antígenos do EBOV são encontrados em células endoteliais testiculares e nos túbulos seminíferos (MARTINES et al., 2015). Portanto, é muito provável que o testículo seja um reservatório anatômico para a persistência do EBOV em humanos (TEIXEIRA et al., 2021).

O RNA do EBOV pode ser encontrado no sêmen de sobreviventes por até 1.178 dias (SNELLER et al., 2019) e a transmissão sexual de sobreviventes do sexo masculino para parceiras foi identificada em até 470 dias após a recuperação da EVD (SCHINDELL; WEBB; KINDRACHUK, 2018). Diante disso, em 2016 a OMS atualizou suas diretrizes para a prevenção da transmissão de EBOV para incluir a prática de sexo seguro e higiene por 12 meses a partir do início dos sintomas ou até que dois testes de sêmen negativos para EBOV fossem relatados (WHO, 2016).

Contudo, devido aos desafios logísticos nos países afetados e às considerações de biossegurança relacionadas à manipulação laboratorial, grande parte da fisiopatologia da persistência do vírus no sêmen foi negligenciada (PURPURA et al., 2016). Porém, queixas relacionadas a saúde sexual são comumente relatadas entre sobreviventes da EVD (PAYNE et al., 2020), dentre elas disfunção erétil e diminuição da libido (WADOUM et al., 2017; MAURICE et al., 2018). Todavia, o mecanismo causal dessas queixas ainda precisa ser determinado. Embora as condições fisiológicas possam desempenhar um importante papel, também é provável que fatores psicossociais, incluindo estresse residual, trauma, estigma e luto também contribuam (PAYNE et al., 2020).

#### **4.4. Papilomavírus Humano**

O Papilomavírus Humano (HPV) é o agente etiológico de uma das ISTs mais comuns no mundo, com uma estimativa de 6,2 milhões de novos casos anualmente (DUNNE et al., 2006; MUSCIANISI et al., 2021; WEINBERG et al., 2020). Mais de 200 genótipos do HPV são conhecidos e categorizados em gêneros filogenéticos distintos (SCHIFFMAN et al., 2016). Cada tipo de HPV é evolutivamente adaptado a um determinado tecido epitelial humano e estão associados a lesões epiteliais e cânceres (SCHIFFMAN et al., 2016; JERŠOVIENĚ et al., 2019). Os tipos de HPV dentro dos gêneros  $\beta$  e  $\gamma$  são tipicamente benignos e infectam a pele. Já o gênero  $\alpha$ , inclui aproximadamente 40 tipos de HPVs que são tróficos para a mucosa genital e se propagam por meio da relação sexual (RODEN; STERN, 2018). Estes vírus também podem ser classificados como HPV de baixo risco (LR-HPV, do inglês, *low-*

*risk* HPV) ou HPV de alto risco (HR-HPV, do inglês, *high-risk* HPV) com base em sua associação com lesões pré-malignas e malignas (EGAWA et al., 2015).

O HPV pode ser encontrado em qualquer parte do TGM, como na genitália externa, uretra, próstata, epidídimo, canal deferente, testículos e no sêmen (RINTALA et al., 2002; DUNNE et al., 2006; GIULIANO et al., 2007; YANG et al., 2013; LAPRISE et al., 2013; CAPRA et al., 2015). No sêmen, o DNA do HPV pode ser detectado em diferentes frações, como nos espermatozoides, nas células somáticas e no plasma seminal (ISAGULIANTS et al., 2021). Foi relatado que os genótipos identificados com mais frequência no sêmen são o HPV16, HPV51, HPV52 e HPV45 (PERINO et al., 2011; LAPRISE et al., 2013; YANG et al., 2013). O HPV16 parece ser o tipo mais comum, com um predomínio de 5,9% na população infértil e 4,7% na população geral (MORENO-SEPULVEDA; RAJMIL, 2020). No entanto, a prevalência de genótipos do HPV pode variar dependendo da área geográfica ou país e fatores adicionais, como estilo de vida e número de parceiros (JERŠOVIENĚ et al. 2019). Além disso, diferentes frações do sêmen podem conter múltiplos tipos de HPV em quantidades variáveis, com genótipos distintos em uma mesma fração (CAPRA et al., 2019).

A prevalência da infecção seminal por HPV é significativamente maior em homens inférteis quando comparada à população em geral (MORENO-SEPULVEDA; RAJMIL, 2020). Diversos estudos relatam que a infecção do sêmen pelo HPV pode prejudicar diferentes parâmetros seminais, como concentração, vitalidade, motilidade, morfologia, pH, viscosidade e número de leucócitos, além de aumentar o índice de fragmentação do DNA espermático e o nível seminal de anticorpos anti-espermatozoides (CONNELLY et al., 2001; BEZOLD et al., 2007; GAROLLA et al., 2013; FORESTA et al., 2010; MOGHIMI et al., 2019; PIROOZMAND et al., 2020).

O espermatozoide infectado também serve como um vetor para a transferência do HPV (ISAGULIANTS et al., 2021). A penetração da célula espermática infectada com o HPV nos oócitos resulta na entrega intracelular do genoma viral seguida pela transcrição ativa dos genes do HPV no óvulo fertilizado (GAROLLA; PIZZOL; FORESTA, 2011; FORESTA et al., 2011). Nesse contexto,

Perino et al. (2011) relataram que, quando o HPV estava presente no sêmen, as técnicas de reprodução assistida resultaram em uma menor taxa de fertilização e aumento da porcentagem de abortos. Tangal et al. (2019) também observaram que após o tratamento por fertilização *in vitro* (FIV), as taxas de implantação e gravidez foram semelhantes em indivíduos infectados e não infectados, mas um menor número de embriões de boa qualidade e taxas aumentadas de aborto foram encontrados na presença de espermatozoides HPV-positivos. Em conjunto, esses dados demonstram que a infecção pelo HPV afeta a qualidade dos espermatozoides de diferentes maneiras, o que leva cumulativamente à redução da capacidade de fertilização (ISAGULIANTS et al., 2021).

#### **4.5. Citomegalovírus Humano**

O citomegalovírus humano (HCMV; também conhecido como herpesvírus humano-5) é responsável por uma IST comum em todo o mundo que infecta cerca de 60% dos adultos nos países desenvolvidos e mais de 90% nos países em desenvolvimento (GRIFFITHS; BARANIAK; REEVES, 2014; ZUHAIR et al., 2019). O HCMV estabelece latência e persiste por toda a vida do indivíduo (GRIFFITHS; REEVES, 2021), sendo capaz de causar uma infecção oportunista comum no feto, no receptor de aloenxerto, em pacientes com transplante de medula óssea e em pacientes com AIDS (GRIFFITHS; BARANIAK; REEVES, 2014).

O HCMV já foi isolado de diversas secreções, incluindo o sêmen, indicando que este vírus é capaz de infectar o TGM e que o esperma pode atuar como um vetor de propagação viral (EGGERT-KRUSE et al., 2009; GIMENES et al., 2014). Em relação ao impacto do HCMV na fertilidade masculina e nos parâmetros seminais, alguns estudos não encontraram qualquer associação (NEOFYTOU et al., 2009; KLIMOVA et al., 2010; HABIBI et al., 2014; BEHBOUDI et al., 2018), enquanto outros observaram uma correlação positiva (DEJUCQ; JÉGOU, 2001; WU et al., 2010; JAHROMI et al., 2020).

A presença seminal do HCMV foi associada a uma redução significativa da morfologia e contagem dos espermatozoides (JAHROMI et al., 2020). Também foi



demonstrado que o HCMV pode se prender à superfície do espermatozoide e infectar células germinativas imaturas que, posteriormente, se desenvolvem em espermatozoides maduros portadores de HCMV (NAUMENKO et al., 2011; GIMENES et al., 2014). Além disso, o HCMV produz um efeito gametotóxico direto, levando a uma diminuição considerável no número de células germinativas precursoras (NAUMENKO et al., 2011).

#### **4.6. Vírus Herpes Simplex**

As infecções pelo vírus herpes simplex (HSV) estão entre as doenças infecciosas mais difundidas em todo o mundo, afetando 60% a 95% da população adulta (MARCHI et al., 2017). O HSV é um vírus sexualmente transmissível, capaz de infectar a mucosa peniana e induzir uma infecção latente em humanos (GROVES, 2016). A infecção pelo HSV, comumente conhecido como herpes, pode ser causada pelo HSV tipo 1 (HSV-1) ou pelo HSV tipo 2 (HSV-2) (WHO, 2020). O HSV-1 causar herpes labial e herpes genital. O HSV-2 pode infectar quase todos os órgãos e tecidos do TGM (DEJUCQ; JÉGOU, 2001) e é causa mais comum de herpes genital (WALD et al., 2000; COLE, 2020).

O HSV-1 e HSV-2 já foram amplamente detectados no sêmen humano com frequências variáveis entre os diferentes estudos (BEZOLD et al., 2007; NEOFYTOU et al., 2009; MONAVARI et al., 2013; KURSCHEIDT et al., 2018; TAVAKOLIAN et al., 2021). Em um trabalho desenvolvido por Bai et al. (2021), foi observado que 2 a 50% dos homens inférteis foram positivos para o HSV-1/2. As fontes de DNA seminal do HSV ainda precisam ser esclarecidas, mas sabe-se que o HSV-2 pode ser internalizado em espermatozoides saudáveis e móveis, e é provável que cause danos diretos as células germinativas masculinas (WALD et al., 1999).

As infecções por HSV estão associadas a parâmetros espermáticos anormais e infertilidade masculina (OCHSENDORF, 2008; MONAVARI et al., 2013; BAI et al., 2021). Foi relatada uma forte associação entre a infecção pelo HSV e hematospermia, oligospermia, redução na motilidade e morfologia dos

espermatozoides e aumento de células apoptóticas (KAPRANOS et al., 2003; ABDULMEDZHIDOVA et al., 2007; WU et al., 2007; KLIMOVA et al., 2010; MONAVARI et al., 2013; KURSCHEIDT et al., 2018). Uma redução no volume seminal e viscosidade anormal também foram relatadas em homens infectados pelo HSV-2, o que indica disfunção da próstata (KURSCHEIDT et al., 2018).

#### **4.7. Vírus Epstein-Barr**

O vírus Epstein-Barr (EBV; também conhecido como herpesvírus humano-4), é um vírus linfotrópico, agente etiológico da mononucleose infecciosa, uma infecção comum em todo o mundo com uma prevalência de 90% ao longo da vida (CDC, 2016; SARWARI; KHOURY; HERNANDEZ, 2016). Após a infecção primária, o EBV estabelece uma infecção latente e pode causar surtos episódicos de replicação, particularmente na mucosa genital e oral (GIANELLA et al., 2013). Além disso, por ser um vírus sexualmente transmissível, a presença do DNA do EBV no sêmen humano já foi demonstrada em diferentes estudos (KAPRANOS et al., 2003; BEZOLD et al., 2007; NEOFYTOU et al., 2009; NAUMENKO et al., 2014). No entanto, nenhuma relação foi encontrada entre a qualidade seminal e a detecção de DNA do EBV no sêmen.

Curiosamente, Naumenko et al. (2014) demonstraram uma notável associação de 80% do EBV com a fração de espermatozoides e relataram que a motilidade dos espermatozoides em amostras infectadas com EBV foi duas vezes maior do que nos controles. Esse efeito paradoxal foi explicado pelos autores como uma forma de benefício evolutivo, pois o aumento da motilidade nas células infectadas pode favorecer a disseminação do vírus em uma determinada população.

