

A FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* COMO ALTERNATIVA PARA CASOS DE INFERTILIDADE EM HOMENS E MULHERES COM PAPILOMA VÍRUS HUMANO

IN VITRO FERTILIZATION AS AN ALTERNATIVE FOR CASES OF INFERTILITY IN MEN AND WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Dayane Vanessa Fernandes Duarte¹
Matheus Vieira Rodrigues Menezes²

RESUMO: A infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) é amplamente conhecida por sua associação com neoplasias, mas estudos recentes têm evidenciado sua influência negativa na fertilidade de homens e mulheres, interferindo nos resultados da fertilização natural e assistida. Diante disso, este estudo teve como objetivo analisar a viabilidade da fertilização *in vitro* (FIV) como alternativa para casais inférteis com diagnóstico de HPV, investigando os impactos do vírus sobre os gametas, os desfechos da FIV e as estratégias complementares utilizadas nesses casos. Trata-se de uma revisão de literatura, com buscas realizadas nas bases SciElo, PubMed, Scopus e Web of Science, incluindo publicações entre 2020 e 2025. Os resultados apontaram que o HPV está associado a alterações na qualidade espermática e ovocitária, inflamações do trato reprodutivo e redução das taxas de implantação, fertilização e nascimento com vida. Ainda, a adoção de protocolos complementares como triagem viral, seleção de gametas e controle imunológico mostrou-se relevante para mitigar os efeitos da infecção. Conclui-se que a FIV, associada a estratégias específicas, representa uma alternativa promissora para pacientes com HPV.

Palavras-chaves: Papiloma Vírus Humano. Infertilidade. Fertilização *in vitro*.

ABSTRACT: Human Papillomavirus (HPV) infection is widely known for its association with neoplasia, but recent studies have shown its negative influence on the fertility of men and women, interfering with the results of natural and assisted fertilization. Therefore, this study aimed to analyze the viability of *in vitro* fertilization (IVF) as an alternative for infertile couples diagnosed with HPV, investigating the impacts of the virus on gametes, IVF outcomes, and complementary strategies used in these cases. This is a literature review, with searches carried out in the SciElo, PubMed, Scopus, and Web of Science databases, including publications between 2020 and 2025. The results indicated that HPV is associated with changes in sperm and oocyte quality, inflammation of the reproductive tract, and reduced implantation, fertilization, and live birth rates. Furthermore, the adoption of complementary protocols such as viral screening, gamete selection and immunological control proved to be relevant to mitigate the effects of infection. It is concluded that IVF, associated with specific strategies, represents a promising alternative for patients with HPV.

Keywords: Human Papillomavirus. Infertility. *In vitro* fertilization.

¹Graduanda do curso de Biomedicina.

²Graduado em Odontologia – UFAL Me. Pesquisa em saúde – CESMAC.

I INTRODUÇÃO

A infertilidade é um desafio reprodutivo que atinge milhões de casais em idade fértil ao redor do mundo. Segundo parâmetros da Organização Mundial da Saúde, define-se infertilidade como a ausência de concepção após doze meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. As causas são múltiplas, abrangendo fatores hormonais, genéticos, anatômicos e infecciosos. Entre os agentes infecciosos, o Papilomavírus Humano (HPV) tem se destacado por sua elevada prevalência e pelos impactos diretos e indiretos sobre a fertilidade masculina e feminina (DANTAS IC e VADOR RMF, 2021).

O HPV é um vírus de DNA, pertencente à família *Papillomaviridae*, e possui mais de 200 genótipos identificados, sendo pelo menos 14 classificados como de alto risco oncogênico. Esses subtipos estão relacionados a lesões precursoras e ao desenvolvimento de cânceres do trato anogenital, especialmente do colo do útero, e também apresentam associação com a infertilidade, tanto por efeitos locais quanto sistêmicos (BHATLA N e SINGHAL S, 2020).

A infecção pelo HPV ocorre predominantemente por via sexual, sendo considerada a infecção sexualmente transmissível mais comum em escala global. A maioria das infecções é assintomática e transitória, eliminando-se espontaneamente pelo sistema imunológico em até dois anos. No entanto, quando persiste, pode provocar alterações celulares, como neoplasias intraepiteliais, além de inflamações crônicas que comprometem tecidos reprodutivos e dificultam a concepção (USYK M, *et al.*, 2020).

A presença do HPV no sêmen está associada a alterações na motilidade, morfologia e integridade do DNA espermático, enquanto em mulheres, a infecção pode interferir na receptividade endometrial, na qualidade ovocitária e na implantação embrionária. A presença viral no muco cervical, nos folículos ovarianos e no útero também tem sido relatada como um fator potencial de redução da fertilidade natural e induzida (GRASSI VMT, *et al.*, 2021).

A vacinação contra o HPV representa uma das maiores conquistas da medicina preventiva nas últimas décadas. O imunizante, desenvolvido com base nas proteínas do capsídeo viral, têm como objetivo principal prevenir infecções pelos tipos mais comuns e oncogênicos, como o HPV 16 e 18. Segundo Illah O e Olaitan A (2023), a vacinação mostrou-se altamente eficaz na prevenção de lesões de alto grau e câncer cervical, sobretudo quando administrada antes do início da vida sexual. Além da proteção direta, a vacina contribui para a redução da circulação viral na população, promovendo um efeito de imunidade coletiva. No entanto, a cobertura vacinal ainda é desigual, principalmente em países de renda média e baixa,

como o Brasil, onde há disparidades regionais, etárias e de gênero (MOURA LL, CODEÇO CT e LUZ PM, 2020).

