

O impacto do HPV na infertilidade masculina

The impact of HPV on male infertility

Daphne Ferreira Pontes de Souza

Graduanda de Biomedicina

Instituição: Centro Universitário IBMR

Endereço: Rua Correia Dutra , 126 – Catete – CEP: 22210-050 – RJ

Email: daphnepontes32@gmail.com.

Samara Gomes da Silva

Graduanda de Biomedicina

Instituição: Centro Universitário IBMR

Endereço: Rua Correia Dutra , 126 – Catete – CEP: 22210-050 – RJ

Email: samaragomes.silva10@gmail.com

Caroline Mendes Ferreira

Doutora em Bioquímica Médica

Instituição: Centro Universitário IBMR

Endereço: Rua Correia Dutra , 126 – Catete – CEP: 22210-050 – RJ

Email: caroline.mendes@animaeducacao.com.br

RESUMO

O estudo em questão busca discutir em como o HPV, um DNA vírus de cadeia dupla, pode estar relacionado à infertilidade masculina. Alguns tipos de HPV, classificados como de baixo ou alto risco oncogênico, podem interferir nas células germinativas e na função testicular. O estudo do HPV no sêmen é recente, mas evidências sugerem seu impacto na fertilidade masculina. Essa revisão bibliográfica aborda as implicações do HPV na infertilidade masculina, enfatizando a importância da prevenção, diagnóstico e tratamento adequados para mitigar os riscos associados a essa infecção.

Palavras-chave: Infertilidade masculina , HPV, prevenção, vacinação.

ABSTRACT

The study in question seeks to discuss how HPV, a double-stranded DNA virus, may be related to male infertility. Some types of HPV, classified as low or high oncogenic risk, can interfere with germ cells and testicular function. The study of HPV in semen is recent, but evidence suggests its impact on male fertility. This literature review addresses the implications of HPV in male infertility, emphasizing the importance of adequate prevention, diagnosis and treatment to mitigate the risks associated with this infection.

Keywords: Male Infertility, HPV, prevention, vaccination.

1. INTRODUÇÃO

Um dos fatores da infertilidade masculina pode estar relacionado às doenças sexualmente transmissíveis (IST's), como o HPV, que é um vírus não-envelopado, pertencente à família Papillomaviridae, com simetria icosaédrica, com 72 capsômeros e genoma DNA de fita dupla. (CARVALHO *et al*, 2021).

Ao entrar em contato direto através da pele ou das mucosas, o vírus contamina, em sua maior parte, as regiões genitais, ocasionando o desenvolvimento de verrugas e de lesões nas áreas afetadas, podendo afetar também a boca e a garganta. Além disso, o HPV acomete as células germinativas, interferindo na função testicular.

Os tipos de HPV que infectam o trato anogenital podem ser de baixo ou alto risco oncogênico. Os tipos que pertencem ao grupo de baixo risco (6, 11, 40, 42,43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81) ocorrem, frequentemente, em lesões benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Os tipos de HPV do grupo de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) ou oncogênicos estão associados a lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e aos carcinomas (CARVALHO *et al*, 2021).

Até o momento, o estudo do HPV no sêmen é muito recente. Entretanto, há algumas descobertas que estão facilitando o entendimento sobre o impacto do vírus na fertilidade masculina (ALVARENGA, 2010).

Nesse sentido, essa revisão bibliográfica visa compilar e organizar as principais informações disponíveis sobre o impacto do vírus HPV na infertilidade masculina. Assim, com o levantamento dos dados analisados, possibilita-se a elaboração de uma discussão do tema, abordando a relação do vírus com a infertilidade, além de diagnósticos e possíveis tratamentos.

2. OBJETIVO

O objetivo proposto para o presente trabalho é discutir em como o HPV, um vírus causador de uma infecção sexualmente transmissível, pode influenciar na Infertilidade Masculina, destacando seus impactos no funcionamento do aparelho reprodutor masculino e nos parâmetros seminais. Além disso, o trabalho busca relatar as fases clínicas da infecção, discutir formas de detecção do vírus e resaltar medidas de prevenção ao HPV.

3. METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica. Para a pesquisa, obedeceu-se a disponibilidade de consultas através de bancos de dados acadêmicos, são eles: Pub-Med, Scielo e Google Acadêmico. Sendo o Pub-Med, o mais utilizado. Também foi considerado para o estudo sites, como o da Sanar. Os artigos selecionados buscam retratar a evolução e interação do vírus HPV com a infertilidade masculina, suas consequências para a realização de técnicas de fertilização e formas de tratamento e conscientização da população masculina.

Ao realizar a pesquisa, foram escolhidos os artigos a partir de 2008 e que mais se relacionavam ao tema sobre o vírus e infertilidade masculina. As palavras-chave empregadas para a busca dos artigos foram: Infertilidade masculina, HPV e vacinação contra HPV. Em inglês foram utilizadas as palavras: Male infertility e HPV infection.

Para seleção dos artigos os critérios de inclusão foram: artigos que falassem sobre as consequências do vírus HPV no organismo masculino, técnicas de reprodução assistida e vacinação da população jovem contra o vírus. Os critérios de exclusão são os artigos publicados antes de 2008 e que possuem como principal foco a relação do vírus HPV na saúde da mulher ou relacionados a câncer de colo no útero.

4. DESENVOLVIMENTO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) são patologias que afetam milhões de jovens e podem ser transmitidas de pessoa para pessoa, através de contato sexual, se alojando em sua maioria em órgãos genitais e trazendo consequências severas para o portador.

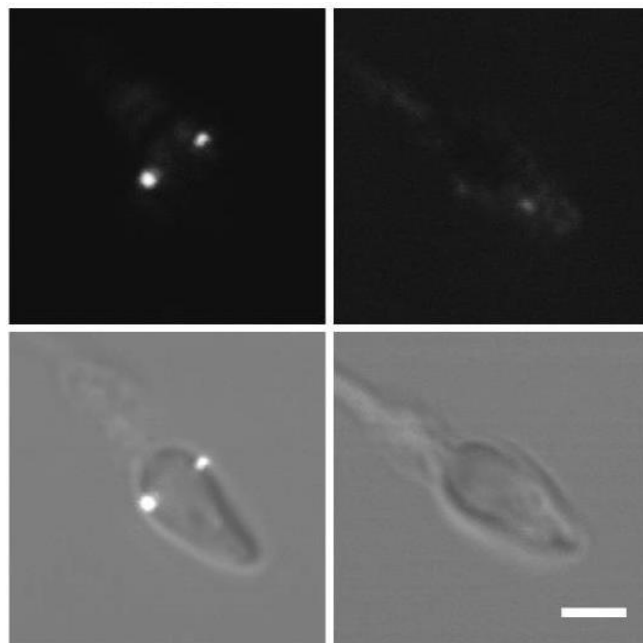
De início, após a infecção, o papilomavírus humano (HPV) não se manifesta de imediato, pois possui uma longa fase assintomática. Na maior parte dos casos, a infecção só é descoberta quando começam a ocorrer complicações graves, como o câncer ou dificuldade de concepção, que é quando os casais procuram por tratamento e podem receber o diagnóstico de infertilidade por fator masculino. (GOULART *et al*, 2020).