#### **4.8. Herpesvírus Humano-6**

O herpesvírus humano-6 (HHV-6) é um betaherpesvírus e possui duas espécies identificadas, HHV-6A e HHV-6B, que se diferenciam de acordo com as suas características fenotípicas e genotípicas (ABLASHI et al., 2014). Na idade

adulta, mais de 95% da população é soropositiva para HHV-6A, HHV-6B ou ambas as variantes (KING; AL KHALILI, 2021). Após uma infecção primária, geralmente assintomática e na infância, o HHV-6 permanece latente. O vírus pode ser reativado em pacientes imunossuprimidos e causar patologias graves, incluindo encefalite, hepatite e rejeição de aloenxertos (GODET et al., 2015).

O HHV-6 é frequentemente encontrado em amostras de sêmen (BEZOLD et al., 2007; NEOFYTOU et al., 2009; NAUMENKO et al., 2014; GODET et al., 2015), mas o seu impacto na fertilidade masculina ainda não está claro. Foi observada uma ligação específica do HHV-6B ao acrossoma do espermatozoide, sugerindo a existência de um receptor específico para o vírus (KASPERSEN et al. 2012). Além disso, Naumenko et al. (2014) observaram uma maior prevalência do HHV-6 em homens com doenças inflamatórias crônicas do trato urogenital.

O HHV-6 é o único herpesvírus humano conhecido por se integrar na linhagem germinativa (PELLETT et al., 2011; OGATA; FUKUDA; TESHIMA, 2015). Os genomas do HHV-6 são geralmente encontrados nos cromossomos próximos às extremidades teloméricas, provavelmente facilitada pela recombinação homóloga por meio das sequências de repetição que flanqueiam o genoma viral (NACHEVA et al., 2008; ARBUCKLE et al., 2010). Assim, o HHV-6 integrado às células germinativas pode ser transmitido verticalmente dos pais para os filhos levando a uma infecção congênita pelo HHV-6 (HALL et al., 2008). Godet et al. (2015) detectaram duas amostras de sêmen com altas cargas virais do HHV-6 compatíveis com a presença de cromossomos virais integrados. Nessas amostras, os parâmetros espermáticos apresentavam uma morfologia espermática anormal e espermatozoides imóveis.

#### **4.9. Vírus da Hepatite B**

O vírus da hepatite B (HBV) é um patógeno hepatotrópico com potencial para causar uma infecção persistente, levando à cirrose e ao carcinoma hepatocelular (IANNACONE; GUIDOTTI, 2021). Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo HBV, com a maioria das infecções ocorrendo

nos países em desenvolvimento (PINTO et al., 2021). O HBV é sexualmente transmissível e pode ser encontrado em muitos fluidos corporais, incluindo sangue, saliva, leite materno, secreções vaginais e sêmen (GIMENES et al., 2014; INOUE; TANAKA, 2016).

Diversos estudos relatam uma redução nos parâmetros espermáticos atribuída à infecção do sêmen pelo HBV, além de um aumento da incidência e risco de infertilidade masculina (VICARI et al., 2006; LEE et al., 2010; LORUSSO et al., 2010; ZHOU et al., 2011; GAROLLA et al., 2013; SU et al., 2014). Lorusso et al. (2010) observaram que a concentração, motilidade, morfologia e a viabilidade dos espermatozoides foram significativamente prejudicadas em pacientes soropositivos para o HBV. Karamolahi e colaboradores (2019) também descrevem resultados semelhantes, nos quais, homens infectados com HBV e com o vírus da hepatite C (HCV) apresentaram uma diminuição na contagem total, tempo de liquefação e motilidade dos espermatozoides, além de apresentarem uma morfologia prejudicada.

A infecção pelo HBV também pode causar sérios danos ao DNA espermático (CHEN; CUI; ZHANG, 2011), uma vez que o material genético do HBV pode se integrar ao genoma dos espermatozoides levando a uma instabilidade genética e induzindo aberrações cromossômicas. (WANG et al., 2021). Além disso, o genoma do HBV integrado aos cromossomos espermáticos pode ser transmitido verticalmente produzindo efeitos hereditários (HUANG et al., 2003).

Da mesma forma, alguns estudos também relatam que o HBV induz a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e reduz a capacidade antioxidante das células espermáticas, levando a um aumento do estresse oxidativo (WANG et al., 2004; DIKICI et al., 2005; FISGIN et al., 2012; GIMENES et al., 2014; QIAN; LI; LI, 2016). Esse aumento na concentração de EROs nos espermatozoides pode resultar em perda da integridade de membrana, lesão mitocondrial, danos ao genoma, apoptose e redução dos parâmetros seminais (WANG et al., 2003; HUANG et al., 2013, GIMENES et al., 2014; KANG et al., 2012). Qian et al. (2016) observaram que a concentração de EROs no sêmen de homens inférteis

correlacionou-se negativamente com o volume seminal, pH, densidade, motilidade, morfologia, taxa de ativação e vitalidade dos espermatozoides.

A infecção masculina pelo HBV pode causar uma menor taxa de sucesso em procedimentos de reprodução assistida. Foi observado que homens com infecção crônica pelo HBV têm um risco significativamente maior de uma baixa taxa de fertilização após a FIV, o que leva a uma ligeira diminuição no número total de embriões (OGER et al., 2011). Zhou e colegas (2011), também concluíram que a infecção pelo HBV em homens está associada a resultados de ICSI (Injeção intracitoplasmática de espermatozoides) e transferência de embriões prejudicadas, bem como a qualidade espermática reduzida.

#### **4.10. Coronavírus 2 Associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave**

O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível e patogênico, responsável pela pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), que ameaça a saúde humana e a segurança pública (HU et al., 2021). Contudo, pouco se sabe sobre os impactos do SARS-CoV-2 na saúde reprodutiva masculina. Entretanto, numerosos artigos de revisão postularam o potencial de infecção do SARS-CoV-2 no TGM devido à presença de receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), utilizado na endocitose viral (SENGUPTA; LEISEGANG; AGARWAL, 2021).

Li et al. (2020) identificaram o SARS-CoV-2 no sêmen de 6 pacientes hospitalizados com COVID-19, incluindo 4 indivíduos que estavam na fase aguda da infecção e 2 pacientes em recuperação clínica. Machado et al. (2021) também relataram a presença do RNA viral do SARS-CoV-2 em uma amostra de sêmen de uma coorte com 15 pacientes com COVID-19, assintomáticos ou com sintomas leves.

Gacci et al. (2021) testaram amostras de urina coletada antes e após a ejaculação e o sêmen de 43 homens sexualmente ativos que se recuperaram da infecção pelo SARS-CoV-2. Nesse estudo, também foram avaliados os parâmetros espermáticos e os níveis de interleucina 8 (IL-8) seminal. Apenas três pacientes

apresentaram resultados positivos em pelo menos uma das amostras analisadas. Entretanto, após a recuperação da COVID-19, 25% dos homens estudados apresentaram uma redução na qualidade seminal, com relatos de azoospermia e oligospermia e alguns pacientes também apresentaram níveis patológicos de IL-8 no sêmen.

Outros estudos também relataram alterações nos parâmetros espermáticos em pacientes com COVID-19, incluindo redução na concentração, motilidade progressiva e contagem total de espermatozoides e fragmentação do DNA espermático (HOLTMANN et al., 2020; Ma et al., 2020). Da mesma forma, o SARS-CoV-2 pode ativar o estresse oxidativo celular, provocando danos ao DNA dos espermatozoides o que pode levar a um desenvolvimento embrionário deficiente, menor taxa de implantação e maior taxa de aborto (GUO et al., 2021).

Além disso, a análise *post mortem* de 12 amostras de testículo, de pacientes que tiveram COVID-19, indicou lesão tubular seminífera significativa; número reduzido de células de Leydig; inchaço, vacuolização e rarefação citoplasmática e descolamento das membranas basais tubulares das células de Sertoli e inflamação linfocítica leve. Esses achados correspondem foram indicativos de orquite (YANG et al., 2020). Igualmente, na análise de espécimes testiculares em uma autópsia de seis homens que foram infectados pelo SARS-CoV-2, foi observado casos de espermatogênese prejudicada e infiltração inflamatória. Além disso, outros estudos relataram que a maioria dos pacientes do sexo masculino com COVID-19 apresentam uma redução nos níveis de testosterona, sugerindo hipogonadismo (SCHROEDER et al., 2020; KADIHASANOGLU et al., 2021).

De forma geral, esses estudos sugerem que a ocorrência do SARS-CoV-2 no sêmen é um evento raro devido ao pequeno número de amostras positivas analisadas e a ausência do RNA viral em amostras de sêmen em muitos trabalhos (PAOLI et al., 2020; SONG et al., 2020; BURKE et al., 2021; TEMIZ et al., 2021, RUAN et al., 2021). No entanto, já existem resultados que indicam que as infecções por COVID-19 podem ter um impacto negativo na espermatogênese e na fertilidade masculina (SENGUPTA; LEISEGANG; AGARWAL, 2021). Por esse motivo e considerando o risco de transmissão sexual, os pacientes com COVID-19 foram

aconselhados a evitar a paternidade e a não participar de programas de fertilidade, como doação de gametas e a utilização de tecnologias de reprodução assistida (PATEL et al., 2020).

#### **4.11. Vírus Lassa**

O vírus Lassa (LASV) é o agente etiológico da febre de Lassa, uma zoonose endêmica em partes da África Ocidental (PRESCOTT et al., 2017; BAILLET et al., 2021). O LASV pode ser detectado em diferentes fluidos corporais (THIELEBEIN et al., 2022). Contudo, o sêmen apresentou uma maior concentração e persistência do RNA viral e, conseqüentemente, uma maior taxa de resultados positivos em reações de RT-PCR (RAABE et al., 2017; THIELEBEIN et al., 2022). Da mesma forma, partículas virais infecciosas foram isoladas em uma proporção substancial de amostras seminais que foram coletadas até nove meses após a recuperação clínica, sugerindo que os testículos são locais relevantes para reservatório viral (THIELEBEIN et al., 2022).

McElroy et al. (2017), relataram um caso clínico de infecção pelo LASV, no qual o RNA viral foi detectado no sêmen do paciente e o vírus foi isolado em uma amostra coletada 20 dias após o início dos sintomas. Esses achados correlacionaram-se com o desenvolvimento de uma epididimite clínica autolimitada.

#### **4.12. Herpesvírus Humano-8**

O herpesvírus humano-8 (HHV-8), também conhecido como herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), é um vírus oncogênico capaz de estabelecer um estado infeccioso latente (BELLOCCHI; SVICHER; CECCHERINI-SILBERSTEIN, 2020). A saliva é o meio de transmissão mais comum do HHV-8. Porém, em países não endêmicos, a transmissão do HHV-8 ocorre principalmente durante a relação sexual (MAMIMANDJAMI et al., 2021).

No sêmen humano, o HHV-8 infecta espermatozoides e células mononucleares (BAGASRA et al., 2005; GIANELLA et al., 2016; AGUDELO-HERNANDEZ et al.,

2017; MORRIS et al., 2017). Entretanto, o impacto do HHV-8 sobre os parâmetros seminais ainda não foi relatado. Porém, foi descrita uma associação entre a infecção pelo KSHV e o câncer de próstata e níveis elevados de PSA sérico, o que, conseqüentemente, afeta a saúde reprodutiva masculina (HENNING et al., 2017).

#### **4.13. Vírus Varicela-Zoster**

A infecção primária pelo vírus varicela-zoster (VZV, também conhecido como herpesvírus humano-3) causa varicela (catapora), durante a qual o vírus estabelece latência neuronal vitalícia na maioria dos indivíduos em todo o mundo, reativando-se em um terço para causar herpes-zoster e, ocasionalmente, dor crônica (OUWENDIJK et al., 2020).