A relevância da triagem e do rastreamento precoce da infecção por HPV tem sido reforçada por diretrizes clínicas e estudos recentes. A utilização do teste de DNA-HPV como método primário de rastreio para o câncer do colo do útero tem se mostrado mais sensível que o tradicional exame de Papanicolau, permitindo a detecção precoce de infecções de alto risco e possibilitando intervenções antecipadas. Esse teste funciona por meio da coleta de células da cérvice uterina, geralmente com uma escova cervical, que são então analisadas em laboratório para identificar a presença do DNA dos tipos de HPV de alto risco oncogênico, mesmo antes de alterações celulares visíveis ocorrerem (BHATLA N e SINGHAL S, 2020).

A associação entre coinfeções, como com *Chlamydia trachomatis*, também tem sido relatada como fator agravante da infertilidade feminina, uma vez que a presença conjunta desses patógenos pode acelerar processos inflamatórios e cicatríciais nas tubas uterinas, comprometendo a fecundação e a migração embrionária (PARANHOS SG, *et al.*, 2024).

A atuação da microbiota cervicovaginal, por sua vez, é importante na persistência do HPV e na resposta imune da mucosa, sendo alvo de investigações atuais para fins terapêuticos e prognósticos. Uma microbiota dominada por *Lactobacillus* spp. está associada à proteção contra a infecção persistente pelo HPV, favorecendo um ambiente ácido e imunologicamente ativo (USYK M, *et al.*, 2020).

Em contrapartida, a disbiose, caracterizada pela redução desses microrganismos benéficos e aumento de bactérias anaeróbias, como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, tem sido relacionada a maior risco de infecção persistente e progressão para lesões cervicais de alto grau. A compreensão dessas interações tem impulsionado pesquisas sobre intervenções que visem restaurar o equilíbrio microbiano vaginal, como o uso de probióticos e moduladores da microbiota, com potencial aplicação na prevenção da infecção persistente pelo HPV e na melhora do prognóstico clínico (USYK M, *et al.*, 2020).

A FIV permite a manipulação laboratorial dos gametas e do embrião, possibilitando técnicas de seleção espermática e avaliação embrionária que visam minimizar os efeitos deletérios do HPV sobre o processo reprodutivo. Além disso, a aplicação de métodos de lavagem seminal e triagem genética pode reduzir a transmissão viral nos procedimentos, aumentando as chances de sucesso (GRASSI VMT, *et al.*, 2021).

Justifica-se a realização deste estudo pela elevada prevalência do HPV e pelos seus impactos diretos sobre a saúde reprodutiva, especialmente em um contexto em que muitos casais enfrentam dificuldades para engravidar e desconhecem a influência das infecções virais na fertilidade. Apesar dos avanços na vacinação e no rastreio, ainda existe uma lacuna importante no que se refere à abordagem dos casos de infertilidade associados ao HPV e ao uso de técnicas de reprodução assistida nesses cenários. A literatura científica apresenta evidências fragmentadas sobre a relação entre HPV e infertilidade, especialmente em relação à eficácia e à segurança da fertilização *in vitro* nesses casos. Assim, torna-se essencial sistematizar o conhecimento existente e apontar caminhos para o cuidado integral e reprodutivo desses pacientes.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo geral analisar a viabilidade e a eficácia da fertilização *in vitro* como alternativa reprodutiva para homens e mulheres diagnosticados com infecção pelo Papilomavírus Humano. Como objetivos específicos, pretende-se: (1) investigar os impactos do HPV na fertilidade masculina e feminina, considerando alterações morfológicas, funcionais e genéticas nos gametas; (2) avaliar a influência do HPV sobre os resultados de técnicas de reprodução assistida, com foco na fertilização *in vitro*; e (3) identificar estratégias utilizadas em protocolos de fertilização *in vitro* para minimizar os efeitos do HPV na qualidade embrionária e nas taxas de sucesso do procedimento.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, desenvolvida com o intuito de reunir, analisar e interpretar os conhecimentos científicos disponíveis sobre a relação entre a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e a infertilidade, bem como a aplicação da fertilização *in vitro* (FIV) como alternativa terapêutica nesses casos. A escolha por esse tipo de revisão justifica-se pela necessidade de sintetizar evidências relevantes, atualizadas e distribuídas em diferentes bases de dados, possibilitando uma compreensão crítica e integrada do tema.

A pesquisa foi conduzida por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Scopus e Web of Science. Foram utilizados os seguintes descritores controlados, com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH): “Papilomavírus Humano”, “Infertilidade”, “Fertilização *in vitro*”, “Reprodução Assistida” e “HPV”. A estratégia de busca incluiu a combinação desses termos com os operadores booleanos AND e OR, conforme o seguinte

padrão: (“Papillomavirus, Human” OR “HPV”) AND (“Infertility” OR “Infertilidade”) AND (“In Vitro Fertilization” OR “Fertilização in vitro”) AND (“Assisted Reproduction” OR “Reprodução Assistida”).

A busca foi realizada no período de janeiro a março de 2025, com delimitação temporal entre 2020 e 2025. Como critérios de inclusão, foram considerados elegíveis os artigos que: (1) abordassem diretamente a relação entre HPV e infertilidade masculina e/ou feminina; (2) discutissem a influência da infecção nos resultados da fertilização in vitro; (3) estivessem disponíveis na íntegra, em português, inglês ou espanhol; e (4) apresentassem rigor metodológico e relevância científica.

Foram excluídas publicações duplicadas, revisões de escopo superficial, artigos de opinião sem embasamento empírico, dissertações, teses, documentos institucionais, bem como estudos que: (1) abordassem o HPV sem relação com infertilidade; (2) focassem exclusivamente em câncer cervical ou em outras infecções sexualmente transmissíveis; (3) tratassem de técnicas reprodutivas sem qualquer menção ao HPV; ou (4) utilizassem modelos exclusivamente animais, sem inferência direta à reprodução humana.

