



**RELAÇÃO DA METILAÇÃO DO DNA ESPERMÁTICO COM A INFERTILIDADE MASCULINA: PERSPECTIVA COMO BIOMARCADOR COMPLEMENTAR DO FATOR MASCULINO NA INFERTILIDADE CONJUGAL**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN SPERM DNA METHYLATION AND MALE INFERTILITY: A PERSPECTIVE ON ITS USE AS A COMPLEMENTARY BIOMARKER OF THE MALE FACTOR IN CONJUGAL INFERTILITY***

***LA RELACIÓN ENTRE LA METILACIÓN DEL ADN DE LOS ESPERMATOZOIDES Y LA INFERTILIDAD MASCULINA: UNA PERSPECTIVA COMO BIOMARCADOR COMPLEMENTARIO DEL FACTOR MASCULINO EN LA INFERTILIDAD CONYUGAL***

Ana Luiza da Costa Terço<sup>1</sup>, Cristine Souza dos Santos<sup>1</sup>, Luciana Bezerra Munhoz<sup>1</sup>, Graziella da Silva Lima<sup>1</sup>, Ana Karolina Pedreno Trindade Dutra<sup>1</sup>, Dairisbel Del Valle Berenguel Rivero<sup>1</sup>, Endrya Ferreira Vellozo<sup>1</sup>, Yasmin Silva Medeiros<sup>1</sup>, Francjara Araújo da Silva<sup>2</sup>

e768134

<https://doi.org/10.47820/recima21.v7i6.8134>

PUBLICADO: 06/2026

**RESUMO**

O estudo analisa a relação entre metilação do DNA espermático e a infertilidade masculina, avaliando seu potencial como biomarcador complementar ao espermograma convencional. Para isso aplica a metodologia de revisão integrativa de literatura realizada por meio das bases SciELO, PubMed, Repositório institucional USP e periódicos, limitando-se a estudos em português e inglês, publicados entre 2010 e 2025. Foram incluídos 15 artigos após a aplicação dos critérios de elegibilidade. Previamente à análise do material selecionado são abordados os tópicos de infertilidade masculina, englobando complexidade e limitações, o conceito base de metilação do DNA em relação a fertilidade masculina, e a metilação do DNA espermático como biomarcador de infertilidade conjugal. Foi encontrado na literatura analisada que a metilação global e a gene-específica impactam negativamente a espermatogênese e a qualidade do DNA espermático, apresentando a relação entre as modificações epigenéticas com o estresse oxidativo e outros fatores de estilo de vida, observando caráter reversível por meio de intervenções nutricionais e redução de exposições deletérias. A análise epigenética identifica falhas moleculares em casos previamente diagnosticados como infertilidade idiopática, com repercussões diretas no desenvolvimento embrionário e na saúde da prole, sendo entendido que a metilação do DNA espermático constitui ferramenta complementar promissora para o diagnóstico da infertilidade conjugal. Contudo, sua transição para a prática clínica atual é limitada pela necessidade de padronização metodológica e validação de biomarcadores específicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Infertilidade masculina. Metilação do DNA espermático. Epigenética.

**ABSTRACT**

*This study analyzes the relationship between sperm DNA methylation and male infertility, evaluating its potential as a complementary biomarker to conventional semen analysis. To this end, it applies an integrative literature review methodology using the SciELO, PubMed, USP institutional repository, and periodical databases, limiting itself to studies in Portuguese and English published between 2010 and 2025. Fifteen articles were included after applying the eligibility criteria.*

<sup>1</sup> Centro Universitário CEUNI - FAMETRO, graduanda em Biomedicina.

<sup>2</sup> Centro Universitário CEUNI – FAMETRO, Doutora em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva.