O DNA do VZV já foi detectado no sêmen humano com uma prevalência de 2,8% nas amostras analisadas (BEHBOUDI et al., 2018), sendo identificado tanto na fração dos espermatozoides quanto no fluido seminal (NEOFYTOU et al., 2009). Além disso, foi observada uma correlação entre a infecção pelo VZV e alterações na morfologia espermática (TAVAKOLIAN et al., 2021; NEOFYTOU et al., 2009).

#### **4.14. Vírus da Hepatite E**

O vírus da hepatite E (HEV) infecta cerca de 20 milhões de pessoas anualmente (NIMGAONKAR et al., 2017). Existem pelo menos cinco genótipos do HEV que causam infecção em humanos, HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4 e HEV-7 (EL-MOKHTAR et al., 2021). O HEV se replica principalmente no fígado, mas também pode se replicar em vários locais extra-hepáticos, incluindo cérebro, rim, baço, intestino, útero e até músculos (PISCHKE et al., 2017; SITU et al., 2020). Da mesma forma, a presença do RNA do HEV no sêmen sugere que o HEV pode infectar o TGM e causar danos testiculares (SITU et al., 2020).

Horvatits et al. (2021), relataram a presença de partículas virais do HEV-3 no ejaculado de homens imunocomprometidos com infecção crônica. Nesse estudo, o HEV-3 foi detectado em concentrações muito mais altas no sêmen em comparação



com o sangue, demonstrando a replicação do HEV-3 no sistema reprodutor masculino. Diante disso, os autores concluíram que o TGM pode ser um nicho de persistência do HEV-3 na infecção crônica.

A infecção pelo HEV também foi descrita no sêmen de homens com infertilidade. Huang et al. (2018), relataram uma alta prevalência do RNA do HEV no sêmen de homens chineses inférteis. Nesse estudo, dentre os pacientes com oligospermia, 53,57% eram positivos para o RNA do HEV e mais de 60% dos espermatozoides infectados eram imóveis. Além disso, também foram observadas alterações na morfologia e vitalidade espermáticas.

#### **4.15. Herpesvírus Humano-7**

O herpesvírus humano-7 (HHV-7) é um vírus linfotrópico, intimamente relacionado ao HHV-6 (LJUNGMAN et al., 2008). O HHV-7 permanece latente e estabelece infecções persistentes em seu hospedeiro (CASERTA et al., 2007; SCHNEIDER; HUDSON, 2011). No entanto, ao contrário do HHV-6, não há evidência de integração cromossômica do HHV-7 no genoma do humano (LJUNGMAN et al., 2008).

A eliminação seminal do HHV-7 já foi relatada em pacientes infectados pelo HIV (GIANELLA et al., 2016; MORRIS et al., 2017). Todavia, Kaspersen et al. (2012), também identificaram o HHV-7 em uma amostra de sêmen de um doador saudável. Da mesma forma, Bezold et al. (2001), descobriram que 0,4% dos homens alemães que buscavam avaliação de fertilidade tinham HHV-7 em seu sêmen. Porém, até o momento, nenhuma correlação do HHV-7 com a fertilidade masculina foi estabelecida.

#### **4.16. Anelovírus**

Os anelovírus (AVs) são os vírus eucarióticos mais abundantes no viroma humano (VIRGIN; WHERRY; AHMED, 2009) e possuem uma alta prevalência na população em todo o mundo (KYATHANAHALLI; SNEDDEN; HIRSCH, 2021). Os

AVs são extremamente diversos e podem ser detectados no sangue ao longo da vida, bem como em muitas amostras biológicas, como saliva, urina e bile, sugerindo amplo tropismo (ARZE et al., 2021). Contudo, até o momento, não foram associados a nenhum efeito patogênico específico (LIANG; BUSHMAN, 2021). Contudo, ao longo dos anos, muitos AVs humanos diferentes foram detectados em uma variedade de amostras clínicas e ambientais, inclusive no sêmen humano (MARTÍNEZ et al., 2000; INAMI et al., 2000; KACZOROWSKA; VAN DER HOEK, 2020; LI et al., 2020). Entretanto, embora AVs sejam identificados no sêmen, dados relativos à influência desses vírus na fertilidade masculina são ausentes.

#### **4.17. Vírus da Febre Severa com Síndrome de Trombocitopenia**

A febre severa com síndrome de trombocitopenia (SFTS) é uma doença infecciosa emergente, endêmica na China, Coreia do Sul e Japão, causada pelo vírus SFTS (SFTSV) (KWAK et al., 2019), transmitido por carrapatos infectados (IKEMORI et al., 2021). O RNA do SFTSV já foi detectado no sêmen de um paciente no Japão com SFTS e persistiu mais no fluido seminal do que no soro (KOGA et al., 2019).

#### **4.18. Vírus Nipah**

O vírus Nipah (NiV) é considerado um dos vírus mais letais do mundo e conhecido por causar encefalite aguda e doenças respiratórias que se tornam fatais (ADITI; SHARIFF, 2019; PILLAI; KRISHNA; VEETTIL, 2020). Arunkumar et al. (2018), descreveram, pela primeira vez, a detecção do RNA do NiV em amostras de sêmen de um sobrevivente do sexo masculino que foi hospitalizado durante o surto de NiV em Kerala, Índia. O NiV teria atingido os testículos por via hematogênica durante a fase aguda da doença e o ambiente imunologicamente privilegiado dos testículos teria retardado a eliminação viral.

#### **4.19. Vírus do Nilo Ocidental**

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) é um flavivírus neurotrópico endêmico em muitas partes do mundo e representa um risco significativo para a saúde pública nos Estados Unidos, Europa, Oriente Médio e África (SUTHAR; DIAMOND; JR, 2013). As infecções são tipicamente assintomáticas ou subclínicas (GORCHAKOV et al., 2019).

O RNA do WNV já foi detectado em uma amostra de sêmen, o que sugere que a liberação seminal do WNV não deve ser desconsiderada (GORCHAKOV et al., 2019). O WNV também foi identificado por imunofluorescência nos testículos e na próstata, em uma análise da distribuição sistêmica do WNV em tecidos *post mortem* (ARMAH et al., 2007). Assim, a presença do vírus nos testículos e no sêmen indica a possibilidade de transmissão sexual (KELLEY; BERGER; KELLEY, 2016).

Além disso, Smith et al. (2004), relataram um possível caso de orquite na autópsia de um homem de 43 anos que faleceu por encefalite causada pelo WNV. Nesse caso, observou-se um espessamento da membrana basal tubular com focos de necrose e ausência de espermatogênese, o que foi um indicativo de atrofia.

#### **4.20. Vírus Adeno-Associado**

O vírus adeno-associado (AAV) é o vetor mais amplamente utilizado em ensaios clínicos de terapia gênica (VENDITTI, 2020). Embora o AAV seja considerado não patogênico, a detecção do vírus em tecidos genitais humanos, incluindo o sêmen, líquido amniótico e material de abortos espontâneos levou à hipótese de que a infecção genital pelo AAV pode estar associada com complicações na gravidez e infertilidade (TOBIASCH et al., 1994; HAN et al., 1996; WALZ et al., 1998; ROHDE et al., 1999; ERLER et al., 2001; MEHRLE et al., 2004; SCHLEHOFER et al., 2012).

O DNA do AAV é significativamente mais detectado em amostras de sêmen de homens inférteis do que em amostras de sêmen normais (GAROLLA et al., 2013) e foi relatado que a presença do AAV no sêmen pode afetar os parâmetros

espermáticos, como motilidade e concentração dos espermatozoides (ROHDE et al., 1999; ERLES et al., 2001).

#### **4.21. Vírus Andes**

O vírus Andes (ANDV), também conhecido como hantavírus dos Andes, causa a Síndrome pulmonar do hantavírus (HPS), com uma taxa de mortalidade de cerca de 40% (PIZARRO et al., 2020). Kuenzli et al., (2018), relataram uma detecção prolongada do RNA do ANDV em diferentes compartimentos corporais, incluindo secreções respiratórias, sangue total e sêmen e indicaram que o vírus pode persistir no trato genital.

#### **4.22. Vírus Dengue**

O vírus da dengue (DENV) é um patógeno humano que causa doenças graves e potencialmente fatais em milhões de pessoas a cada ano (JOHN; ABRAHAM; GUBLER, 2013). O DENV possui quatro sorotipos antigenicamente distintos e geneticamente relacionados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Cada um dos quatro sorotipos é capaz de causar um amplo espectro de manifestações clínicas (WHITEHEAD et al., 2007; ADELINO et al., 2021).

Lalle et al. (2018), relataram a presença do RNA do DENV em amostras de sêmen coletadas longitudinalmente de um homem com dengue primária, até 37 dias após o início dos sintomas, quando a viremia e a virúria eram indetectáveis. Este achado, indica a necessidade de uma investigação mais a fundo de uma possível transmissão sexual do DENV e dos possíveis efeitos deste flavivírus na fertilidade masculina.

#### **4.23. Vírus da Febre Amarela**

O vírus da febre amarela (YFV) é o agente etiológico de uma doença arboviral endêmica em regiões tropicais da África e América do Sul, caracterizada por febre,

icterícia, prostração e complicações hepáticas, renais e miocárdicas que levam à morte em 20% a 50% dos casos (BEASLEY; MCAULEY; BENTE, 2015; COUTO-LIMA et al., 2017).

Barbosa et al. (2018), detectaram o RNA do YFV em amostras de urina e sêmen de um paciente convalescente. Duarte-Neto et al. (2019), em uma autópsia de quatro pacientes transplantados após febre amarela, identificaram o RNA do YFV nos rins e em amostras de testículo. Além disso, também foi observado hemorragia e orquite.

#### **4.24. Poliomavírus JC**

O poliomavírus JC humano (JCPyV) é um vírus neurotrópico que, geralmente, estabelece uma infecção persistente (CORTESE; REICH; NATH, 2020). A eliminação do JCPyV na urina é comumente relatada, e este vírus também já foi detectado no tecido prostático (ZAMBRANO et al., 2002; FRANZÉN et al., 2016; URBANO et al., 2016; HU et al., 2018). Entretanto, poucos trabalhos relatam a presença do JCPyV no sêmen humano (MONINI et al., 1996; COMAR et al., 2012; ROTONDO et al., 2016).

Comar et al. (2012), relataram uma alta prevalência de sequências do JCPyV em amostras de sêmen (24,5%) e urina (43,4%) de homens inférteis em comparação com o grupo controle. Esse estudo também indicou, pela primeira vez, uma associação entre JCPyV e infertilidade masculina. Foi observada uma redução na motilidade dos espermatozoides em 84,6% das amostras positivas para JCPyV, enquanto 76,9% apresentaram morfologia espermática alterada.

#### **4.25. Vírus Chikungunya**

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um alfavírus artrítogênico, transmitidos por mosquitos e considerado um problema de saúde pública devido à sua rápida disseminação e alta morbidade (VILLERO-WOLF et al., 2019). A transmissão do

CHIKV foi relatada em mais de 100 países e territórios na Ásia, África, Europa e Américas (VILLERO-WOLF et al., 2019).

Bandeira et al. (2016), relataram a presença do RNA do CHIKV no sêmen de um paciente infectado até 30 dias após o início dos sintomas, com resultados negativos no soro. Nesse estudo, foi sugerido que o infiltrado inflamatório com macrófagos no trato genital pode ser a fonte do CHIKV, levando a um tempo de persistência desconhecido no sêmen.