O processo de seleção seguiu três etapas: leitura dos títulos, leitura dos resumos e, posteriormente, leitura integral dos textos. As informações extraídas dos artigos foram organizadas em fichamentos temáticos, de modo a permitir uma análise comparativa dos achados, com ênfase nos seguintes aspectos: impactos do HPV sobre a fertilidade masculina e feminina, efeitos da infecção nos resultados da FIV e estratégias utilizadas em protocolos de reprodução assistida em pacientes com HPV. A análise dos dados se deu por meio de leitura crítica e interpretativa, respeitando a coerência dos estudos incluídos e buscando identificar convergências e divergências entre os autores.

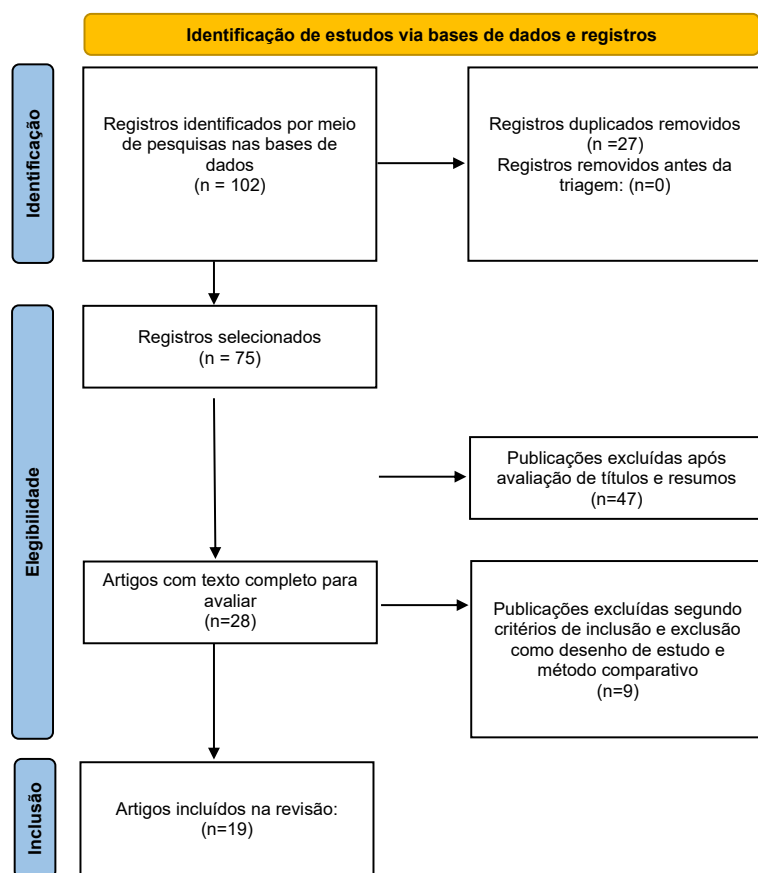
Por fim, vale ressaltar que este estudo não envolveu coleta de dados primários com seres humanos ou animais, estando, portanto, isento de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que dispensa análise ética em estudos exclusivamente bibliográficos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão de literatura teve como objetivo investigar a relação entre a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e a infertilidade em homens e mulheres, bem como os impactos dessa infecção sobre os desfechos da fertilização in vitro (FIV). A seleção dos estudos

segiu critérios sistemáticos conforme demonstrado no fluxograma de busca, o qual evidencia que, dentre os 102 registros identificados nas bases de dados, 27 duplicatas foram removidas, restando 75 registros para triagem inicial. Após análise de títulos e resumos, 47 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios de pertinência temática, resultando em 28 artigos avaliados na íntegra. Destes, 9 estudos foram descartados por não se enquadrarem nos critérios de inclusão quanto ao delineamento metodológico e ao enfoque comparativo.

Figura 1. Fluxograma de busca de estudos



Assim, 19 artigos compuseram o corpus final da revisão, conforme sintetizado na Tabela 1, que apresenta os autores, ano, título, metodologia empregada e principais achados.

Tabela 1. Estudos utilizados na revisão

Autor/Ano	Título	Metodologia	Principais Resultados
GOULART ACX et al. (2020)	HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility	Revisão narrativa	Coinfecção com HPV agrava alterações seminais e reduz a fertilidade masculina
WEINBERG M et al. (2020)	Evaluation of HPV in semen as a risk factor for meta-análise	Revisão sistemática e meta-análise	HPV no sêmen está associado à baixa qualidade espermática e menores taxas de sucesso na FIV

