

COVID 19 e a Saúde Sexual Masculina

Dr. Augusto Barbosa dos Reis



A Comunidade urológica tem se preocupado com as repercussões da pandemia da COVID-19, causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus² (SARS-CoV-2), representa um desafio sem precedentes para os cuidados de saúde¹.

Já percebemos mudanças no cenário dos atendimentos urológicos com um grande número de cirurgias adiadas, a perda do controle ambulatorial de pacientes com queixas do trato geniturinário, principalmente as oncológicas, mas não menos importante, é a avaliação da saúde sexual masculina dos nossos pacientes.¹

Desde o primeiro relato de surto da SARS-CoV-2 em Wuhan em 2019 e a declaração do estado de pandemia pela Organização de Saúde (OMS) temos testemunhado um crescimento exponencial dos novos casos de COVID-19², não só no território brasileiro, mas em uma escala global. No Brasil, em fevereiro de 2021, atingimos a taxa cumulativa de dez milhões de casos de COVID-19 com 245.9777 mortes, no mundo chegamos a 111 milhões casos de COVID-19 com o número de 2.461.436 mortes.

A SARS-CoV-2 corresponde a uma nova forma de coronavírus estruturalmente e patologicamente relacionado ao original SARS-CoV-2, descrito em 2002. Como seu parente mais antigo, a nova cepa deste vírus pode ser internalizada nas células hospedeiras, pela sua interação com a enzima de membrana celular conhecida como com o receptor de

conversão de angiotensina² (ACE2) em interação como o receptor de transmembrana celular (TMPRSS2). Este novo vírus é constituído por uma de fita simples de ácido ribonucleico (RNA) com sentido positivo. Este vírus demonstrou ser capaz de infectar múltiplos sistemas de órgãos em seu hospedeiro e esta capacidade de infecção está relacionada a densidade dos receptores ACE2 em cada tecido, esta densidade de receptores também se correlaciona com o risco de gravidade da patologia específica do órgão.²

Nos pulmões mais de 80% das células que expressam ACE2 são pneumócitos do tipo II, tornando o trato respiratório inferior o alvo mais vulnerável. Durante a síndrome respiratória aguda grave o coronavírus² infecta estas células e inicia processos de replicação viral que induz a produção de citocinas pró-inflamatórias que recrutam componentes do sistema imunológico inato. As apresentações clínicas do COVID-19 nos diversos estudos retrospectivos de caso publicados até então, têm demonstrado uma evolução heterogênea, variando de casos assintomáticos, casos moderados com desconforto respiratório chegando à falência multissistêmica de órgãos e a morte.³

Uma teoria para explicar esta resposta variável é que a resposta inflamatória se torna descontrolada, resultando em uma tempestade de citocinas que pode danificar o tecido do hospedeiro. A patologia da doença COVID-19 é caracterizada por dano alveolar difuso com membranas hialinas ricas em fibrina podendo evoluir para um estado de cicatrização irregular das lesões alveolares pela presença excessiva de citocinas, que muitas vezes leva a formação de cicatrizes espessas. Este processo pode resultar na síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA), durante a qual os pacientes frequentemente requerem o auxílio de ventiladores mecânicos, uma vez que este dano pulmonar resulta em doença pulmonar restritiva pela presença de fibrose e pneumonia.⁴

O SARS-CoV-2 também pode ser encontrado em células endoteliais do sistema vascular, cardiomiócitos, pericitos e fibroblastos do coração, tais achados fornecem uma base fisiopatológica que nos auxilia no entendimento dos eventos relacionados a lesão miocárdica aguda, e ao comprometimento da microvasculatura dos tecidos infectado pelo COVID-19, danos a pericitos e leitos vasculares podem desencadear

cascatas de coagulação anormal, trombose e isquemia resultando em um processo que envolve os fatores da cascata de coagulação, desencadeando a formação de microtrombos na microvasculatura e evoluindo para a coagulação intravascular disseminada (CID).^{4,5}

Os receptores ACE2 também são encontrados em tecidos extra pulmonares como as células epiteliais do trato gastrointestinal, fígado, rim, pâncreas e epitélio olfatório.⁶

Nosso grupo também já relatou a importância do sistema renina angiotensina nos tecidos do testículo e do pênis por técnicas de imuno-histoquímica, trabalhos estes confirmados com outras técnicas de marcação molecular como o sequenciamento de expressão de RNA.^{7,8}