#### **4.26. Vírus da Febre do Vale do Rift**

O vírus da febre do Vale do Rift (RVFV) é um arbovírus emergente que pode causar doença potencialmente fatal em muitas espécies hospedeiras, incluindo ruminantes e humanos (GREGOR et al., 2021). Apenas Haneche et al. (2016), relataram a detecção do RNA do RVFV no sêmen, com uma persistência de até quatro meses, em um paciente imunossuprimido infectado pelo RVFV.

#### **4.27. Vírus da Hepatite C**

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) é um problema de saúde global que afeta cerca de 58 milhões de pessoas e pode ser sexualmente transmitida (WHO, 2021), além de causar diversos impactos negativos na qualidade seminal (DURAZZO et al., 2006; LORUSSO et al., 2010; SAFARINEJAD; KOLAHI; IRAVANI, 2010; HOFNY et al., 2011; VIGNERA et al., 2012; KARAMOLAHY et al., 2019).

Em uma avaliação clínica de 82 pacientes com HCV, a contagem média total dos espermatozoides, bem como a motilidade e morfologia normal foram significativamente menores do que nos indivíduos do grupo controle. Do mesmo modo, uma frequência significativamente maior de dissomia para os cromossomos 18, X e Y foi observada em homens com hepatite C crônica. Os níveis séricos basais de LH, FSH e testosterona também foram significativamente menores (SAFARINEJAD; KOLAHI; IRAVANI, 2010). Karamolahi et al. (2019), observaram

que homens infectados com HBV e HCV apresentavam uma redução na contagem, motilidade progressiva e morfologia espermática. Além disso, Moretti et al. (2008), relataram não apenas um índice de fertilidade mais baixo, mas também uma diploidia espermática mais alta em indivíduos com infecções seminais pelo HCV, sugerindo que a apoptose e a necrose dos espermatozoides desempenham papéis importantes nesses pacientes.

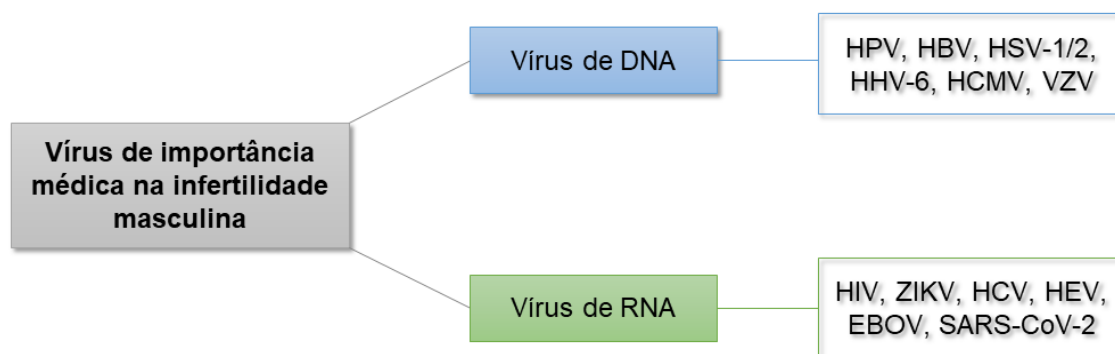
Semelhantemente, a análise de 40 pacientes com infecção crônica por hepatite C e infertilidade primária e outros 20 pacientes com HCV e infertilidade secundária, demonstrou que a motilidade progressiva e a morfologia dos espermatozoides foram significativamente reduzidas nestes indivíduos em comparação com controles. O potencial de membrana mitocondrial dos espermatozoides, a compactação da cromatina e a fragmentação do DNA espermático também foram alterados. Fora esses achados, os níveis seminais de EROs e replicação viral foram correlacionados a uma piora nos parâmetros seminais (VIGNERA et al., 2012).

#### **4.28. Painel para detecção de vírus associados à infertilidade masculina**

Diante da amplitude dos vírus que podem ser detectados no sêmen humano e com base nos dados disponíveis até o momento, propomos um painel que contempla os principais vírus que podem afetar os parâmetros espermáticos (Figura 13), com o intuito de guiar a investigação clínica e ser utilizado em estudos relacionados a fertilidade, estabelecendo os principais alvos para triagem.

Este painel pode ser amplamente explorado através de diferentes métodos de identificação de patógenos, incluindo técnicas de Biologia Molecular e imunoensaios, além de contribuir para o desenvolvimento e padronização de kits de detecção viral que forneçam um diagnóstico rápido, com uma alta sensibilidade e especificidade geral para utilização na rotina em laboratórios de reprodução assistida.

**Figura 13:** Painel para detecção de vírus de importância médica na avaliação do homem infértil.



Fonte: autoria própria.

O HPV é o primeiro vírus a compor este painel, uma vez que, está geralmente presente em amostras de sêmen (LAPRISE et al., 2013; BOSSI et al., 2019; PIROOZMAND et al., 2020; TUOMINEN et al., 2021). Além disso, segundo Boeri et al. (2018), a investigação precisa da presença do HPV seminal na análise diagnóstica de homens inférteis é de suma importância, não apenas pelo seu potencial impacto fisiopatológico negativo na fertilidade masculina, mas também em termos de saúde geral dos homens.

O HBV é capaz de integrar o seu DNA ao genoma das células germinativas masculinas (GIMENES et al., 2014), o que levanta questões de segurança sobre a transmissão paterno-fetal em homens com hepatite B crônica, principalmente em procedimentos de reprodução assistida como, por exemplo, a ICSI. Por esse motivo, a Associação Belga-Holandesa para Inseminação Artificial, desaconselha o tratamento com ICSI para pacientes crônicos portadores de HBV (ZHOU et al., 2011). Diante disso, Condijs et al. (2020) sugerem que estratégias para selecionar espermatozoides sem a incorporação do HBV são necessárias para não mais excluir homens cronicamente infectados.

O HCV pode ser transmitido durante os procedimentos de fertilização *in vitro* (ABOU-SETTA, 2004). Assim, a preparação sequencial de sêmen, com centrifugação em gradiente de densidade seguida por swim-up, é recomendada para homens HCV-positivos. Da mesma forma, se um dos parceiros estiver



cronicamente infectado, a terapia deve ser considerada antes do tratamento de fertilidade, para reduzir a carga viral (GIMENES et al., 2014). Assim, a detecção seminal do HCV é fundamental, tanto para verificar o sucesso da terapia antiviral na eliminação seminal do HCV nestes pacientes, quanto para minimizar o risco de transmissão cruzada.

A família Herpesviridae é considerada um dos principais fatores de risco para infertilidade (TAVAKOLIAN et al., 2021). Como nesta revisão foi observado que o HSV-1, HSV-2, HCMV e HHV-6 são os herpesvírus que apresentam um maior prejuízo para os parâmetros espermáticos, recomendamos a investigação destes quatro patógenos.

Homens infectados pelo HIV, além de apresentarem alterações nos parâmetros seminais, também podem liberar de forma intermitente o RNA do HIV-1 no plasma seminal durante a terapia antirretroviral, mesmo com o RNA indetectável no plasma sanguíneo (LAMBERT-NICLOT et al., 2012; GANTNER et al., 2016; KARIUKI et al., 2020). Assim, a lavagem do sêmen pela técnica de centrifugação em gradiente de densidade seguida pelo *swim-up* dos espermatozoides, tem sido utilizada como uma opção para casais sorodiscordantes que desejam engravidar (SEMPRINI et al., 2013; GIMENES et al., 2014; ZAFER et al., 2015). Diante disso, a investigação molecular do HIV no sêmen pode ser utilizada para verificar o sucesso da lavagem seminal e utilização segura do espécime clínico, bem como para avaliar a eficiência do tratamento antiviral.

Da mesma forma, em virtude da propagação global, falta de conhecimento sobre o seu potencial efeito na fertilidade masculina e no desenvolvimento embrionário e fetal, a investigação da presença do SARS-CoV-2 no sêmen se faz necessária como uma medida preventiva, com o intuito de assegurar uma maior proteção aos casais submetidos a tecnologias de reprodução assistida. Patel et al. (2020), também relatam que os dados derivados da infecção por SARS-CoV sugerem que a consulta andrológica e a avaliação da função gonadal, incluindo exame detalhado do sêmen, devem ser realizadas em pacientes recuperados de COVID-19, principalmente em idade reprodutiva. Eles também apontam que o

exame para detecção do SARS-CoV-2 no sêmen e o monitoramento do desenvolvimento fetal são importantes para prevenir e controlar a COVID-19.

O ZIKV e o EBOV também possuem uma grande importância para a avaliação da fertilidade, tendo em vista que, podem infectar não apenas o testículo, mas também vários órgãos genitais masculinos que atuam como reservatórios virais (TORTOREC et al., 2020). Contudo, esses patógenos podem ser incluídos nesse painel dependendo do cenário epidemiológico de cada região. Por exemplo, no continente africano frequentes surtos do vírus EBOV são relatados o que, nesse contexto, justifica a sua investigação, principalmente devido à eliminação persistente do EBOV no sêmen após a recuperação da EVD. Da mesma forma, os arbovírus possuem uma grande importância epidemiológica na América Latina e, como o ZIKV pode exercer um potencial impacto no desenvolvimento fetal, a sua investigação é de grande relevância.

Acreditamos que a implementação desse painel permitirá um diagnóstico mais preciso para o aconselhamento de casais inférteis. Este painel também pode ser de particular importância para a reprodução assistida, que requer uma adequada avaliação do paciente, bem como manuseio de amostras potencialmente infectantes, tendo em vista que o sêmen é um importante vetor viral (HENKEL; OFFOR; FISHER, 2020).

## 5. CONCLUSÕES

Embora cerca de 27 vírus distintos associados à viremia tenham sido relatados no sêmen humano, esse número pode representar apenas a ponta do *iceberg* (PATEL et al., 2020), uma vez que, a compreensão do viroma seminal ainda está em sua infância e uma infinidade de questões precisam ser esclarecidas como, por exemplo, quais vírus permanecem viáveis no sêmen, por quanto tempo e em quais concentrações? As respostas a essas perguntas têm implicações para a saúde reprodutiva, risco de transmissão sexual, infecção embrionária, doença congênita e aborto espontâneo (SALAM; HORBY, 2017).

Para alguns vírus, como o DENV e o SARS-CoV-2, faltam dados mais consistentes sobre a infecção do sêmen, tendo em vista que poucos estudos identificaram esses patógenos em um pequeno número amostral e outros trabalhos não conseguiram detectá-los no ejaculado, apresentando resultados discordantes. Do mesmo modo, a detecção de ácidos nucleicos virais no sêmen não confirma a presença de partículas virais infecciosos. Logo, novos estudos devem se concentrar na avaliação da carga viral e isolamento e/ou identificação de vírions no sêmen.

Além disso, os mecanismos subjacentes às consequências prejudiciais de algumas infecções virais nos valores dos parâmetros espermáticos e nas estatísticas de fertilidade masculina são amplamente desconhecidos, principalmente discriminando o efeito sistêmico de um efeito específico no TGM (TEIXEIRA et al., 2021). Assim, uma melhor compreensão das vias de infecção e das células-alvo do trato reprodutor masculino é fundamental.

Um outro ponto, refere-se à investigação da hipótese do TGM como um vetor para transmissão sexual e como reservatório para a persistência de diversos vírus, uma vez que, pesquisas relevantes podem elucidar os mecanismos de escape viral da vigilância imunológica do TGM e da eliminação viral prolongada no sêmen. Igualmente, análises epidemiológicas e experimentais são essenciais para a verificação da transmissão sexual desses patógenos.