A infecção pelo vírus pode ser apresentada por 3 formas: Latente, de apresentação subclínica e de apresentação clínica. Na forma latente, os indivíduos infectados não tiveram desenvolvimento de lesões, podendo permanecer assim por toda a vida. No entanto, alguns pacientes podem desenvolver, após muitos anos de infecção, condilomas ou alterações nas células do colo do útero, no caso da mulher. Nesse caso, por falta de manifestação clínica, citológica ou histológica, devem ser realizados exames de biologia molecular para detecção viral. Na forma de apresentação subclínica, há lesões (verrugas genitais) ou lesões pré-cancerosas (neoplasia intraepitelial cervical – CIN) que podem ser diagnosticadas por exame de Papanicolau e/ou Colposcopia, com ou sem biópsia. Geralmente, as lesões intraepiteliais escamosas de baixo ou alto risco são detectadas com mais frequência. Já na forma de apresentação clínica (lesão macroscópica), o indivíduo apresenta verrugas genitais ou o condiloma acuminado. Essas lesões possuem superfície granulosa, podendo ser únicas ou múltiplas, restritas ou disseminadas, hiperpigmentadas, da cor da pele ou eritematosas (avermelhadas). As lesões que são maiores costumam se assemelhar ao aspecto de “couve-flor” e as pequenas possuem aparência em placas (SANAR, 2022).

Vale ressaltar que nem todas as pessoas infectadas pelo HPV passarão por todas as fases mencionadas acima. Além disso, a velocidade de progressão entre as fases pode variar de pessoa para pessoa e nem todas as infecções por HPV levam ao desenvolvimento de lesões genitais ou câncer. Grande parte das infecções são transitórias e são eliminadas pelo sistema imunológico sem causar complicações clínicas. Vacinas estão disponíveis para prevenir a infecção por alguns tipos de HPV que estão associados a lesões genitais e câncer.

A Infertilidade afeta 15% dos casais, onde metade são casos masculinos e, desses casos, 15% podem estar relacionados as Doenças Sexualmente Transmissíveis (PELLATI *et al*, 2008). Ocorrendo a infecção por HPV nos homens, é possível observar que alterações no funcionamento do aparelho reprodutor masculino, além do comprometimento dos parâmetros microscópicos do sêmen, sendo eles: motilidade, concentração, morfologia e número de espermatozoides. Além disso, em casos em que o casal deseja optar por fertilização em clínicas de reprodução assistida, há uma maior taxa de aborto espontâneo (GOULART *et al*, 2020). Ao ocorrer a infecção pelo HPV, é possível identificar o DNA presente na área interna: na uretra, no ducto deferente, epidídimo e testículo. Segundo Pérez (2009), foi confirmada a presença do vírus HPV em regiões distintas da extremidade da cabeça do espermatozoide. Além disso, em uma pesquisa realizada por Foresta (2010) , foi confirmado que de 100 jovens adultos, 10 indivíduos estavam com a infecção do HPV, onde cerca de 25% de amostras apresentaram espermatozoides com o vírus do HPV localizado na região do segmento equatorial da cabeça, como demonstra a Figura 1.

Figura 1 – HPV localizado na região do segmento equatorial na cabeça do espermatozoide.



(PÉREZ *et al*, 2009).

A adesão do DNA ocorre através da ligação entre a proteína L1 do capsídeo viral do HPV e Sydecan-1 (proteína de membrana celular que tem o papel na adesão e sinalização celular), de acordo com evidências biológicas (GAROLLA *et al*, 2012).A proteína L1 é um componente

principal da estrutura do vírus do papiloma humano, onde representa 80% das proteínas do capsídeo viral. No caso da infertilidade masculina, a presença do vírus ocasiona a produção de anticorpos contra a proteína L1 que, como está complexada à Sydecan-1, ao ser alvo do sistema imune, interfere na funcionalidade, qualidade e produção dos espermatozoides (LETO, 2011), dificultando a capacidade de fertilizar o ovócito. Dessa forma, ocorre a diminuição da fertilidade do homem com o vírus HPV.