Autor/Ano	Título	Metodologia	Principais Resultados
ISAGULIANTS M et al. (2021)	low sperm quality and poor IVF outcomes Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility	Estudo experimental e revisão teórica	HPV induz instabilidade genética e resposta imune contra gametas
DEPUYDT C et al. (2021)	Negative impact of elevated DNA fragmentation and HPV presence in sperm on IUI outcome	Estudo observacional retrospectivo	HPV e fragmentação de DNA estão ligados a baixas taxas de sucesso em IIU
DEMIR M et al. (2021)	Effect of HPV vaccination on embryo yield and IVF outcomes	Estudo retrospectivo pareado	Vacinação contra HPV melhora desfechos de FIV
CAPRA G et al. (2022)	HPV infection and its impact on male infertility	Revisão narrativa	HPV detectado nos espermatozoides afeta função e motilidade
DUAN L et al. (2022)	Correlation between HPV infection and reproduction	Estudo transversal	Infecção persistente por HPV reduz sucesso na FIV
WEI S et al. (2022)	Prevalence of HPV infection in infertile couples undergoing IVF	Estudo observacional prospectivo	HPV reduz taxa de fertilização e aumenta abortamentos
BOWDEN SJ et al. (2023)	Risk factors for HPV infection and infertility: umbrella review	Revisão em guarda-chuva e randomização mendeliana	Fatores comportamentais/genéticos afetam risco de infecção e infertilidade
TRAMONTANO L et al. (2023)	Impact of HPV on infertility and ART outcomes	Revisão narrativa	HPV impacta negativamente a fertilização e implantação
SUCATO A et al. (2023)	HPV and male infertility: what do we know?	Revisão integrativa	Técnicas de seleção espermática podem minimizar efeitos do HPV
XIE W et al. (2023)	Impact of CIN and treatment on IVF/ICSI outcomes	Estudo clínico observacional	Lesões cervicais tratadas reduzem taxas de implantação e gravidez
TERZIC M et al. (2023)	Reproductive outcomes after fertility-sparing treatments for cervical cancer	Revisão narrativa com enfoque clínico	Hist. oncológico exige cuidados especiais na FIV
ZULLO F et al. (2023)	HPV infection in women undergoing IVF	Estudo prospectivo	HPV reduz taxa de embriões viáveis e nascidos vivos
LUGO LZA et al. (2023)	Cytokine profiling in samples positive for C. trachomatis and HPV	Estudo laboratorial observacional	Aumento de citocinas inflamatórias compromete receptividade endometrial
TARCSAI KR et al. (2023)	Effects of Avemar on FIV-infected cell cultures	Estudo experimental in vitro (animal)	Avemar modula resposta imune e reduz carga viral
DAS S et al. (2023)	Impact of HPV on reproductive health and male infertility: An updated review	Revisão atualizada	Triagem viral e terapias antivirais podem melhorar resultados da FIV em homens infectados

Autor/Ano	Título	Metodologia	Principais Resultados
CHENAFI-ADHAM S et al. (2024)	Impact of HPV on Male and Female Fertility	Revisão de literatura e análise clínica	HPV reduz motilidade e receptividade endometrial
MATTEI G et al. (2024)	Optimizing reproductive options for women with cervical cancer	Revisão clínica e diretrizes terapêuticas	FIV possível com controle viral e integridade uterina

A discussão a seguir está estruturada com base nos temas centrais identificados nos estudos incluídos, permitindo uma análise crítica dos efeitos do HPV na fertilidade e nas estratégias utilizadas na FIV para mitigar tais impactos.

3.1 IMPACTOS DO HPV NA FERTILIDADE

Chenafi-Adham S, *et al.* (2024) exploraram as evidências laboratoriais e clínicas do impacto do HPV na fertilidade masculina e feminina, destacando alterações significativas nos parâmetros seminais, como motilidade reduzida, aumento de fragmentação do DNA espermático e presença de espermatozoides morfológicamente anormais em indivíduos infectados. Em relação às mulheres, os autores apontaram que a infecção por HPV de alto risco está associada a um aumento na inflamação cervical e à presença de citocinas inflamatórias que comprometem a receptividade endometrial e o transporte dos gametas. O estudo sugere que essas alterações podem reduzir a taxa de fertilização natural, além de interferir nos desfechos de técnicas de reprodução assistida.

Tramontano L, *et al.* (2023) aprofundaram a discussão sobre os efeitos do HPV na infertilidade, investigando sua presença em amostras de sêmen e de muco cervical de casais inférteis. Os autores identificaram que a presença de DNA do HPV nos gametas está correlacionada com a diminuição da taxa de fertilização e com a menor qualidade embrionária. No sêmen, foi observada associação com aumento da apoptose espermática e com maior instabilidade genética, especialmente em indivíduos com infecção persistente. O estudo também relata a presença do vírus em células do trato reprodutivo feminino, o que pode gerar um ambiente inflamatório hostil à implantação embrionária. Tais achados reforçam a hipótese de que o HPV atua de maneira multifatorial na infertilidade, prejudicando tanto a fecundação quanto os estágios iniciais da gestação.

Goulart ACX, *et al.* (2020) analisaram os efeitos do HPV e de outras ISTs, como HIV e *Chlamydia trachomatis*, na fertilidade masculina. O estudo revela que a coinfeção com HPV agrava a alteração dos parâmetros seminais, aumentando a presença de células inflamatórias no esperma e reduzindo a concentração espermática. Os autores destacam que, além dos efeitos

diretos do vírus nos espermatozoides, a resposta imune exacerbada no ambiente reprodutivo pode criar um cenário de estresse oxidativo, contribuindo para a degradação da integridade do DNA espermático. Essas alterações, por sua vez, reduzem as chances de fecundação e podem comprometer o desenvolvimento embrionário, mesmo em ciclos de fertilização *in vitro*.

Capra G, *et al.* (2022) também abordaram a relação entre infecção por HPV e infertilidade masculina, com foco na expressão de proteínas virais nos espermatozoides. O estudo demonstrou que a proteína L1 do capsídeo viral pode ser detectada na membrana dos espermatozoides infectados, interferindo na sua função e motilidade. Os autores relataram uma taxa aumentada de fragmentação do DNA e sugerem que a presença dessas proteínas virais poderia desencadear reações imunológicas dentro do trato reprodutivo feminino após a inseminação, dificultando a fertilização. O trabalho aponta, ainda, que mesmo em homens assintomáticos, a infecção pode ter consequências reprodutivas significativas e silenciosas.

Isagulians M, *et al.* (2021) propuseram uma explicação imunológica e genética para os efeitos do HPV na fertilidade, com ênfase na instabilidade genômica induzida pelo vírus e nas respostas inflamatórias locais. O estudo descreve como o HPV promove a desregulação de genes relacionados à apoptose e à reparação do DNA, favorecendo mutações e alterações epigenéticas nos gametas. Além disso, a persistência viral é acompanhada de uma resposta imune desequilibrada, que pode levar à destruição de células germinativas e à formação de anticorpos antiespermatozoides e antiovocitários. Esses fatores, segundo os autores, não apenas reduzem a fertilidade natural, mas também afetam negativamente os resultados de técnicas de reprodução assistida.