Nessa conjuntura, novos estudos clínicos projetados para um grande número amostral, com controles apropriados e ensaios clínicos randomizados são

necessários para abordar o papel do viroma seminal na fertilidade masculina e a fisiopatologia desses vírus no sistema reprodutivo. Considerando que, desse modo, uma maior compreensão dessas lacunas possa ajudar no desenvolvimento de abordagens preventivas e terapêuticas para infertilidade e transmissão sexual.

Por fim, a inclusão do painel de detecção viral, proposto nesta revisão, na análise do homem infértil pode contribuir para o tratamento direcionado da infertilidade masculina e melhoria da saúde geral do paciente. Visto que, a infertilidade masculina é uma doença multifatorial e grande parte ainda é considerada idiopática.

## 6. REFERÊNCIAS

ABDULMEDZHIDOVA, A. G. et al. Asymptomatic genital herpes infection and infertility in males. **Urologiia**, n. 3, p. 56–59, 2007.

ABLASHI, D et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. **Archives of Virology**, v. 159, n. 5, p. 863–870, 2014.

ABOU-SETTA, A. M. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it? **Human Reproduction**, v. 19, n. 12, p. 2711–2717, 2004.

ACHUA, J. K. et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. **The World Journal of Men's Health**, v. 39, n. 1, p. 65, 2021.

ADELINO, T. É. R. et al. Field and classroom initiatives for portable sequence-based monitoring of dengue virus in Brazil. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021.

ADITI; SHARIFF, M. Nipah virus infection: A review. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.

AGARWAL, A. et al. A unique view on male infertility around the globe. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 13, n. 1, 2015.

AGARWAL, A. et al. Male infertility. **The Lancet**, v. 397, n. 10271, p. 319–333, 2021.

AGUDELO-HERNANDEZ, A. et al. Subclinical herpesvirus shedding among HIV-1-infected men on antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 31, n. 15, p. 2085-2094, 2017.

ALMEIDA, R. D. N. et al. The Cellular Impact of the ZIKA Virus on Male Reproductive Tract Immunology and Physiology. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 1006, 2020.

ALTMÄE, S.; FRANASIAK, J. M.; MÄNDAR, R. The seminal microbiome in health and disease. **Nature Reviews Urology**, v. 16, n. 12, p. 703–721, 2019.

AN, W. et al. Recent progress on chikungunya virus research. **Virologica Sinica**, v. 32, n. 6, p. 441–453, 2017.

ANDERSON, J. A. et al. HIV-1 Populations in Semen Arise through Multiple Mechanisms. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 8, 2010.

ARBUCKLE, J. H. et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 12, p. 5563–5568, 2010.

ARMAH, H. B. et al. Systemic distribution of West Nile virus infection: postmortem immunohistochemical study of six cases. **Brain Pathology**, v. 17, n. 4, p. 354–362, 2007.

ARUNKUMAR, G. et al. Persistence of Nipah Virus RNA in Semen of Survivor. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 2, p. 377–378, 2018.

ARZE, C. A. et al. Global genome analysis reveals a vast and dynamic anellovirus landscape within the human virome. **Cell Host & Microbe**, v. 29, n. 8, 2021.

BAGASRA, O. et al. Localization of human herpesvirus type 8 in human sperms by in situ PCR. **Journal of molecular histology**, v. 36, n. 6-7, p. 401–412, 2005.

BAI, S. et al. Sexually transmitted infections and semen quality from subfertile men with and without leukocytospermia. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 92, 2021.

BAILLET, N. et al. Systemic viral spreading and defective host responses are associated with fatal Lassa fever in macaques. **Communications Biology**, v. 4, n. 1, 2021.

BANDEIRA, A. C. et al. Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine: A new perspective for diagnosis and implications for transmission. **IDCases**, v. 6, p. 100–103, 2016.

BARBOSA, C. M. et al. Yellow Fever Virus DNA in Urine and Semen of Convalescent Patient, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 176–178, 2018.

BARZON, L. et al. Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 8, p. 1173–1180, 2017.

BASELER, L. et al. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. **Annual Review of Pathology**, v. 12, p. 387–418, 2017.

BASKARAN, S. et al. Diagnostic value of routine semen analysis in clinical andrology. **Andrologia**, v. 53, n. 2, 2020.

BEASLEY, D. W.; MCAULEY, A. J.; BENTE, D. A. Yellow fever virus: genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. **Antiviral Research**, v. 115; p. 48–70, 2015.

BEEK, D. V. D.; BROUWER, M. C. 2016, the year of Zika virus. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 2, p. 69–70, 2017.

BEHBOUDI, E. et al. Molecular detection of HHV1-5, AAV and HPV in semen specimens and their impact on male fertility. **Human Fertility**, v. 22, n. 2, p. 133–138, 2018.

BELLOCCHI, M. C.; SVICHER, V.; CECCHERINI-SILBERSTEIN, F. HHV-8 Genetic Diversification and Its Impact on Severe Clinical Presentation of Associated Diseases. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 8, p. 1250–1253, 2020.

BEZOLD, G. et al. Prevalence of human herpesvirus types 1-8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. **Fertility and Sterility**, v. 76, n. 2, p. 416–418, 2001.

BEZOLD, G. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. **Fertility and Sterility**, v. 87, n. 5, p. 1087–1097, 2007.

BISHT, S. et al. Oxidative stress and male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 14, n. 8, p. 470–485, 2017.

BLAISON, F. et al. Maladies immunologiques et hématologiques liées à HHV-8. **La Revue de Médecine Interne**, 2021.

BOERI, L. et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. **Human Reproduction**, v. 34, n. 2, p. 209–217, 2018.

BOIVIN, J. et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. **Human Reproduction**, v. 22, n. 6, p. 1506–1512, 2007.

BORGES, E. et al. Decline in semen quality among infertile men in Brazil during the past 10 years. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 45, n. 4, p. 757-5763, 2015.



BORGHT, M. V.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, v. 62, p. 2–10, 2018.

BOSSI, R. D. L. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in the semen of patients submitted to assisted reproductive technology treatment in a private clinic in Brazil. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 23, n. 3, p. 205–209, 2019.

BRADSHAW, C. S. et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses, and the association with orogenital exposure. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 3, p. 336–345, 2006.

BUJAN, L. et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. **AIDS**, v. 21, n. 14, p. 1909–1914, 2007.

BURKE, C. A. et al. A cohort study of men infected with COVID-19 for presence of SARS-CoV-2 virus in their semen. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 38, n. 4, p. 785–789, 2021.

CALOGERO, A. E. et al. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy. **Andrology**, v. 5, n. 6, p. 1064–1072, 2017.

CAPRA, G. et al. Analysis of persistence of human papillomavirus infection in men evaluated by sampling multiple genital sites. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 19, n. 21, p. 4153–4163, 2015.

CAPRA, G. et al. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.

CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **BMJ**, v. 305, n. 6854, p. 609-613, 1992.

CARPINELLO, O. J. SARS-CoV-2 found in semen. **Global Reproductive Health**, v. 5, n. 3, 2020.

CASERTA, M. T. et al. Human Herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 Infections in Pregnant Women. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 9, p. 1296–1303, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis**, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/epstein-barr/about-mono.html>>. Acesso em: 31 dez. 2021.

CHEN, J. W.; CUI, Y.; ZHANG. Investigate the Impact of Hepatitis B Virus Infection on Sperm DNA Integrity. **Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi**, v. 25, n. 5, p. 345-347, 2011.

CHEN, M. et al. Detection of human herpesviruses (HHVs) in semen of human male infertile patients. **The Journal of Reproduction and Development**, v. 59, n. 5, p. 457–462, 2013.

CHEN, Q. et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a meta-analysis. **Asian Journal of Andrology**, v. 20, n. 5, p. 493, 2018.

CHOY, J. T.; EISENBERG, M. L. Male infertility as a window to health. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 5, p. 810–814, 2018.

COLE, S. Herpes Simplex Virus. **Nursing Clinics of North America**, v. 55, n. 3, p. 337–345, 2020.

COMAR, M. et al. Association between the JC Polyomavirus Infection and Male Infertility. **PLoS ONE**, v. 7, n. 8, 2012.

CONDIJTS, T. et al. Swim-up as a strategy for isolation of spermatozoa without viral incorporation in men with chronic hepatitis B: A pilot study. **Andrologia**, v. 52, n. 10, 2020.

CONNELLY, D. A. et al. Human sperm deoxyribonucleic acid fragmentation by specific types of papillomavirus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 6, p. 1068–1070, 2001.

CORTESE, I.; REICH, D. S.; NATH, A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 17, n. 1, p. 37–51, 2020.

COUTO-LIMA, D. et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.

D'ORTENZIO, E. et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2195–2198, 2016.

DAI, C. et al. Advances in sperm analysis: techniques, discoveries and applications. **Nature Reviews Urology**, v. 18, n. 8, p. 447–467, 2021.

DAN-NWAFOR, C. C. et al. A cluster of nosocomial Lassa fever cases in a tertiary health facility in Nigeria: Description and lessons learned, 2018. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 83, p. 88–94, 2019.

DEEKS, S. G. et al. HIV infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, 2015.

DEJUCQ, N.; JÉGOU BERNARD. Viruses in the Mammalian Male Genital Tract and Their Effects on the Reproductive System. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 65, n. 2, p. 208–231, 2001.

DHAMA, K. et al. Advances in Designing and Developing Vaccines, Drugs, and Therapies to Counter Ebola Virus. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 2018.

DIKICI, I. et al. (2005). Investigation of oxidative stress and some antioxidants in patients with acute and chronic viral hepatitis B and the effect of interferon-alpha treatment. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 12, p. 1141–1144, 2005.

DUARTE-NETO, A. N. et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. **Histopathology**, v. 75, n. 5, p. 638–648, 2019.

DULIOUST, E. Semen alterations in HIV-1 infected men. **Human Reproduction**, v. 17, n. 8, p. 2112–2118, 2002.

DUNNE, E. F. et al. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 194, n. 8, p. 1044–1057, 2006.

DURAZZO, M. et al. Alterations of seminal and hormonal parameters: An extrahepatic manifestation of HCV infection? **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 19, p. 3073–3076, 2006.

EGAWA, N. et al. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863–3890, 2015.

EGGERT-KRUSE, W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection—related to male and/or female infertility factors? **Fertility and Sterility**, v. 91, n. 1, p. 67–82, 2009.

EL-MOKHTAR, M. A. et al. No evidence of HEV genotype 1 infections harming the male reproductive system. **Virology**, v. 554, p. 37–41, 2021.

EPELBOIN, S. et al. Zika virus and reproduction: facts, questions and current management. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 6, p. 629–645, 2017.

ERLES, K. et al. DNA of adeno-associated virus (AAV) in testicular tissue and in abnormal semen samples. **Human Reproduction**, v. 16, n. 11, p. 2333–2337, 2001.

Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). **Infertility and Fertility**, 11 set. 2021. Disponível em: <<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/infertility>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

FELDMANN, H.; SPRECHER, A.; GEISBERT, T. W. Ebola. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1832–1842, 2020.

FISGIN, N. T. et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B. **Clinical Laboratory**, v. 58, n. 3-4, p. 273–280, 2012.

FORESTA, C. et al. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 5, p. 1723–1727, 2010.

FORESTA, C. et al. Mechanism of Human Papillomavirus Binding to Human Spermatozoa and Fertilizing Ability of Infected Spermatozoa. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, 2011.