Em relação aos parâmetros espermáticos e sobre a redução na motilidade espermática, há a reflexão de que o espermatozoide poderá ser um vetor da transmissão do vírus para o útero e consequentemente para o bebê, tornando a chance de ocorrer um aborto ainda maior, caso venha ocorrer a fecundação (GAROLLA *et al*, 2012). Dessa forma, já identificado o vírus, os casais podem optar por técnicas de Reprodução Humana. No entanto, ainda assim poderá ocorrer o risco do espermatozoide infectado por HPV transferir os genes L1 (gene tardio/estrutural do HPV – sintetiza proteínas do capsídeo e se manifesta na camada superficial do epitélio, onde elas serão necessárias no final do ciclo para finalizar a montagem) e E6/E7 (genes precoces do vírus – responsáveis por controlar as funções do início do ciclo de vida do vírus, incrementando também a manutenção, replicação e transcrição do DNA) do capsídeo do vírus para os ovócitos (FORESTA *et al*, 2014).

Para a detecção do vírus HPV, realiza-se o diagnóstico histopatológico das lesões ou da detecção do DNA com carga viral nas células. Para isso, são realizadas técnicas de hibridização, como a *Southern blot*, que possui alta especificidade e sensibilidade. Essa técnica possibilita avaliar a quantidade de DNA presente na lesão. Devido ao fato de existirem diversos tipos do vírus HPV, a técnica tem algumas limitações e não detecta as sequências de DNA que não são conhecidas. Já o *Dot blot* e *Reverse blot* são técnicas utilizadas para detectar e quantificar a presença de proteínas em uma amostra. *Dot blot* detecta a presença de uma proteína específica em uma amostra, enquanto o *Reverse blot* identifica a presença de anticorpos específicos em amostras de soro. Ambas são trabalhosas, porém rápidas, e apresentam sensibilidade similar e boa acurácia. A hibridização *in situ* permite detectar o tipo e localização do vírus, já que o teste possibilita identificar sequências mais específicas de DNA/RNA do vírus nos tecidos e o risco (baixo ou alto). Outra técnica é a Captura híbrida, muito segura e de fácil realização e reprodutibilidade, além disso é utilizada para identificar a presença de até 13 tipos de HPV de alto risco e 5 de baixo risco. A reação de polimerização em cadeia (PCR - *polymerase chain reaction*) é o método mais sensível e mais utilizado para detecção viral e encontra sua principal aplicação em situações em que a quantidade de DNA disponível é reduzida. Após a amplificação do DNA viral pela PCR, o material precisa ser submetido a uma técnica que

permita a identificação do tipo de HPV, onde as principais técnicas utilizadas para identificar são a *Southern blot*, *Dot blot*, Hibridização Reversa, Restrição Enzimática e Sequenciamento (LETO, 2011). Diagnósticos para condilomas que se apresentam de forma clínica para homens, podem ser realizados os exames de Peniscopia, onde analisa pequenas lesões no pênis, região perianal ou verrugas micriscópicas visualizadas pelo peniscópio (instrumento de ampliação de imagem) que podem ser indicativas do HPV. Além disso, a Anuscopia serve para analisar possíveis lesões no ânus que podem indicar o vírus, sendo utilizado o anuscópio, um aparelho que possui uma câmara e lâmpada para analisar a mucosa do ânus de forma mais detalhada. A Biópsia é realizada através da peniscopia/anuscopia quando observa-se alterações nas células que podem indicar células cancerígenas que acaba afetando posteriormente na infertilidade masculina (SANAR, 2022).

4.1 TRATAMENTO

As formas de tratamento contra o vírus variam dependendo do seu estágio e forma. Em caso de suspeita por infecção do HPV, o paciente deve se consultar com um urologista para uma avaliação e também para que seja realizada a peniscopia. Caso tenha a presença de verrugas, é recomendado o uso de medicamentos como: pomadas, cremes ou ácido tricloroacético. Além deles, remédios são utilizados para fortalecer a imunidade. Outros tipos de tratamentos para a retirada das verrugas são: tratamento cirúrgico, cauterização ou crioterapia (DINULOS, 2023). Deve-se ressaltar que o tratamento das verrugas não elimina a infecção por HPV. O DNA do HPV, que permanece nas células infectadas pode se manter inativo (latente) por períodos prolongados e o primeiro episódio ou recorrência de sintomas pode acontecer após meses ou até anos da infecção inicial. Assim, aqueles que não eliminam o HPV também podem transmitir o vírus, mesmo após o tratamento ou remoção das lesões. A recorrência das verrugas após eliminação inicial é comum: no período de um ano após o tratamento, aproximadamente metade dos casos desenvolve novas verrugas (CHOW *et al*, 2015).