Meta-análise e estudos retrospectivos publicados avaliando a incidência do COVID-19 entre os gêneros masculinos e femininos não tem demonstrado diferença importante quanto a incidência, entretanto, ao avaliar a severidade e a taxa de mortalidade a maioria destes estudos demonstra uma prevalência de mortes e evoluções desfavoráveis no gênero masculino^{9,10}, entre as causas relacionadas como fatores de risco potencial para explicar esta diferença, podemos citar a associação com um número elevado de comorbidades nesses homens, entre elas destacaram-se as doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares (tabagismo) e a Diabetes.¹¹

Alguns estudos tem proposto que as diferenças dos hormônios sexuais encontradas nos diferentes gêneros sexuais explicariam algumas respostas inflamatórias descritas em relatos clínicos, como a alteração na modulação do sistema imunológico mediada pela testosterona e o estradiol, aumento do risco do evento da tempestade de citocinas no sexo masculino, aumento do processo de transdução das tiras de RNA virais moduladas por androgênios, nas células hospedeiras infectadas e a maior expressão da enzima ECA2 encontrada no sexo masculino, a ECA2 nos homens é codificada pelo cromossomo X, no sexo feminino a dupla carga de cromossomo sexual X causaria um efeito inibitório na expressão da ECA2.¹²

A OMS descreve que idosos e pessoas com doenças não transmissíveis, como doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, doença cardíaca e derrame), doenças respiratórias crônicas, diabetes e câncer têm um risco elevado de desenvolver quadros graves da COVID-19⁽²⁾. Estes grupos coincidentemente se sobrepõem a aqueles que apresentam um maior risco de desenvolvimento de disfunção erétil na população masculina.¹³

Esta sobreposição de fatores de risco comuns para má evolução do COVID 19 e o desenvolvimento de disfunção erétil ressalta a importância de avaliação da função sexual masculina em homens que possam ser acometidos pela forma grave do COVID 19.¹³

Outra causa associada é o fator psicológico, sentimentos de medo, perda do emprego e depressão já foram descritas anteriormente como fatores de risco para a presença da disfunção erétil psicogênica. Durante a pandemia diversos trabalhos com aplicação de questionários e uso de telemedicina com intuito de acompanhar a saúde mental dos pacientes têm descrito uma mudança no comportamento sexual, durante a implementação da política de isolamento social como forma de prevenção da COVID, homens e mulheres casados e solteiros têm relatado uma diminuição no número de atividades sexual, como também no desejo sexual.^{11,14}

Quando utilizamos a plataforma PubMed.gov para avaliar o número de publicações com o uso da palavra-chave; “saúde sexual masculina e COVID-19” encontramos a partir do ano de 2020 a publicação de 123 artigos e nos primeiros meses de 2021 já notamos 49 publicações, tal achado demonstra o interesse da comunidade científica em compreender e relatar as alterações da saúde sexual masculina durante a pandemia de COVID 19.

Em julho de 2020 Sansone et al publicaram uma importante revisão deste tema, no periódico “Journal of Endocrinological Investigation” que alertou a comunidade médica sobre os riscos de piora da saúde sexual masculina relacionados a pandemia de COVID 19.¹¹

Esta revisão ressaltou alguns pontos de interesse ao encontrar uma relação de causa efeito entre a fisiopatologia do COVID-19 e os riscos de alteração da função sexual masculina, dos quais devemos destacar a disfunção endotelial, o hipogonadismo subclínico, a angústia psicológica e a hemodinâmica pulmonar deficiente.¹¹

Alterações da função endotelial correlacionam-se com o aumento da incidência de disfunção erétil, tal correlação é bem descrita na literatura em periódicos da área de urologia, andrologia e fisiologia, a disfunção erétil é reconhecida como um preditor da doença endotelial e precede, usualmente, o início de doenças cardiovasculares secundárias a disfunção endotelial, nosso grupo de pesquisa colaborou com esta linha de pensamento publicando no ano de 2007 o artigo “Fisiopatologia da Disfunção erétil: aspectos moleculares e suas implicações clínicas” na revista Hipertensão.^{15,16}

Provas sólidas acumuladas nas últimas décadas apoiam a noção de que a função erétil é um excelente marcador de saúde sistêmico, como também da preservação da atividade vascular, partilhando muitos fatores de risco com a doença cardiovascular. Isto pode ser interpretado com o auxílio da equação DE = DE (disfunção endotelial é igual a disfunção erétil e vice versa).¹⁶

A integridade vascular é necessária para função erétil, e danos vasculares associados com COVID-19 podem afetar o frágil leito vascular do pênis, resultando em deficiência da função erétil, o COVID-19 apresenta um estado de hiperinflação promovido por TNF-2, IL-6 e IL-19; estas mesmas citocinas têm sido associadas à progressão clínica do COVID-19.¹⁷