FRANZÉN, J. et al. Studies of human polyomaviruses, with HPyV7, BKPyV, and JCPyV present in urine of allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients with or without hemorrhagic cystitis. **Transplant Infectious Disease: an official journal of the Transplantation Society**, 18(2), 240–246, 2016.

GACCI, M. et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. **Human Reproduction**, v. 36, n. 6, p. 1520–1529, 2021.

GANTNER, P. et al. HIV-1-RNA in seminal plasma correlates with detection of HIV-1-DNA in semen cells, but not with CMV shedding, among MSM on successful antiretroviral regimens. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 11, p. 3202–3205, 2016.

GAROLLA, A. et al. Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile Couple. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 2021.

GAROLLA, A. et al. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 100, n. 1, p. 20–29, 2013.

GAROLLA, A.; PIZZOL, D.; FORESTA, C. The role of human papillomavirus on sperm function. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, 23(4), 232–237, 2011.

GASKELL, K. M. et al. Persistent Zika Virus Detection in Semen in a Traveler Returning to the United Kingdom from Brazil, 2016. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 137–139, 2017.

GEOFFROY-SIRAUDIN, C. et al. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. **Asian Journal of Andrology**, v. 14, n. 4, p. 584–590, 2012.

GIANELLA, S. et al. Genital Epstein Barr Virus is associated with higher prevalence and persistence of anal human papillomavirus in HIV-infected men on antiretroviral therapy. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 24, 2016.

GIANELLA, S. et al. Impact of seminal cytomegalovirus replication on HIV-1 dynamics between blood and semen. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 11, p. 1703–1709, 2012.

GIANELLA, S. et al. Shedding of HIV and Human Herpesviruses in the Semen of Effectively Treated HIV-1–Infected Men Who Have Sex With Men. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 3, p. 441–447, 2013.

GIMENES, F. et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. **Nature Reviews Urology**, v. 11, n. 12, p. 672–687, 2014.

GIULIANO, A. R. et al. The Optimal Anatomic Sites for Sampling Heterosexual Men for Human Papillomavirus (HPV) Detection: The HPV Detection in Men Study. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, n. 8, p. 1146–1152, 2007.

GLOVER, K.; COOMBS, K. M. ZIKV Infection Induces DNA Damage Response and Alters the Proteome of Gastrointestinal Cells. **Viruses**, v. 12, n. 7, p. 771, 2020.

GODET, A. N. et al. Presence of HHV-6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection?. **Andrologia**, v. 47, n. 5, p. 531–535, 2015.

GONG, M.; HAN, D. Immunologic Environment of the Testis. **Advances in Experimental Medicine and Biology Molecular Mechanisms in Spermatogenesis**, p. 49–67, 2021.

GORCHAKOV, R. et al. Optimizing PCR Detection of West Nile Virus from Body Fluid Specimens to Delineate Natural History in an Infected Human Cohort. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1934, 2019.

GOULART, A. C. X. et al. HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility. **JBRA Assisted Reproduction**, 2020.

GOVERO, J. et al. Zika virus infection damages the testes in mice. **Nature**, v. 540, n. 7633, p. 438–442, 2016.

GREGOR, K. M. et al. Rift Valley fever virus detection in susceptible hosts with special emphasis in insects. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

GRIFFITHS, P.; BARANIAK, I.; REEVES, M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. **The Journal of Pathology**, v. 235, n. 2, p. 288–297, 2014.

GRIFFITHS, P.; REEVES, M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 12, p. 759–773, 2021.

GROVES M. J. Genital Herpes: A Review. **American Family Physician**, v. 93, n. 11, p. 928–934, 2016.

GUAZZONE, V. A. et al. Cytokines and chemokines in testicular inflammation: A brief review. **Microscopy Research and Technique**, v. 72, n. 8, p. 620–628, 2009.

GUO, J. et al. An Update on the Relationship of SARS-CoV-2 and Male Reproduction. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.

GUZICK, D. S. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1388–1393, 2001.



HABIBI, M. et al. Study of cytomegalovirus infection in idiopathic infertility men referred to Shariati hospital, Tehran, Iran. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v. 12, n. 2, p. 151–154, 2014.

Haidl, G.; Allam, J. P.; Schuppe, H. C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. **Andrologia**, v. 40, n. 2, p. 92–96, 2008.

HALABI, J. et al. Zika Virus Causes Acute and Chronic Prostatitis in Mice and Macaques. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 221, n. 9, p. 1506–1517, 2019.

HALL, C. B. et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. **Pediatrics**, v. 122, n. 3, p. 513–520, 2008.

HAN, D.; LIU, Z.; YAN, K. **Immunology of the Testis and Privileged Sites**. Encyclopedia of Immunobiology, v. 5, p. 46–53, 2016.

HAN, L. et al. High prevalence of adeno-associated virus (AAV) type 2 rep DNA in cervical materials: AAV may be sexually transmitted. **Virus Genes**, v. 12, n. 1, p. 47–52, 1996.

HANECHÉ, F. et al. Rift Valley fever in kidney transplant recipient returning from Mali with viral RNA detected in semen up to four months from symptom onset, France, autumn 2015. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 18, 2016.

HENKEL, R. Long-term consequences of sexually transmitted infections on men's sexual function: A systematic review. **Arab Journal of Urology**, v. 19, n. 3, p. 411–418, 2021.

HENKEL, R.; OFFOR, U.; FISHER, D. The role of infections and leukocytes in male infertility. **Andrologia**, v. 53, n. 1, 2020.

HENNING, J. D. et al. Human herpesvirus 8 infection contributes to a T helper 2 immune response in men from Tobago with prostate cancer. **International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association**, v. 24, n. 1, p. 64–68, 2017.

HENNING, J. D. et al. Elevated Serum PSA is Associated With Human Herpesvirus 8 Infection and Increased Circulating Cytokine Levels in Men From Tobago. **The Prostate**, v. 77, n. 6, p. 617–624, 2017.

HOFNY, E. R., et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 8, p. 2557–2559, 2011.

HOLTMANN, N. et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. **Fertility and Sterility**, v. 114, n. 2, p. 233–238, 2020.

HORVATITS, T. et al. Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men. **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 1, p. 55–63, 2021.

HOUZET, L.; MATUSALI, G.; DEJUCQ-RAINSFORD, N. Origins of HIV-infected Leukocytes and Virions in Semen. **Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. suppl 3, 2014.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2020.

HU, C. et al. Detection and analysis of variants of JC polyomavirus in urine samples from HIV-1-infected patients in China's Zhejiang Province. **The Journal of International Medical Research**, 46(3), 1024–1032, 2018.

HUANG, C. et al. Decline in semen quality among 30,636 young Chinese men from 2001 to 2015. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 1, 2017.

HUANG, F. et al. High prevalence of hepatitis E virus in semen of infertile male and causes testis damage. **Gut**, v. 67, n. 6, p. 1199–1201, 2018.

HUANG, J. et al. Hepatitis B Virus S Protein Enhances Sperm Apoptosis and Reduces Sperm Fertilizing Capacity In Vitro. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

HUANG, J. M. et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. **World Journal of Gastroenterology**, v. 9, n. 4, p. 736–740, 2003.

HUITS, R. et al. Zika virus in semen: a prospective cohort study of symptomatic travellers returning to Belgium. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 12, p. 802–809, 2017.

HWANG, K.; WALTERS, R. C.; LIPSHULTZ, L. I. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 8, n. 2, p. 86–94, 2011.

IANNACONE, M.; GUIDOTTI, L. G. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, p. 19–32 2021.

IKEMORI, R. et al. Two Different Strains of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus (SFTSV) in North and South Osaka by Phylogenetic Analysis of Evolutionary Lineage: Evidence for Independent SFTSV Transmission. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 177, 2021.

INAMI, T. et al. High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 6, p. 2407–2408, 2000.

INHORN, M. C.; PATRIZIO, P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. **Human Reproduction Update**, v. 21, n. 4, p. 411–426, 2015.

INOUE, T.; TANAKA, Y. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection – an update. **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 419–436, 2016.

ISAGULIANTS, M. et al. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. **Infectious Agents and Cancer**, v. 16, n. 1, 2021.

JAHROMI, B. N. et al. Prevalence of Cytomegalovirus in Semen of Male Partners of Infertile Couples and the Virus Impact on Sperm Parameters. **Journal of Reproduction & Infertility**, v. 21, n. 2, p. 124–129, 2020.

JERŠOVIENĖ, V. et al. Human Papillomavirus and Infertility. **Medicina**, v. 55, n. 7, p. 377, 2019.

JOGUET, G. et al. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1200–1208, 2017.

JOHN, A. L. S.; ABRAHAM, S. N.; GUBLER, D. J. Barriers to preclinical investigations of anti-dengue immunity and dengue pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 6, p. 420–426, 2013.

KACZOROWSKA, J.; VAN DER HOEK, L. Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 44, n. 3, p. 305–313, 2020.

KADIHASANOGLU, M. et al. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 18, n. 2, p. 256–264, 2021.

KALICHMAN, S. C.; BERTO, G. D.; EATON, L. Human Immunodeficiency Virus Viral Load in Blood Plasma and Semen: Review and Implications of Empirical Findings. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 35, n. 1, p. 55–60, 2008.

KANG, X. et al. Effects of Hepatitis B Virus S Protein Exposure on Sperm Membrane Integrity and Functions. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, 2012.

KAPRANOS, N. et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. **Fertility and Sterility**, v. 79, p. 1566–1570, 2003.

KARAMOLAH, S. et al. Impact of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on sperm parameters of infertile men. **International Journal of Reproductive Biomedicine**, v.17, n. 8, p. 551–556, 2019.

KARIUKI, S. M. et al. Detectable HIV-1 in semen in individuals with very low blood viral loads. **Virology Journal**, v. 17, n. 1, 2020.

KASPERSEN, M. D. et al. Human herpesvirus-6A/B binds to spermatozoa acrosome and is the most prevalent herpesvirus in semen from sperm donors. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, 2012.

KATZ, D. J. et al. Male infertility - The other side of the equation. **Australian Family Physician**, v. 46, n. 9, p. 641–646, 2017.

KELLEY, R. E.; BERGER, J. R.; KELLEY, B. P. West Nile Virus Meningo-Encephalitis: Possible Sexual Transmission. **The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society**, v. 168, n. 1, p. 21–22, 2016.

KIM, S. J. et al. Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, v. 44, n.4, p. 207-213, 2017.

KING, O; AL KHALILI, Y. **Herpes Virus Type 6**. StatPearls, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/>>. Acesso em: 31 dez. 2021.

KLIMOVA, R. R. et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in male ejaculate: herpes simplex virus is more frequently encountered in idiopathic infertility and correlates with the reduction in sperm parameters. **Voprosy virusologii**, v. 55, n. 1, p. 27–31, 2010.

KOEDOODER, R. et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 3, p. 298–325, 2018.

KOGA, S. et al. Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus RNA in Semen, Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 11, p. 2127–2128, 2019.

KRAUSZ, C. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 2, p. 271–285, 2011.

KRAUSZ, C.; RIERA-ESCAMILLA, A. Genetics of male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 6, p. 369-384, 2018.

KUENZLI, A. B. et al. Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Due to Imported Andes Hantavirus Infection in Switzerland: A Multidisciplinary Challenge, Two Cases and a Literature Review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 11, p. 1788–1795, 2018.

KURSCHEIDT, F. A. et al. Effects of Herpes Simplex Virus Infections on Seminal Parameters in Male Partners of Infertile Couples. **Urology**, v. 113, p. 52–58, 2018.

KURSCHEIDT, F. A. et al. Persistence and clinical relevance of Zika virus in the male genital tract. **Nature Reviews Urology**, v. 16, n. 4, p. 211–230, 2019.