Para casais jovens que podem esperar, é uma opção aguardar em torno de 6 meses e repetir os exames, aumentando a chance de gravidez natural ou com tratamento, através de acompanhamento médico (CAMBIAGHI, 2022). Quando o HPV está presente no sêmen, as taxas de sucesso nas técnicas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV), são menores (ZARTH, 2021).

Deve ser considerado, ainda, que a presença de verrugas genitais atua como "marcador" de IST, pois estima-se que 20% das pessoas com verrugas anogenitais tenham uma IST simultânea,

incluindo clamídia, infecção pelo HIV e sífilis. Por conseguinte, o rastreamento de outras IST deve ser orientado (CARVALHO *et al.*, 2021).

4.2 PREVENÇÃO

A melhor maneira de prevenir o HPV é por meio da vacinação antes do início da vida sexual e também pelo uso de preservativos. No Brasil, a vacina é distribuída gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e é indicada para meninos e meninas e adolescentes de 9 a 14 anos, com esquema de 2 doses.

Em suma, para melhorar o atual cenário do contágio do HPV e de outras IST, além de levar educação sobre esse assunto aos jovens e adultos, é preciso ampliar políticas públicas de vacinação às pessoas não contaminadas pelos vírus.

5.CONCLUSÃO

A conclusão deste trabalho destaca a importância de compreender e abordar o impacto do Papilomavírus Humano (HPV) na infertilidade masculina. Ao longo desta pesquisa, foi possível constatar a relevância clínica e epidemiológica dessa infecção viral, que, muitas vezes negligenciada, pode ter consequências significativas para a saúde reprodutiva masculina. Esta infecção pode resultar na infertilidade masculina devido a alterações nos parâmetros seminais provocadas pelo vírus HPV. A presença do vírus nos espermatozoides pode causar a transferência para oócitos fertilizados, diminuindo as taxas de sucesso em técnicas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV), aumentando o risco de aborto ou tendo a possibilidade de transmissão vertical da mãe para o filho na hora do parto. Procuramos lançar luz sobre um tema muitas vezes subestimado, mas de significativa importância.

Além disso, a conclusão ressalta a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos exatos pelos quais o HPV afeta a fertilidade masculina, bem como para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento. O papel da imunização contra o HPV, já comprovado na prevenção de cânceres relacionados, também merece destaque como uma ferramenta potencial na proteção da fertilidade masculina.

Em última instância, este estudo reforça a importância contínua da pesquisa, da educação e da prática clínica informada para lidar com o impacto do HPV na saúde reprodutiva masculina. Ao fazê-lo, almeja-se contribuir para aprimorar as estratégias preventivas, diagnósticas e terapêuticas, visando não apenas a preservação da fertilidade, mas também o bem-estar global dos indivíduos afetados por essa condição.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, Conrado. Vírus HPV no sêmen: importância atual e a busca pelo tratamento – estamos lidando com uma pandemia? Conrado Alvarenga M.D.: **Infertilidade masculina e andrologia**, 2010. Disponível em: <https://conradoalvarenga.com.br/blog-internas/101-virus-hpv-no-semen-importancia-atual-e-a-busca-pelo-tratamento-estamos-lidando-com-uma-pandemia.html>. Acesso em: 14 abr. 2023.

CAMBIAGHI, Arnaldo Schizzi ; LEÃO, Rogério De Barros Ferreira . HPV NO SÊMEN CAUSA INFERTILIDADE E AUMENTA A CHANCE DE ABORTO. **IPGO**, 2022. Disponível em: <https://ipgo.com.br/hpv-no-semen-causa-infertilidade-e-aumenta-a-chance-de-aborto/>. Acesso em: 17 out. 2023.