O papel do nível sérico de testosterona ainda é uma incógnita na literatura, não sabemos se ele atua como um fator de proteção ou como fator de má evolução do COVID-19. A prevalência do COVID 19 tem sido mais prevalente no sexo masculino, na faixa etária acima dos 60 anos, que apresenta um maior risco de evolução clínica desfavorável, encontramos uma incidência de hipogonadismo que chega a 17% em algumas regiões⁽¹⁸⁾, estudos de casos avaliando o nível sérico de testosterona tem demonstrado que o hipogonadismo é um fator de predição para evoluções desfavoráveis com COVID 19 com aumento da mortalidade de homens internados em Unidades de Cuidado Intensivo (UTI).¹⁹

Exames post-mortem do tecido testicular de 12 pacientes falecidos com COVID-19 demonstraram uma redução significativa das células Leydig, bem como a presença de edema no interstício testicular. Um relato recente que incluiu na sua amostra 31 pacientes masculinos com quadro clínico grave de COVID-19, realizado na Itália, identificou que alguns pacientes apresentaram hipogonadismo hipergonadotrófico após o surgimento da doença, no mesmo estudo a presença de níveis mais baixos de testosterona sérica (total e livre) atuaram como preditores de mau prognóstico na Síndrome Respiratória Aguda (SRA).^{20,21}

Se este estado de hipogonadismo é permanente ou temporário é uma questão até agora deixada sem resposta.²²

A testosterona atua como um modulador da função endotelial e suprime a inflamação através do aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias (como a IL-10) e a redução níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF-2, IL-6 e IL-1. Pode-se, portanto, propor a hipótese de que a supressão dos níveis de testosterona seria uma das razões para as diferenças encontradas em termos de mortalidade e hospitalização entre

o sexo masculino e o feminino e pode também explicar porque o SARS-CoV-2 infecta mais frequentemente os homens idosos.^{11,22}

Por outro lado, os andrógenos parecem desempenhar um papel importante na COVID-19, promovendo a transcrição da transmembrana protease, gene serina 2 (TMPRSS2), a expressão deste receptor de membrana está relacionado com o mecanismo de internalização celular do SARS-CoV-2.^{11,22}

No entanto, independentemente da testosterona ser um fator associado à proteção ou piora de prognóstico de COVID-19, deve ser reconhecido que o testículo é um alvo para a SARS-CoV-2 e a possibilidade de longa duração do processo inflamatório pode levar a consequências sobre a função endócrina existente, mesmo para pacientes recuperados.^{11,22}

A manutenção da função erétil não é uma prioridade durante o manejo de pacientes com quadro grave de COVID 19, principalmente, nas unidades de cuidado intensivo, entretanto, após a alta clínica destas unidades os pacientes masculinos que apresentaram quadros graves de COVID-19 deverão ter a sua saúde sexual acompanhada, devido ao risco de apresentar disfunção erétil associados aos fatores de risco discutidos acima

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campos, M. Esteves C (2021) Impacto Da Pandemia De Covid-19 Na Urologia Em Diferentes Perspectivas, Urominas (2020:) V8 F7: 5-14
2. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome And Death In Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia In Wuhan, China. *Jama Internal Medicine*, 180(7), 934–943.
3. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The Covid-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers In Immunology*, 11, 1446.
4. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, And Angiogenesis In Covid-19. *The New England Journal Of Medicine*, 383(2), 120–128.
5. Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-zoccai, G., Brown, T. S., Der Nigoghossian, C., Zidar, D. A., Haythe, J., Brodie, D., Beckman, J. A., Kirtane, A. J., Stone, G. W., Krumholz, H. M., & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations For Patients, Health Care Workers, And Health Systems During The Covid-19 Pandemic. *Journal Of The*