KUYL, A. C. V. D.; BERKHOUT, B. Viruses in the reproductive tract: On their way to the germ line? **Virus Research**, v. 286, p. 198101, 2020.

KWAK, J. E. et al. Development of a SFTSV DNA vaccine that confers complete protection against lethal infection in ferrets. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 2019.

KYATHANAHALLI, C.; SNEDDEN, M.; HIRSCH, E. Human Anelloviruses: Prevalence and Clinical Significance During Pregnancy. **Frontiers in Virology**, v. 1, 2021.

LALLE, E. et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from Thailand to Italy, January 2018. **Eurosurveillance**, v. 23, n. 18, 2018.

LAMBERT-NICLOT, S. et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey. **AIDS**, v. 26, n. 8, p. 971–975, 2012.

LAPRISE, C. et al. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, v. 29, n. 4, p. 640–651, 2013.

LEE, S. Y. et al. Complete Genome Sequences of Two Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Strains Isolated from a Human and a Dog in the Republic Of Korea. **Microbiology Resource Announcements**, v. 8, n. 31, 2019.

LEE, V. C. et al. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 21, n. 5, p. 712–717, 2010.

LEEUWEN, E. V. et al. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. **AIDS**, v. 22, n. 5, p. 637–642, 2008.

LI, D. et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 5, 2020.

LI, D. et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 5, 2020.

LI, Y. et al. Semen virome of men with HIV on or off antiretroviral treatment. **AIDS**, v. 34, n. 6, p. 827–832, 2020.

LIANG, G.; BUSHMAN, F. D. The human virome: assembly, composition and host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 8, p. 514–527, 2021.

LISCO, A. et al. Semen of HIV-1–Infected Individuals: Local Shedding of Herpesviruses and Reprogrammed Cytokine Network. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 1, p. 97–105, 2011.

LIU, W. et al. Viral threat to male fertility. **Andrologia**, v. 50, n. 11, 2018.

LJUNGMAN, P. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 42, n. 4, p. 227–240, 2008.

LORUSSO, F. et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. **Andrologia**, v. 42, n. 2, p. 121–126, 2010.



LU, Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. **Database: the journal of biological databases and curation**, v. 2011, 2011.

MA, L. et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 456–462, 2020.

MACHADO, B. et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in Semen—Cohort Study in the United States COVID-19 Positive Patients. **Infectious Disease Reports**, v. 13, n. 1, p. 96–101, 2021.

MAMIMANDJIAMI, A. I. et al. Epidemiology and Genetic Variability of HHV-8/KSHV among Rural Populations and Kaposi's Sarcoma Patients in Gabon, Central Africa. Review of the Geographical Distribution of HHV-8 K1 Genotypes in Africa. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 175, 2021.

MARCHI, S. et al. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 58, n. 1, p. E27–E33, 2017.

MARTINES, R. B. et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. **The Journal of pathology**, v. 235, n. 2, p. 153-174, 2015.

MARTÍNEZ, N. M. et al. TT virus DNA in serum, peripheral blood mononuclear cells and semen of patients infected by HIV. **AIDS**, v. 14, n. 10, p. 1464–1466, 2000.

MASCARENHAS, M. N. et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 12, 2012.

MATUSALI, G. et al. Zika virus infects human testicular tissue and germ cells. **Journal of Clinical Investigation**, v. 128, n. 10, p. 4697–4710, 2018.

MAURICE, A. D. S. et al. Care of Ebola Survivors and Factors Associated With Clinical Sequelae—Monrovia, Liberia. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 10, 2018.

MCELROY, A. K. et al. A Case of Human Lassa Virus Infection with Robust Acute T-Cell Activation and Long-Term Virus-Specific T-Cell Responses. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. 12, p. 1862–1872, 2017.

MCLAREN, P. J.; FELLAY, J. HIV-1 and human genetic variation. **Nature Reviews Genetics**, v. 22, n. 10, p. 645–657, 2021.

MEAD, P. S. et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 15, p. 1377–1385, 2018.

MEHRLE, S.; ROHDE, V.; SCHLEHOFER, J. R. Evidence of chromosomal integration of AAV DNA in human testis tissue. **Virus Genes**, v. 28, n. 1, p. 61–69, 2004.

MILARDI, D. et al. Proteomics of human seminal plasma: Identification of biomarker candidates for fertility and infertility and the evolution of technology. **Molecular Reproduction and Development**, v. 80, n. 5, p. 350–357, 2013.

MISHRA, P. et al. Decline in seminal quality in Indian men over the last 37 years. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 1, 2018.

MLERA, L.; BLOOM, M. E. Differential Zika Virus Infection of Testicular Cell Lines. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 42, 2019.

MOGHIMI, M. et al. Significant Correlation between High-Risk HPV DNA in Semen and Impairment of Sperm Quality in Infertile Men. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 12, n. 4, p. 306–309, 2019.

MONAVARI, S. H. et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. **Journal of Biomedical Research**, v. 27, n. 1, p. 56–61, 2013.

MONINI, P. et al. Latent BK virus infection and Kaposi's sarcoma pathogenesis. **International Journal of Cancer**, v. 66, n. 6, p. 717–722, 1996.

MORENO-SEPULVEDA, J.; RAJMIL, O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. **Andrology**, v. 9, n. 2, p. 478–502, 2020.

MORETTI, E. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. **Andrologia**, v. 40, n. 5, p. 286–291, 2008.

MORETTI, E. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. **Andrologia**, v. 40, n. 5, p. 286–291, 2008.

MORRIS, S. R. et al. Longitudinal Viral Dynamics in Semen During Early HIV Infection. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 64, n. 4, p. 428-434, 2017.

MUSCIANISI, F. et al. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.

NACHEVA, E. P. et al. Human herpesvirus 6 integrates within telomeric regions as evidenced by five different chromosomal sites. **Journal of Medical Virology**, v. 80, n. 11, p. 1952–1958, 2008.

National Library of Medicine (NLM). **MEDLINE, PubMed, and PMC (PubMed Central): How are they different?** 2021. Disponível em: <<https://www.nlm.nih.gov/bsd/difference.html>>. Acesso em: 12 jan. 2021.

NAUMENKO, V. A. et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. **Herpesviridae**, v. 2, n. 1, p. 7, 2011.

NAUMENKO, V. et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. **Andrology**, v. 2, n. 5, p. 687–694, 2014.

NEOFYTOU, E. et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. **Fertility and Sterility**, v. 91, n. 6, p. 2487–2494, 2009.

NICASTRI, E. et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 32, 2016.

NICOPOULLOS, J. D et al. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. **Human reproduction**, v. 19, n. 10, p. 2289–2297, 2004.

NIMGAONKAR, I. et al. Hepatitis E virus: advances and challenges. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 2, p. 96–110, 2017.

NOSRATI, R. et al. Microfluidics for sperm analysis and selection. **Nature Review Urology**, v. 14, n. 12, p. 707-730, 2017.

OCHSENDORF, F. R. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. **Andrologia**, v. 40, n. 2, p. 72-5, 2008.

OGATA, M.; FUKUDA, T.; TESHIMA, T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, n. 8, p. 1030–1036, 2015.

OGER, P. et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 23, n. 2, p. 207–212, 2011.

OKWELOGU, S. I. et al. Microbiome Compositions From Infertile Couples Seeking In Vitro Fertilization, Using 16S rRNA Gene Sequencing Methods: Any Correlation to Clinical Outcomes? **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 2021.

Ouwendijk, W. J. D. et al. Varicella-zoster virus VLT-ORF63 fusion transcript induces broad viral gene expression during reactivation from neuronal latency. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

PAGLIUCA, C. et al. Microbiological Evaluation and Sperm DNA Fragmentation in Semen Samples of Patients Undergoing Fertility Investigation. **Genes**, v. 12, n. 5, p. 654, 2021.

PAOLI, D. et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 12, p. 1819–1822, 2020.

PATEL, S. K. et al. Is Sexual Route a Matter of Concern for the SARS-CoV-2/COVID-19? **Archives of Medical Research**, v. 51, n. 7, p. 745–746, 2020.

PAYNE, K. et al. Twenty-First Century Viral Pandemics: A Literature Review of Sexual Transmission and Fertility Implications in Men. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, n. 4, p. 518–530, 2020.

PAZ-BAILEY, G. et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 13, p. 1234–1243, 2018.

PELLETT, P. E. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. **Reviews in Medical Virology**, v. 22, n. 3, p. 144–155, 2011.

PÉREZ, C. V. et al. Dual role of immune cells in the testis. **Spermatogenesis**, v. 3, n. 1, 2013.

PERINO, A. et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 5, p. 1845–1848, 2011.

PIERSON, T. C.; DIAMOND, M. S. The emergence of Zika virus and its new clinical syndromes. **Nature**, v. 560, n. 7720, p. 573–581, 2018.

PILATZ, A. et al. Infektionen und Infertilität. **Der Urologe**, v. 55, n. 7, p. 883–889, 2016.

PILLAI, V. S.; KRISHNA, G.; VEETTIL, M. V. Nipah Virus: Past Outbreaks and Future Containment. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 465, 2020.

PINTO, C. S. et al. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

PIROOZMAND, A. et al. Distribution of Human Papillomavirus and Antisperm Antibody in Semen and Its Association with Semen Parameters Among Infertile Men. **Journal of Reproduction & Infertility**, v. 21, n. 3, p. 183–188, 2020.

PISCHKE, S. et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 5, p. 1082–1095, 2017.

PIZARRO, E. et al. Immunocytochemical and Ultrastructural Evidence Supporting That Andes Hantavirus (ANDV) Is Transmitted Person-to-Person Through the Respiratory and/or Salivary Pathways. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2020.

POLEN, K. D. et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Men with Possible Zika Virus Exposure — United States, August 2018. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, n. 31, 2018.

POLITCH, J. A. et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. **AIDS**, v. 26, n. 12, p. 1535–1543, 2012.

PRESCOTT, J. B. et al. Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 3, p. 195–207, 2017.

PRISKORN, L. et al. RUBIC (ReproUnion Biobank and Infertility Cohort): A binational clinical foundation to study risk factors, life course, and treatment of infertility and infertility-related morbidity. **Andrology**, v. 9, n. 6, p. 1828–1842, 2021.

PUDNEY, J.; ANDERSON, D. Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome. **The American Journal of Pathology**, v. 139, n. 1, p. 149–160, 1991.

PURPURA, L. J.; CHOI, M. J.; ROLLIN, P. E. Zika virus in semen: lessons from Ebola. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 10, p. 1107–1108, 2016.

QIAN, L.; LI, Q.; LI, H. Effect of hepatitis B virus infection on sperm quality and oxidative stress state of the semen of infertile males. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 76, n. 3, p. 183–185, 2016.

RAABE, V. N. et al. Favipiravir and Ribavirin Treatment of Epidemiologically Linked Cases of Lassa Fever. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 65, n. 5, p. 855–859.

RINTALA, M. A. M. et al. Human Papillomavirus DNA Is Found in the Vas Deferens. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 185, n. 11, p. 1664–1667, 2002.

ROBINSON, C. L. et al. Male germ cells support long-term propagation of Zika virus. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, 2018.

RODEN, R. B. S.; STERN, P. L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 18, n. 4, p. 240–254, 2018.

ROHDE, V. et al. Detection of adeno-associated virus in human semen: does viral infection play a role in the pathogenesis of male infertility? **Fertility and Sterility**, v. 72, p. 814–816, 1999.

ROTONDO, J. C. et al. Tracing Males From Different Continents by Genotyping JC Polyomavirus in DNA From Semen Samples. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 5, p. 982–985, 2016.