Ao confrontar os achados dos autores, observa-se uma concordância substancial quanto à influência do HPV sobre a fertilidade humana, sobretudo por mecanismos que envolvem alterações diretas nos gametas e a indução de respostas inflamatórias locais. Chenafi-Adham S, *et al.* (2024) e Tramontano L, *et al.* (2023) apresentam evidências de que o DNA viral pode comprometer tanto o potencial fertilizante dos espermatozoides quanto a capacidade receptiva do endométrio, resultando em menor taxa de fertilização e implantação.

Goulart ACX, *et al.* (2020) e Capra G, *et al.* (2022) complementam esse entendimento ao demonstrar que o vírus afeta também a integridade dos espermatozoides e ativa respostas imunológicas que agravam o cenário inflamatório no sistema reprodutor. Por sua vez, Isagulians M, *et al.* (2021) vão além ao discutir como a instabilidade genética e a imunogenicidade induzidas pelo HPV podem ser fatores determinantes para a infertilidade

persistente, mesmo em pacientes jovens e com parâmetros laboratoriais aparentemente normais. Assim, constata-se que o HPV atua de forma direta e indireta na infertilidade, e que sua presença no sistema reprodutivo exige uma abordagem clínica cuidadosa, individualizada e multidisciplinar.

3.2 INFLUÊNCIA DO HPV NA FIV

A fertilização *in vitro* (FIV) representa uma das principais estratégias terapêuticas para casais inférteis, oferecendo a possibilidade de concepção mesmo em condições clínicas adversas. No entanto, a eficácia da FIV pode ser influenciada por inúmeros fatores, incluindo infecções sexualmente transmissíveis como o Papilomavírus Humano (HPV). A infecção por HPV, já amplamente reconhecida por seu potencial oncogênico, também tem sido investigada por seus efeitos sobre os desfechos da FIV, especialmente no que se refere à qualidade embrionária, taxa de fertilização, implantação e sucesso gestacional. Estudos recentes apontam que tanto a presença do DNA viral nos gametas quanto os efeitos inflamatórios e imunológicos sistêmicos decorrentes da infecção podem prejudicar os resultados esperados com as técnicas de reprodução assistida (ZULLO F, *et al.*, 2023).

Zullo F, *et al.* (2023) realizaram um estudo prospectivo para investigar a influência da infecção por HPV em mulheres submetidas à fertilização *in vitro*, avaliando parâmetros como cinética embrionária e taxa de nascimento com vida. As pacientes infectadas apresentaram maior taxa de embriões com desenvolvimento lento, menor número de blastocistos viáveis e uma significativa redução na taxa de nascidos vivos em comparação com o grupo controle. Os autores sugerem que a presença do HPV interfere negativamente na qualidade dos ovócitos e, conseqüentemente, no potencial de desenvolvimento dos embriões. Além disso, a inflamação no trato genital feminino decorrente da infecção parece comprometer a receptividade endometrial, o que contribui para a menor taxa de implantação observada entre as mulheres HPV-positivas.

Weinberg M, *et al.* (2020) aprofundaram essa discussão a partir de uma meta-análise sistemática que avaliou a presença do HPV no sêmen e seus efeitos sobre a fertilidade e os desfechos da FIV. A análise revelou que homens com HPV detectável no esperma apresentavam piores parâmetros seminais, incluindo maior fragmentação do DNA espermático, o que se refletia negativamente na taxa de fertilização e na qualidade dos embriões. Além disso, os autores observaram que casais em que o parceiro masculino era HPV-positivo

tinham uma taxa reduzida de gravidez clínica e de nascidos vivos, sugerindo que a infecção pode impactar tanto a fase inicial do desenvolvimento embrionário quanto a manutenção da gestação.

Demir M, *et al.* (2021) investigaram a possível influência da vacinação contra o HPV nos desfechos de FIV, comparando grupos de mulheres vacinadas e não vacinadas. Os resultados demonstraram que as mulheres vacinadas apresentaram melhor rendimento embrionário, maior número de embriões de alta qualidade e taxas superiores de gravidez clínica e nascidos vivos. Apesar do estudo não se basear na infecção ativa por HPV, os achados sugerem que a imunização pode exercer efeito protetor contra os impactos deletérios do vírus sobre a fertilidade e o sucesso da reprodução assistida. Esse dado reforça a importância da vacinação não apenas como medida preventiva contra neoplasias, mas também como possível fator de melhora nos resultados de FIV.

Outro estudo relevante é o de Duan LL, *et al.* (2022), que analisou a correlação entre infecção por HPV e infertilidade, enfocando particularmente os efeitos da infecção persistente sobre os desfechos da fertilização *in vitro*. Os autores observaram que a infecção crônica está associada a uma redução significativa na taxa de implantação e a uma maior incidência de falhas repetidas de FIV. A explicação proposta baseia-se na ação imunomodulatória do vírus, que compromete a integridade do ambiente uterino e altera a expressão de genes envolvidos na receptividade endometrial. Dessa forma, o estudo aponta que o controle da infecção viral deve ser considerado antes do início de ciclos de FIV.

Xie W, *et al.* (2023) exploraram os efeitos de lesões cervicais induzidas pelo HPV, como as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), e seu tratamento sobre os desfechos de FIV/ICSI. Os resultados mostraram que mulheres com histórico de NIC e tratamento cirúrgico apresentaram taxas mais baixas de implantação e gravidez, além de maior necessidade de múltiplas transferências embrionárias. O estudo indica que, além da infecção viral, os procedimentos de tratamento das lesões podem gerar alterações anatômicas e inflamatórias no colo do útero, impactando negativamente o desempenho reprodutivo durante os ciclos de reprodução assistida.