*Prior to analyzing the selected material, the topics of male infertility are addressed, encompassing its complexity and limitations, the basic concept of DNA methylation in relation to male fertility, and sperm DNA methylation as a biomarker of conjugal infertility. The literature reviewed found that global and gene-specific methylation negatively impact spermatogenesis and sperm DNA quality, demonstrating a relationship between epigenetic modifications and oxidative stress and other lifestyle factors, with reversibility observed through nutritional interventions and reduction of deleterious exposures. Epigenetic analysis identifies molecular defects in cases previously diagnosed as idiopathic infertility, with direct repercussions on embryonic development and offspring health. Sperm DNA methylation is understood to be a promising complementary tool for the diagnosis of conjugal infertility. However, its transition to current clinical practice is limited by the need for methodological standardization and validation of specific biomarkers.*

**KEYWORDS:** Male infertility. Sperm DNA methylation. Epigenetics

#### **RESUMEN**

*Este estudio analiza la relación entre la metilación del ADN espermático y la infertilidad masculina, evaluando su potencial como biomarcador complementario al análisis de semen convencional. Para ello, aplica una metodología de revisión bibliográfica integradora utilizando las bases de datos SciELO, PubMed, el repositorio institucional de la USP y publicaciones periódicas, limitándose a estudios en portugués e inglés publicados entre 2010 y 2025. Se incluyeron quince artículos tras aplicar los criterios de elegibilidad. Antes de analizar el material seleccionado, se abordan los temas de la infertilidad masculina, abarcando su complejidad y limitaciones, el concepto básico de metilación del ADN en relación con la fertilidad masculina y la metilación del ADN espermático como biomarcador de infertilidad conjugal. La literatura revisada encontró que la metilación global y específica de genes impacta negativamente la espermatogénesis y la calidad del ADN espermático, demostrando una relación entre las modificaciones epigenéticas y el estrés oxidativo y otros factores del estilo de vida, con reversibilidad observada a través de intervenciones nutricionales y reducción de exposiciones nocivas. El análisis epigenético identifica defectos moleculares en casos previamente diagnosticados como infertilidad idiopática, con repercusiones directas en el desarrollo embrionario y la salud de la descendencia. Se considera que la metilación del ADN espermático es una herramienta complementaria prometedora para el diagnóstico de la infertilidad conyugal. Sin embargo, su integración en la práctica clínica actual se ve limitada por la necesidad de estandarización metodológica y validación de biomarcadores específicos.*

**PALABRAS CLAVE:** Infertilidad masculina. Metilación del ADN de los espermatozoides. Epigenética.

#### **INTRODUÇÃO**

A infertilidade conjugal é questão de saúde pública que afeta milhões de casais ao redor do mundo, atingindo cerca de 15% dos casais em escala global, sendo o fator masculino responsável por aproximadamente 50% dos casos. Tradicionalmente, investiga-se a infertilidade masculina por meio de espermograma, método considerado padrão e que mesmo fornecendo



informações de parâmetros seminais como motilidade, morfologia e concentração, ainda apresenta limitações na identificação e avaliação da função espermática.

Havendo a necessidade de métodos que avaliem a qualidade espermática em espectro de sua função, cresce a atenção por investigações que analisem biomarcadores complementares. Dentre os quais podem ser destacados as modificações epigenéticas, em especial a metilação do DNA espermático sendo processo importante à regulação da expressão gênica, também do desenvolvimento embrionário.

Fatores relacionados ao estilo de vida, como alimentação inadequada, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e exposição a agentes oxidativos, podem interferir diretamente nos padrões de metilação do DNA espermático. Nutrientes como ácido fólico (vitamina B9), vitamina B12, vitamina B6, metionina, colina e zinco desempenham papel fundamental no ciclo do carbono único, processo bioquímico responsável pela doação de grupos metil necessários para a metilação do DNA. Deficiências nutricionais podem contribuir para alterações epigenéticas associadas à infertilidade masculina e à redução da qualidade seminal.

Assim, a questão norteadora desta pesquisa é: qual a relação entre a metilação do DNA espermático e a infertilidade masculina, e em que medida esse parâmetro pode atuar como biomarcador complementar na avaliação da infertilidade conjugal?