RUAN, Y. et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. **Andrology**, v. 9, n. 1, p. 99–106, 2020.

SAFARINEJAD, M. R.; KOLAH, A. A.; IRAVANI, S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. **BJU International**, v. 105, n. 1, p. 79–86, 2010.

SALAM, A. P.; HORBY, P. W. The Breadth of Viruses in Human Semen. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 11, p. 1922–1924, 2017.

SALONIA, A. et al. Are Infertile Men Less Healthy than Fertile Men? Results of a Prospective Case-Control Survey. **European Urology**, v. 56, n. 6, p. 1025–1032, 2009.

SANTIAGO-RODRIGUEZ, T. M.; HOLLISTER, E. B. Human Virome and Disease: High-Throughput Sequencing for Virus Discovery, Identification of Phage-Bacteria Dysbiosis and Development of Therapeutic Approaches with Emphasis on the Human Gut. **Viruses**, v. 11, n. 7, p. 656, 2019.

SARWARI, N. M.; KHOURY, J. D.; HERNANDEZ, C. M. R. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. **BMC Hematology**, v. 16, n. 1, 2016.

SAYLAM, B. et al. The presence of SARS-CoV-2 virus in semen samples of patients with COVID-19 pneumonia. **Andrologia**, v. 53, n. 8, 2021.

SCHIFFMAN, M. et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. 1, 2016.

SCHINDELL, B. G.; WEBB, A. L.; KINDRACHUK, J. Persistence and sexual transmission of filoviruses. **Viruses**, v. 10, n. 12, p. 683, 2018.

SCHNEIDER, C. L.; HUDSON, A. W. The human herpesvirus-7 (HHV-7) U21 immunoevasin subverts NK-mediated cytotoxicity through modulation of MICA and MICB. **Plos Pathogens**, v. 7, n. 11, 2011.

SCHROEDER, M. et al. The Majority of Male Patients With COVID-19 Present Low Testosterone Levels on Admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: A Retrospective Cohort Study. **MedRxiv**, v. 10, n. 1, p. 1807–18, 2020.

SCHUPPE, H. C. et al. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility?. **Andrologia**, v. 40, n. 2, p. 84–91, 2008.

SCHUPPE, H. C. et al. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 114, p. 19, v. 339–346, 2017.

SEMPRINI, A. E. et al. Safe conception for HIV-discordant couples: insemination with processed semen from the HIV-infected partner. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 208, n. 5, 2013.

SENGUPTA, P.; LEISEGANG, K.; AGARWAL, A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. **Arab Journal of Urology**, v. 19, n. 3, p. 423–436, 2021.

SHEVCHUK, M. M. et al. Changing testicular histology in AIDS: its implication for sexual transmission of HIV. **Urology**, v. 53, n. 1, p. 203–208, 1999.

SITU, J. et al. Hepatitis E viral infection causes testicular damage in mice. **Virology**, v. 541, p. 150–159, 2020.

SKAKKEBAEK, N. E. et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 1, p. 55–97, 2016.

SMITH, R. D. et al. West Nile virus encephalitis with myositis and orchitis. **Human Pathology**, v. 35, n. 2, p. 254–258, 2004.

SNELLER, M. C. et al. PREVAIL III STUDY GROUP. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 10, p. 924-934, 2019.

SONG, C. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. **Biology of Reproduction**, v. 103, n. 1, p. 4–6, 2020.

SOUHO, T.; BENLEMLIH, M.; BENNANI, B. Human Papillomavirus Infection and Fertility Alteration: A Systematic Review. **PloS ONE**, v. 10, n. 5, 2015.

STASSEN, L. et al. Zika Virus in the Male Reproductive Tract. **Viruses**, v. 10, n. 4, p. 198, 2018.

SU, F. H. et al. Hepatitis B virus infection and the risk of male infertility: a population-based analysis. **Fertility and Sterility**, v. 102, n. 6, p. 1677–1684, 2014.

SUNDER, M.; LESLIE, S.W. **Semen Analysis**. StatPearls, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564369/>>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SUTHAR, M. S.; DIAMOND, M. S.; JR, M. G. West Nile virus infection and immunity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 2, p. 115–128, 2013.

TANGAL, S. et al. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous assisted reproductive technology failures. **Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology**, v. 45, n. 1, p. 12–16, 2019.

TAVAKOLIAN, S. et al. The evaluation of Human papilloma virus and human herpes viruses (EBV, CMV, VZV HSV-1 and HSV-2) in semen samples. **Andrologia**, v. 53, n. 6, 2021.

TEIXEIRA, T. A. et al. Viral infections and implications for male reproductive health. **Asian Journal of Andrology**, v. 23, n. 4, p. 335–347, 2021.

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

THIELEBEIN, A. et al. Virus persistence after recovery from acute Lassa fever in Nigeria: a 2-year interim analysis of a prospective longitudinal cohort study. **The Lancet Microbe**, v. 3, n. 1, 2022.

TIWANA, M. S.; LESLIE, S. W. **Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle**. StatPearls, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470201/>>. Acesso em: 14 jan. 2022.

TOBIASCH, E. et al. Detection of adeno-associated virus DNA in human genital tissue and in material from spontaneous abortion. **Journal of Medical Virology**, v. 44, n. 2, p. 215–222, 1994.

TORTOREC, L. A. et al. From Ancient to Emerging Infections: The Odyssey of Viruses in the Male Genital Tract. **Physiological Reviews**, v.100, n.3, p. 1349-1414, 2020.

TURNER, K. A. et al. Male Infertility is a Women's Health Issue-Research and Clinical Evaluation of Male Infertility Is Needed. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 990, 2020.

TUOMINEN, H. et al. HPV infection and bacterial microbiota in the semen from healthy men. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.

URBANO, P. R. et al. Occurrence, genotypic characterization, and patterns of shedding of human polyomavirus JCPyV and BKPyV in urine samples of healthy individuals in São Paulo, Brazil. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 1, p. 153–158, 2016.

UYEKI, T. M. et al. Ebola Virus Persistence in Semen of Male Survivors. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 12, p. 1552–1555, 2016.

VANEGAS, H. et al. Zika RNA and Flavivirus-Like Antigens in the Sperm Cells of Symptomatic and Asymptomatic Subjects. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 152, 2021.

VARSANI, A. et al. Taxonomic update for mammalian anelloviruses (family Anelloviridae). **Archives of Virology**, v. 166, n. 10, p. 2943–2953, 2021.

VENDITTI, C. P. Safety questions for AAV gene therapy. **Nature Biotechnology**, v. 39, n. 1, p. 24–26, 2020.

VENTIMIGLIA, E. et al. Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey. **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 1, p. 48–55, 2015.

VERZE, P.; CAI, T.; LORENZETTI, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. **Nature Reviews Urology**, v. 13, n. 7, p. 379–386, 2016.

VICARI, E. et al. Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele. **Minerva Medica**, v. 97, n. 1, p. 65–77, 2006.

VIGNERA, S. L. et al. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). **International Journal of Andrology**, v. 34, n. 5pt2, 2011.

VIGNERA, S. L. et al. Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 1, 2012.

VILLERO-WOLF, Y. et al. Genomic epidemiology of Chikungunya virus in Colombia reveals genetic variability of strains and multiple geographic introductions in outbreak, 2014. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

VIRGIN, H. W.; WHERRY, E. J.; AHMED, R. Redefining chronic viral infection. **Cell**, v. 138, n. 1, p. 30–50, 2009.

VOLLSET, S. E. et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 396, n. 10258, p. 1285–1306, 2020.

WADOUM, R. E. G. et al. Mobile health clinic for the medical management of clinical sequelae experienced by survivors of the 2013–2016 Ebola virus disease outbreak in Sierra Leone, West Africa. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 2193–2200, 2017.

WALD, A. et al. Detection of Herpes Simplex Virus DNA in Semen of Men With Genital HSV-2 Infection. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 26, n. 1, p. 1–3, 1999.

WALD, A. et al. Reactivation of Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection in Asymptomatic Seropositive Persons. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 12, p. 844–850, 2000.

WALZ, C. M. et al. Detection of infectious adeno-associated virus particles in human cervical biopsies. **Virology**, v. 247, n. 1, p. 97–105, 1998.

WADOUM, R. E. G. et al. Mobile health clinic for the medical management of clinical sequelae experienced by survivors of the 2013–2016 Ebola virus disease outbreak in Sierra Leone, West Africa. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, n. 11, p. 2193–2200, 2017.

WANG, K. et al. Oxidative stress in patients with chronic hepatitis B. **Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi**, v. 18, n. 2, p. 172–174, 2004.

WANG, X. et al. Alterations in mitochondria membrane potential and oxidative stress in infertile men: a prospective observational study. **Fertility and sterility**, v. 80, p. 844–850, 2003.

WANG, Z. et al. Effect of Hepatitis B Virus Infection on Sperm Quality and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques in Infertile Males. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 2021.

WATERS, L.; GILLING-SMITH, C.; BOAG, F. HIV infection and subfertility. **International Journal of STD & AIDS**, v. 18, n. 1, p. 1–6, 2007.

WEINBERG, M. et al. Evaluation of human papilloma virus in semen as a risk factor for low sperm quality and poor in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 113, n. 5, 2020.

WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 7, p. 518–528, 2007.

WONG, N.; LEVY, M.; STEPHENSON, I. Hypogonadism in the HIV-Infected Man. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 104–116, 2017.

World Health Organization (WHO). **Clinical care for survivors of Ebola virus disease: interim guidance**, 2016. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204235>>. Acesso em: 29 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **Hepatitis C**, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 07 jan. 2022.

World Health Organization (WHO). **International Classification of Diseases**, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>>. Acesso em: 27 jan. 2022.

World Health Organization (WHO). **Herpes Simplex Virus**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>>. Acesso em: 30 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **Infertility**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

World Health Organization (WHO). **WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen**, 6th ed, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>>. Acesso em: 27 dez. 2021.

WU, K. H. et al. Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. **Zhonghua Nan Ke Xue**, v. 13, n. 12, p. 1075-1079, 2010.

YANG, M. et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. **European Urology Focus**, v. 6, n. 5, p. 1124–1129, 2020.



YANG, Y. et al. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. **Asian Journal of Andrology**, v. 15, n. 4, p. 529–532, 2013.

ZAFER, M. et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 105, n. 3, 2016.

ZAMBRANO, A. et al. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. **The Prostate**, v. 53, n. 4, p. 263–276, 2002.

ZÁRATE, S. et al. Human Virome. **Archives of Medical Research**, v. 48, n. 8, p. 701–716, 2017.

ZHAO, S. et al. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 11, n. 5, p. 428–437, 2014.

ZHOU, X. P. et al. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. **Asian Journal of Andrology**, v.13, n. 3, p. 465–469, 2011.

ZHOU, X.-P. et al. Comparison of semen quality and outcome of assisted reproductive techniques in Chinese men with and without hepatitis B. **Asian Journal of Andrology**, v. 13, n. 3, p. 465–469, 2011.

ZUHAIR, M. et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 29, n. 3, 2019.

ZÚÑIGA, M. Á. L. et al. Genetic diversity of HIV in seminal plasma remains higher than in blood after short-term antiretroviral therapy. **Sexually Transmitted Infections**, v. 96, n. 5, p. 337–341, 2020.

## 7. ANEXOS

**Anexo 1:** Todos os resultados da busca na literatura biomédica no banco de dados do PubMed.

**Anexo 2:** Resultado da seleção dos estudos publicados nos últimos 5 anos.

**Anexo 3:** Lista de estudos incluídos nesta revisão.