CARVALHO, Newton Sergio De Carvalho et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **SciELO**, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/xLM3FTG5mnTM8kHT7b8HLpn/#>. Acesso em: 17 out. 2023.

CHOW, Eric P F et al. Human papillomavirus in young women with Chlamydia trachomatis infection 7 years after the Australian human papillomavirus vaccination programme: a cross-sectional study. **PubMed**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201300/>. Acesso em: 17 out. 2023.

DINULOS, James G. H. et al. Verrugas: verrugas vulgares. **Manual MSD**, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-dermatol%C3%B3gicos/doen%C3%A7asviraisdapele/verrugas#:~:text=Verrugas%20costumam%20ser%20autolimitadas%2C%20mas,e%20f%C3%A1rmacos%20t%C3%B3picas%20ou%20injetadas..> Acesso em: 20 nov. 2023.

Estrutura do Espermatozoide. **Library**. Disponível em: <<https://1library.org/article/estrutura-do-espermatoz%C3%B3ide-revis%C3%A3o-de-literatura.nq7k1rkz>>. Acesso em: 21 out. 2023.

FORESTA, C. et al. Significado clínico e prognóstico do DNA do papilomavírus humano no espermatozoide ou células esfoliadas de pacientes inférteis e indivíduos com fatores de risco. **Fertilidade e esterilidade**, v. 94, n. 5, p. 1723-1727, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20056213/>. Acesso em: 21 out, 2023.

FORESTA, C. et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal, *Andrology*, v. 3, n. 2, p. 163-173, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.284>. Acesso em: 17 jun. 2023.

GAROLLA, A. et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. **Human Reproduction (Oxford, Inglaterra)**, v. 27, n. 4, p. 967-973, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/4/967/681782?login=false>. Acesso em: 17 jun. 2023.

GOULART, A. C. X. et al. HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 24, n. 4, p. 492-497, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7558888/?report=reader>. Acesso em: 09 jun. 2023.

INFERTILIDADE: definição, epidemiologia, causas e mais. **Sanar**, 21 jul. 2019. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/infertilidade>. Acesso em: 02 abr. 2023.

LETO, M. DAS G. P. et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/W8xQS6MSSk7tT8CLRCnbs8f/>. Acesso em: 14 out. 2023..

Oliveira, M.; Oliveira, F.; ETEMAD-MOGHADAM, S. Expressão estromal e epitelial sindecana-1 em tumores benignos e malignos de glândulas salivares: qual é mais reflexo do comportamento? **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 87, n. 2, p. 171-177, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/BkNtVJ4KwkMfpKtgcnwg6BR/>. Acesso em: 14 out. 2023.

PELLATI, Donatella et al. Genital tract infections and infertility. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 140, n. 1, p. 3–11, 2008. Disponível em: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(08\)00136-X/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(08)00136-X/fulltext). Acesso em 20 out. 2023.

PÉREZ-ANDINO, J.; RIBEIRO, C. B.; RIBBECK, K. Adsorção do Papilomavírus humano 16 em espermatozoides humanos vivos. **PloS One**, v. 4, n. 6, p. e5847, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689348/#pone.0005847-Buck2>. Acesso em: 20 out. 2023.

Resumo de HPV (completo) – Sanarflix - **Sanar Medicina**. Graduação Médica, 2022. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/resumo-de-hpv-epidemiologia-fisiopatologia-tratamento-sanarflix>>. Acesso em: 15 out. 2023.

ZARTH, Ana Lúcia Bertini. HPV no homem pode prejudicar a fertilidade. **Fecondare**, 15 dez. 2021. Disponível em: <https://fecondare.com.br/artigos/hpv-e-infertilidade-masculina/>. Acesso em: 14 abr. 2023.