A relevância da pesquisa se pauta na magnitude do problema, como dito, a infertilidade masculina representa fator de quase metade dos casos globais de infertilidade conjugal, em conjunto a isso o método padrão que a investiga carece da capacidade avaliativa da função espermática e qualidade do espermatozoide, o que justifica aprofundar o conhecimento acerca dos mecanismos epigenéticos envolvidos na infertilidade masculina, considerando o potencial da metilação do DNA como biomarcador promissor na prática clínica e na medicina reprodutiva.

O presente estudo objetiva analisar a relação entre a metilação do DNA espermático e a infertilidade masculina, destacando seu potencial como biomarcador complementar na avaliação da infertilidade conjugal. Para isso, aplica metodologia de pesquisa revisão integrativa de literatura, reunindo e analisando literatura já produzida sobre a temática, previamente fundamenta-se a descrição da heterogeneidade da infertilidade masculina, expondo as limitações do espermograma convencional e abordando o papel da metilação do DNA como mecanismo epigenético essencial na regulação gênica, bem como diferenciando a metilação global da metilação gene-específica e suas implicações na fertilidade masculina, discutindo a metilação do DNA espermático como ferramenta complementar ao espermograma, avaliando o potencial de reversibilidade das alterações epigenéticas e apontando as limitações atuais de sua aplicação como marcador clínico.



## REFERENCIAL TEÓRICO

### **Infertilidade masculina: complexidade e limitações**

Infertilidade masculina é condição multifatorial que envolve uma gama de alterações e distúrbios, podendo ter origem em fatores como “anomalias anatômicas, genéticas e sistêmicas, além de doenças neurológicas, infecções, traumas, causas iatrogênicas, exposição a agentes gonadotóxicos” e a formação de anticorpos contra os espermatozoides (Barros; Santos; Carvalho, 2020).

Dentre os hábitos potencialmente negativos à fertilidade masculina são destacados o tabagismo, o alcoolismo, consumo de psicotrópicos ou outras drogas ilícitas, sedentarismo ou mesmo a prática excessiva de exercícios físicos, podem ser apontados restrições alimentares, consumo excessivo de cafeína, abuso de testosterona ou esteroides anabolizantes, ou, ainda, frequência excessiva de relações sexuais (Vander, 2018; Samplaski *et al.* 2015; Teixeira, 2021).

No caso de infertilidade por fator masculino envolve-se a interação de diversos órgãos, como o hipotálamo, as gônadas e a hipófise, englobando processos regulados e arquitetados de maneira única a exemplo da espermatogênese (Grangeiro, 2018), o fenótipo é influenciado por diversos fatores como idade, obesidade, doenças infecciosas ou sistêmicas, alterações imunológicas e outros que podem levar a alteração da espermatogênese (Grangeiro, 2018; Bieniek *et al.*, 2016).

Teixeira (2021) afirma que homens geneticamente subférteis podem apresentar desequilíbrio no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ou alterações no desenvolvimento e maturação de espermatozoides, afetando sua fertilidade já limítrofe quando expostos a substâncias tóxicas, poluentes ambientais e drogas.

Ainda, é importante salientar que muitos casos de infertilidade masculina podem resultar de anomalias citogenéticas e microdeleções do cromossomo Y, sendo essas anomalias cromossômicas prevalentes em homens inférteis, havendo variação de 2 a 8% na incidência de fator cromossômico de risco (Barros; Santos; Carvalho, 2020).

Os fatores genéticos têm recebido maior atenção nos últimos tempos por meio de estudos voltados à epigenética na espermatogênese e também na infertilidade masculina (Rotondo *et al.*, 2021).

Segundo Santi *et al.* (2017) “o termo epigenética se refere ao estudo de modificações hereditárias na função gênica em nível mitótico e/ou meiótico, não justificadas por alterações na



sequência de DNA”, ao passo que Giaccone *et al.* (2019) traz que a epigenética é o processo de regulação gênica sem alterações na sequência de DNA, incluindo a metilação do DNA.

Diante deste contexto, a espermatogênese é vulnerável a alterações epigenéticas, visto que diversas modificações ocorrem durante a formação de espermatozoides maduros, o que permite a reorganização estrutural da cromatina espermática, de maneira que desregulações no processo de metilação do DNA durante a espermatogênese podem resultar em anomalias de genes-alvo, podendo inclusive acarretar a infertilidade (Rotondo *et al.*, 2021).