Depuydt C, *et al.* (2021) examinaram o impacto da presença do HPV no sêmen e da fragmentação do DNA espermático sobre os resultados de inseminações intrauterinas (IIU), uma técnica de reprodução assistida de menor complexidade. Os achados revelaram que ambos os fatores – HPV seminal e fragmentação elevada – estavam associados a baixas taxas de

gravidez clínica. Embora o foco do estudo tenha sido a IIU, os autores destacam que tais fatores também são relevantes em procedimentos como a FIV, reforçando a importância da triagem viral e da avaliação da integridade do DNA espermático nos casais inférteis.

Wei S, *et al.* (2022) realizaram um levantamento com casais submetidos à FIV/ICSI-ET, avaliando a prevalência do HPV nas parceiras femininas e os respectivos desfechos reprodutivos. O estudo apontou que a taxa de infecção por HPV entre mulheres inférteis é superior à da população geral e que a presença do vírus esteve associada à redução na taxa de fertilização, menor número de embriões viáveis e aumento de abortamentos espontâneos no primeiro trimestre. A pesquisa sugere que a infecção ativa pelo HPV pode prejudicar diretamente a qualidade ovocitária, afetar o embrião nas fases iniciais de desenvolvimento e comprometer a estabilidade gestacional.

Ao confrontar os dados apresentados, observa-se uma forte convergência entre os estudos quanto à interferência negativa da infecção por HPV nos desfechos da fertilização *in vitro*. Zullo F, *et al.* (2023) e Wei S, *et al.* (2022) demonstram, por meio de evidências clínicas, que a presença do vírus nas mulheres reduz a taxa de implantação e nascimento com vida, ao passo que Weinberg M, *et al.* (2020) e Depuydt C, *et al.* (2021) destacam os impactos equivalentes no fator masculino, especialmente em relação à fragmentação do DNA espermático. Duan LL, *et al.* (2022) e Xie W, *et al.* (2023) ampliam o entendimento ao associar a persistência da infecção e as lesões cervicais com resultados reprodutivos desfavoráveis, enquanto Demir M, *et al.* (2021) propõem que a vacinação pode ser uma estratégia adjuvante promissora para melhorar a resposta à FIV.

Portanto, é evidente que a presença do HPV, em um ou ambos os parceiros, compromete significativamente o desempenho das técnicas de fertilização *in vitro*, exigindo atenção redobrada no planejamento terapêutico desses pacientes. A triagem para HPV, a avaliação da fragmentação do DNA espermático e a investigação de alterações inflamatórias e lesões cervicais devem ser incorporadas à rotina clínica antes da indicação da FIV, a fim de aumentar as chances de sucesso e reduzir o risco de falhas repetidas.

3.3 ESTRATÉGIAS NOS PROTOCOLOS DA FIV PARA MINIMIZAR OS EFEITOS DO HPV

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) vem sendo associada a desfechos reprodutivos negativos, tanto na fertilização natural quanto em técnicas de reprodução

assistida, como a fertilização *in vitro* (FIV). Diante dessas implicações, pesquisadores e profissionais da saúde têm buscado estratégias que complementem os protocolos tradicionais de FIV com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios do HPV. Tais abordagens incluem métodos de triagem viral, técnicas laboratoriais de seleção de gametas, uso de agentes imunomoduladores e o desenvolvimento de condutas específicas para pacientes com histórico de lesões cervicais associadas ao vírus (DAS S, *et al.*, 2023).

Das S, *et al.* (2023) realizaram uma revisão atualizada sobre os efeitos do HPV na saúde reprodutiva, com ênfase nas estratégias de enfrentamento em casos de infertilidade masculina. O estudo destaca a relevância da triagem viral nos exames iniciais de casais inférteis, sugerindo que a identificação precoce do HPV pode evitar falhas nos ciclos de FIV. Os autores ressaltam que a realização de testes moleculares para detecção do DNA viral em sêmen e em material cervicovaginal, antes do início dos tratamentos, permite um melhor planejamento clínico, possibilitando o adiamento da FIV até a resolução da infecção. Além disso, sugerem o uso de terapias antivirais e imunológicas como adjuvantes no controle viral antes da coleta de gametas.

Bowden SJ, *et al.* (2023) realizaram uma revisão abrangente dos fatores de risco para infecção pelo HPV e suas consequências, incluindo neoplasias cervicais e câncer. A pesquisa, além de sintetizar evidências sobre a relação entre fatores comportamentais e predisposição genética à infecção, aborda o papel da vigilância pós-tratamento em mulheres com histórico de lesões. No contexto da FIV, os autores sugerem que mulheres previamente tratadas para lesões cervicais devem ser acompanhadas com exames citológicos regulares e genotipagem do HPV, a fim de garantir que a infecção esteja controlada antes da implantação embrionária. O controle adequado reduz o risco de recorrência viral e aumenta a probabilidade de um ambiente uterino receptivo.

Terzic M, *et al.* (2023) abordaram os desfechos reprodutivos e obstétricos em mulheres que passaram por tratamentos preservadores de fertilidade após diagnóstico de câncer cervical, geralmente vinculado à infecção por HPV. O estudo descreve protocolos de acompanhamento ginecológico rigoroso em pacientes submetidas a traquelectomia ou conização, com ênfase em evitar complicações durante a gestação. Para pacientes em tratamento de FIV, o histórico oncológico associado ao HPV requer cuidados especiais, como a exclusão de recidiva ativa, avaliação da integridade do colo uterino e planejamento de transferências embrionárias em ambiente uterino otimizado. Os autores reforçam a necessidade de uma abordagem

multidisciplinar, integrando oncologistas, ginecologistas e especialistas em reprodução assistida.