- American College Of Cardiology, 75(18), 2352–2371.
6. Braga, C. L., Silva-aguiar, R. P., Battaglini, D., Peruchetti, D. B., Robba, C., Pelosi, P., Rocco, P., Caruso-neves, C., & Silva, P. L. (2020). The Renin-angiotensin-aldosterone System: Role In Pathogenesis And Potential Therapeutic Target In Covid-19. *Pharmacology Research & Perspectives*, 8(4), E00623.
 7. Webb Rc, Alenina N, Bader M, Santos Ra. (2007) Evidence That The Vasodilator Angiotensin-(1-7)-mas Axis Plays An Important Role In Erectile Function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. ;293(4):H2588-96.
 8. Reis Ab, Araújo Fc, Pereira Vm, Dos Reis Am, Santos Ra, Reis Fm (2010). Angiotensin (1-7) And Its Receptor Mas Are Expressed In The Human Testis: Implications For Male Infertility. *J Mol Histol*. 41(1):75-80.
 9. Peckham, H., De Grujter, N. M., Raine, C., Radziszewska, A., Ciurtin, C., Wedderburn, L. R., Rosser, E. C., Webb, K., & Deakin, C. T. (2020). Male Sex Identified By Global Covid-19 Meta-analysis As A Risk Factor For Death And Itu Admission. *Nature Communications*, 11(1), 6317.
 10. Papadopoulos, V., Li, L., & Samplaski, M. (2021). Why Does Covid-19 Kill More Elderly Men Than Women? Is There A Role For Testosterone?. *Andrology*, 9(1), 65–72.
 11. Sansone, A., Mollaioli, D., Ciocca, G., Limoncin, E., Colonnello, E., Vena, W., & Jannini, E. A. (2021). Addressing Male Sexual And Reproductive Health In The Wake Of Covid-19 Outbreak. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 44(2), 223–231.
 12. Gagliardi, M. C., Tieri, P., Ortona, E., & Ruggieri, A. (2020). Ace2 Expression And Sex Disparity In Covid-19. *Cell Death Discovery*, 6, 37.
 13. Maiorino, M. I., Bellastella, G., Giugliano, D., & Esposito, K. (2018). From Inflammation To Sexual Dysfunctions: A Journey Through Diabetes, Obesity, And Metabolic Syndrome. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 41(11), 1249–1258.
 14. Banerjee, D., & Rao, T. (2020). Sexuality, Sexual Well Being, And Intimacy During Covid-19 Pandemic: An Advocacy Perspective. *Indian Journal Of Psychiatry*, 62(4), 418–426.
 15. Fisiopatologia Da Disfunção Erétil: Aspectos Moleculares E Suas Implicações Clínicas. *Hipertensão. Hipertensão (São Paulo. Impreso)*, V. 10, P. 4, 2007.
 16. Jannini E. A. (2017). Sm = Sm: The Interface Of Systems Medicine And Sexual Medicine For Facing Non-communicable Diseases In A Gender-dependent Manner. *Sexual Medicine Reviews*, 5(3), 349–364.
 17. Jung, F., Krüger-genge, A., Franke, R. P., Hufert, F., & Küpper, J. H. (2020). Covid-19 And The Endothelium. *Clinical Hemorheology And Microcirculation*, 75(1), 7–11.
 18. Wu, F. C., Tajar, A., Beynon, J. M., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., O'neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F. F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T. S., Kula, K., Lean, M. E., Pendleton, N., Punab, M., Boonen, S., Vanderschueren, D., Labrie, F., Huhtaniemi, I. T., ... Emas Group (2010). Identification Of Late-onset Hypogonadism In Middle-aged And Elderly Men. *The New England Journal Of Medicine*, 363(2), 123–135.
 19. Rastrelli, G., Di Stasi, V., Inglese, F., Beccaria, M., Garuti, M., Di Costanzo, D., Spreafico, F., Greco, G. F., Cervi, G., Pecoriello, A., Magini, A., Todisco, T., Cipriani, S., Maseroli, E., Corona, G., Salonia, A., Lenzi, A., Maggi, M., De Donno, G., & Vignozzi, L. (2021). Low Testosterone Levels Predict Clinical Adverse Outcomes In Sars-cov-2 Pneumonia Patients. *Andrology*, 9(1), 88–98.
 20. Yang, M., Chen, S., Huang, B., Zhong, J. M., Su, H., Chen, Y. J., Cao, Q., Ma, L., He, J., Li, X. F., Li, X., Zhou, J. J., Fan, J., Luo, D. J., Chang, X. N., Arkun, K., Zhou, M., & Nie, X. (2020). Pathological Findings In The Testes Of Covid-19 Patients: Clinical Implications. *European Urology Focus*, 6(5), 1124–1129.
 21. Giagulli, V. A., Guastamacchia, E., Magrone, T., Jirillo, E., Lisco, G., De Pergola, G., & Triggiani, V. (2021). Worse Progression Of Covid-19 In Men: Is Testosterone A Key Factor?. *Andrology*, 9(1), 53–64.
 22. Duran, M. B., Yildirim, O., Kizilkan, Y., Tosun, C., Cirakoglu, A., Gultekin, M. H., Gul, U., Altan, M., Sah, C., Hasirci, E., Ceyhan, E., Ongun, S., & Turunc, T. (2021). Variations In The Number Of Patients Presenting With Andrological Problems During The Coronavirus Disease 2019 Pandemic And The Possible Reasons For These Variations: A Multicenter Study. *Sexual Medicine*, 9(1), 100292.