### **Metilação do DNA na fertilidade masculina**

Existem indícios substanciais que associam a espermatogênese anormal e distúrbios epigenéticos com a metilação do DNA (Barros; Santos; Carvalho, 2020), Carrell (2012) afirma que mudanças epigenéticas no espermatozoide podem afetar funções em diferentes níveis, a exemplo de modificações químicas na estrutura das histonas ou a metilação do DNA.

Segundo Santi *et al.* (2017) a metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais estudados, ocorrendo durante o desenvolvimento embrionário e sendo relacionada a processos fisiológicos, a exemplo do imprinting genômico. Trata-se de um processo bioquímico no qual ocorre a adição de um grupo metil (-CH<sub>3</sub>) à citosina, geralmente na posição 5 do carbono, sendo essa reação mediada por enzimas específicas (Rotondo *et al.*, 2021).

Esse mecanismo desempenha papel fundamental na regulação da expressão gênica, podendo levar ao silenciamento ou ativação de genes, dependendo do contexto celular. A metilação do DNA desempenha papel essencial na regulação da célula embrionária, visto que durante o desenvolvimento de células germinativas o genoma é exposto a remodelações por ondas de desmetilação e metilação do DNA (Rotondo *et al.*, 2021).

No contexto da linhagem germinativa masculina, a metilação do DNA é especialmente relevante, uma vez que falhas no estabelecimento adequado desses padrões podem resultar em alterações na regulação gênica, comprometendo a função espermática e contribuindo para a infertilidade masculina (Rotondo *et al.*, 2021).

A ausência de metilação em retrotransposons pode influenciar a disseminação pelo genoma, o que gera mutagênese por inserção e diversas doenças como infertilidade masculina (Rotondo *et al.*, 2021). Alterações na metilação podem afetar regiões específicas do genoma, incluindo elementos regulatórios e sequências repetitivas, o que pode gerar instabilidade genética e impactar negativamente a qualidade do DNA espermático.

O estudo realizado por Sawant *et al.* (2025) sobre a interação entre o número de cópias de DNA mitocondrial do espermatozoide e a metilação do DNA nuclear em coortes clínicas e não



clínicas, apresentou forte associação entre o número de cópias de mtDNA no esperma e a metilação do DNA nuclear em homens de coortes clínicas e não clínicas, havendo observação de padrões de metilação, que se sobrepõem entre as coortes, foram associadas a genes enriquecidos que se relacionam na geração de gametas e desenvolvimento inicial da vida.

O mesmo estudo apresentou potencial interação entre o número de cópias de mtDNA no esperma e a metilação do DNA nuclear, o que pode ajudar a explicar os mecanismos que associam entre níveis elevados de mtDNA e qualidade seminal reduzida com menor sucesso reprodutivo.

Outro estudo feito por Nanassy e Carrell (2011) sobre a metilação anormal do promotor de CREM, relacionando a infertilidade masculina e a baixa qualidade do esperma apontando melhora em espermatozoides selecionados por centrifugação em gradiente de densidade trouxe em seus resultados taxa significativamente maior de metilação do CREM nos pacientes com protaminação anormal e oligozoospermia quando comparados ao grupo controle.

O estudo demonstrou que a concentração espermática, a motilidade espermática e a morfologia normal da cabeça estavam negativamente correlacionadas com a quantidade de metilação de CpG, e que os espermatozoides selecionados da fração de 90% do gradiente exibiram menor metilação do que os espermatozoides da fração de 35%, ou seja, pacientes com dois tipos de infertilidade masculina apresentam aumento da metilação anormal do CREM, associando o aumento da metilação à diminuição da qualidade do sêmen.

### **Metilação do DNA espermático como perspectiva de marcador de infertilidade conjugal**

Embora o espermograma convencional seja o principal exame utilizado na avaliação inicial da fertilidade masculina, sua capacidade preditiva é limitada, especialmente no que se refere à avaliação da função espermática (Agarwal *et al.* 2020; Alahmar *et al.*, 2022).