Sucato A, *et al.* (2023) investigaram o impacto da infecção por HPV na fertilidade masculina, com foco nos mecanismos moleculares e propostas terapêuticas. Os autores reforçam que, além da triagem, é fundamental aplicar técnicas laboratoriais de seleção espermática que eliminem gametas portadores de DNA viral. Procedimentos como swim-up, gradiente de densidade e, mais recentemente, a microfluídica e a separação magnética, têm se mostrado eficazes na seleção de espermatozoides com melhor integridade genética. A aplicação desses métodos nos protocolos de FIV pode contribuir para a redução do risco de transmissão viral ao embrião, além de melhorar os desfechos clínicos em casais com HPV detectável no sêmen.

Lugo LZA, *et al.* (2023) realizaram um estudo voltado à análise do perfil de citocinas em amostras positivas para *Chlamydia trachomatis* e HPV, observando um aumento significativo de marcadores inflamatórios como IL-6, IL-8 e TNF- α . Esses mediadores estão relacionados à resposta inflamatória exacerbada no ambiente reprodutivo feminino, o que pode prejudicar a implantação embrionária e favorecer o aborto precoce. A partir desses dados, os autores sugerem que o uso de terapias imunomoduladoras, como corticóides ou agentes anti-inflamatórios, pode ser benéfico em ciclos de FIV em mulheres com infecção ativa ou recente por HPV. Essa estratégia visa modular o microambiente uterino, promovendo maior receptividade ao embrião.

Tarcsai KR, *et al.* (2023), ainda que em estudo com modelo animal, avaliaram os efeitos da substância Avemar sobre células infectadas pelo vírus da imunodeficiência felina, um retrovírus que compartilha mecanismos inflamatórios semelhantes aos do HPV. Avemar é um extrato fermentado de *Triticum aestivum* (trigo), rico em compostos bioativos, especialmente benzoquinonas, e é conhecido por suas propriedades antioxidantes e imunomoduladoras. A substância tem sido estudada como adjuvante em tratamentos oncológicos por sua capacidade de modular a resposta imunológica, inibir a proliferação celular anormal e reduzir processos inflamatórios. No estudo citado, os resultados indicaram que o tratamento foi capaz de modular a resposta imune e reduzir a carga viral nas células infectadas. Embora não focado diretamente no HPV humano, o estudo abre espaço para pesquisas futuras sobre o uso de agentes com potencial imunorregulador em humanos, especialmente em contextos como a reprodução assistida, onde o controle inflamatório pode ser crucial para o sucesso gestacional.

Por fim, Mattei G, *et al.* (2024) discutem estratégias para otimização reprodutiva em mulheres jovens com câncer cervical, abordando desde técnicas de preservação da fertilidade até a utilização de tecnologias reprodutivas adaptadas. A pesquisa reforça que, mesmo após tratamento oncológico, muitas pacientes podem recorrer à FIV com sucesso, desde que haja um controle rigoroso da condição viral e da integridade uterina. Os autores sugerem que a triagem para HPV deve continuar mesmo após tratamentos cirúrgicos, e que ciclos de FIV devem ser programados com base no estado imunológico, hormonal e anatômico da paciente.

Ao confrontar os achados apresentados, percebe-se uma forte convergência entre os estudos quanto à importância de protocolos complementares na condução de ciclos de FIV em pacientes com HPV. Das S, *et al.* (2023) e Sucato A, *et al.* (2023) defendem a aplicação de métodos de triagem e seleção de gametas como etapas fundamentais para minimizar o impacto do vírus na fertilidade, enquanto Lugo LZA, *et al.* (2023) e Tarcsai KR, *et al.* (2023) destacam a relevância das abordagens imunológicas no controle da resposta inflamatória associada à infecção. Terzic M, *et al.* (2023) e Mattei G, *et al.* (2024), por sua vez, reforçam a necessidade de acompanhamento multidisciplinar e personalizado, especialmente em pacientes com histórico de câncer cervical. Já Bowden SJ, *et al.* (2023) integram o aspecto epidemiológico e genético, reforçando que a triagem genotípica e o monitoramento pós-tratamento são essenciais para garantir a segurança e eficácia da FIV.

Diante disso, conclui-se que o sucesso da fertilização *in vitro* em pacientes com HPV não depende exclusivamente das técnicas laboratoriais tradicionais, mas sim de um protocolo abrangente que envolva triagem viral precoce, seleção rigorosa de gametas, controle imunológico e acompanhamento clínico contínuo. Tais medidas podem ampliar as chances de sucesso reprodutivo e reduzir os riscos associados à presença viral, promovendo uma abordagem mais segura, eficaz e individualizada na medicina reprodutiva.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infertilidade associada ao Papiloma Vírus Humano (HPV) representa um desafio para a medicina reprodutiva, exigindo abordagens terapêuticas que considerem tanto os aspectos infecciosos quanto imunológicos da infecção. A persistência do HPV, especialmente dos tipos oncogênicos, pode comprometer diretamente a integridade do trato reprodutor e alterar o microambiente necessário para a concepção, afetando a fertilidade de homens e mulheres.

Nesse contexto, a fertilização *in vitro* (FIV) representa uma alternativa viável, especialmente para casais em que o HPV dificulta a concepção natural. A FIV permite a manipulação laboratorial de gametas e embriões, reduzindo o risco de exposição viral direta e aumentando as chances de implantação em ambientes controlados. Além disso, permite o monitoramento rigoroso da qualidade embrionária, o que é essencial diante das alterações genômicas que o HPV pode induzir.

Os avanços na compreensão da microbiota cervicovaginal e sua relação com a persistência do HPV também abrem novas possibilidades terapêuticas. A modulação desse ecossistema por meio de probióticos ou imunomoduladores pode representar uma estratégia complementar para melhorar os desfechos reprodutivos em pacientes infectados, sobretudo quando associada à reprodução assistida.

Outro ponto relevante é a importância das tecnologias moleculares, como o teste de DNA-HPV, que têm ampliado a sensibilidade do rastreamento precoce e contribuído para decisões clínicas mais seguras. O conhecimento sobre o impacto do HPV na fertilidade e no sucesso da FIV ainda está em construção, mas as evidências atuais sustentam a importância da triagem e do controle da infecção antes das tentativas reprodutivas.

Estudos experimentais, como os que avaliam substâncias imunomoduladoras, incluindo o Avemar, mostram-se promissores na redução da carga viral e na restauração da resposta imune. Ainda que muitos desses estudos se limitem a modelos animais ou patologias correlatas, eles fornecem subsídios para futuras aplicações clínicas em humanos, especialmente nos campos da virologia e da medicina reprodutiva.

Portanto, a integração entre o controle virológico, o equilíbrio imunológico e as técnicas de reprodução assistida deve ser o foco das abordagens terapêuticas atuais. A fertilização *in vitro*, ao lado de estratégias diagnósticas precisas e terapias adjuvantes, representa uma alternativa realista e segura para casais com infertilidade associada ao HPV, ampliando as possibilidades de sucesso gestacional e qualidade de vida reprodutiva.

REFERÊNCIAS

ATHANASIOU, A. *et al.* HPV vaccination and cancer prevention. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 65, p. 109-124, 2020.

BHATLA, N.; SINGHAL, S. Primary HPV screening for cervical cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 65, p. 98-108, 2020.

BOWDEN, S. J. *et al.* Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. **BMC Medicine**, v. 21, n. 1, p. 274, 2023.

CAPRA, G. *et al.* Human papillomavirus (HPV) infection and its impact on male infertility. **Life**, v. 12, n. 11, p. 1919, 2022.

CHENAFI-ADHAM, S. *et al.* Impact of Human Papillomavirus (HPV) on Male and Female Fertility. **Pathogens**, v. 13, n. 12, p. 1076, 2024.

DANTAS, I. C. R.; VADOR, R. M. F. A abordagem do enfermeiro no diagnóstico das IST's versus a infertilidade feminina na atenção básica. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 68-68, 2021.

DAS, S. *et al.* The impact of human papilloma virus on human reproductive health and the effect on male infertility: An updated review. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 4, p. e28697, 2023.

DEMIR, M. *et al.* The effect of human papilloma virus vaccination on embryo yield and clinical in vitro fertilisation outcomes: A matched retrospective cohort study. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 41, n. 3, p. 421-427, 2021.

DEPUYDT, C. *et al.* Negative impact of elevated DNA fragmentation and human papillomavirus (HPV) presence in sperm on the outcome of intra-uterine insemination (IUI). **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 717, 2021.

DUAN, L. *et al.* Correlation between human papillomavirus infection and reproduction. **Ginekologia Polska**, v. 93, n. 4, p. 329-333, 2022.

GOULART, A. C. X. *et al.* HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 24, n. 4, p. 492, 2020.

GRASSI, V. M. T. *et al.* Análise da infecção por Chlamydia trachomatis e fatores associados em mulheres portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e alto índice de coinfeção por Papillomavírus humano (HPV) no Maranhão. **Braz J Dev**, v. 7, n. 6, p. 54921-54934, 2021.

ILLAH, O.; OLAITAN, A. Updates on HPV vaccination. **Diagnostics**, v. 13, n. 2, p. 243, 2023.

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, p. 29, 2021.

LUGO, L. Z. A. *et al.* Cytokine profiling of samples positive for Chlamydia trachomatis and Human papillomavirus. **PLoS One**, v. 18, n. 3, p. e0279390, 2023.

MATTEI, G. *et al.* Optimizing Reproductive Options for Young Women with Cervical Cancer. **Reproductive Medicine**, v. 5, n. 4, p. 263-279, 2024.

MOURA, L. L.; CODEÇO, C. T.; LUZ, P. M. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210001, 2020.

PARANHOS, S. G. *et al.* A associação entre infecção por *Chlamydia trachomatis* e infertilidade feminina: uma revisão sistemática dos mecanismos patológicos e impactos clínicos. **Lumen et Virtus**, v. 15, n. 41, p. 5508-5519, 2024.

SUCATO, A. *et al.* Human papillomavirus and male infertility: what do we know? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17562, 2023.

TARCSAI, K. R. *et al.* The effects of Avemar treatment on feline immunodeficiency virus infected cell cultures. **Veterinary Medicine and Science**, v. 9, n. 4, p. 1446-1455, 2023.

TERZIC, M. *et al.* Reproductive and obstetric outcomes after fertility-sparing treatments for cervical cancer: current approach and future directions. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 7, p. 2614, 2023.

TRAMONTANO, L. *et al.* Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes. **Reproductive Biology**, v. 23, n. 2, p. 100753, 2023.

USYK, M. *et al.* Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 3, p. e1008376, 2020.

WEI, S. *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection in the female partner of infertile couples undergoing IVF/ICSI-ET and subsequent reproductive outcomes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 23, p. 7185, 2022.

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, p. 955-969.e4, 2020.

XIE, W. *et al.* Impact of cervical intraepithelial neoplasia and treatment on IVF/ICSI outcomes. **Human Reproduction**, v. 38, suppl. 2, p. iii14-ii23, 2023.

ZULLO, F. *et al.* Human papillomavirus infection in women undergoing in-vitro fertilization: effects on embryo development kinetics and live birth rate. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 21, n. 1, p. 39, 2023.