Também no que tange ao fator masculino de infertilidade a análise seminal encontra obstáculo na incapacidade de avaliação da função espermática, bem como em ausência de valores de corte que possam diferenciar pacientes férteis de inférteis, de maneira que se faz necessário explorar marcadores adicionais de fertilidade a exemplo de estresse oxidativo, fragmentação do DNA espermático, marcadores genéticos e testes de função espermática (Alahmar *et al.*, 2022).

Diante desse contexto, Santana *et al.* (2019) destaca a metilação do DNA espermático como biomarcador funcional, em comparativo à análise seminal tradicional que prioriza aspectos quantitativos e morfológicos, a avaliação epigenética busca analisar a integridade da expressão gênica essencial ao desenvolvimento embrionário.



Santi *et al.* (2017) discorre sobre a associação entre a infertilidade masculina com a redução da metilação do DNA espermático no gene H19, apontando aumento na metilação dos genes MEST e SNRPN, tendo realizado avaliação extensa que identificou a análise da metilação aberrante de genes submetidos a imprinting como sendo marcadores essenciais no fluxo diagnóstico da subfertilidade masculina, mesmo que ainda fossem necessários ensaios clínicos.

Em estudo promovido para determinar os efeitos do estresse oxidativo na reprogramação epigenética nos estágios mais novos do desenvolvimento embrionário foi constatado que o impacto não apenas afeta a integridade do DNA como também a dinâmica da reprogramação epigenética, fator que pode prejudicar a contribuição genética e epigenética paterna, sendo identificado que o recrutamento do XRCC1 da via de reparo por BER para o genoma paterno já apresentando lesões oxidativas no DNA revela que o dano é reconhecido e possivelmente recuperado (Wyck *et al.*, 2018).

Segundo Rotondo (2021), o uso de mudanças na metilação do DNA como biomarcador para identificar o fator masculino da infertilidade é difícil, em virtude de tais mudanças terem pouco ou nenhum impacto biológico ou ainda, seja necessário a ocorrência de diversas mudanças para que o fenótipo infértil seja estabelecido.

Santi *et al.* (2017) aponta como principal limitação ao seu estudo a heterogeneidade dos trabalhos previamente realizados, que já se prestaram a avaliar a metilação do DNA de genes submetidos a imprinting, apresentando que 41,6% desses estudos envolvem pacientes com diagnóstico de infertilidade idiopática enquanto que todo o resto dos estudos avaliados apresenta fatores de infertilidade já conhecidos por análise seminal, que variavam de oligozoospermia a OAT.

Alguns autores apoiam a utilização de protocolos padronizados para o processamento de amostras de esperma a serem usados em estudos de metilação do DNA na infertilidade masculina, visto que mesmo pouquíssimas células contaminadas podem alterar as assinaturas epigenéticas dos espermatozoides, de maneira que a metilação do DNA espermático na infertilidade masculina pode representar importante investigação futura.

Outros estudos que analisam os níveis de metilação gênica e genômica do DNA espermático associando com disfunções reprodutivas do fator masculino, investigam a relação entre a metilação inadequada do DNA no genoma dos espermatozoides com as variações negativas nos parâmetros seminais (Rotondo *et al.*, 2021). É apontado que diversos genes que apresentam metilação anormal estão associados a alterações de parâmetros espermáticos, a exemplo da oligozoospermia, o que revela a possível relação entre a metilação do DNA espermático com a infertilidade masculina (Rotondo *et al.*, 2021).



## METODOLOGIA

### Tipo de estudo

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de analisar a relação entre a metilação do DNA espermático e a infertilidade masculina, enfatizando seu potencial como biomarcador complementar na avaliação da infertilidade conjugal.

A revisão integrativa permite reunir, analisar e sintetizar estudos científicos publicados sobre determinada temática, possibilitando uma compreensão ampliada das evidências disponíveis na literatura e favorecendo a identificação de lacunas científicas relacionadas ao tema investigado.

### Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Repositório Institucional da Universidade de São Paulo (USP) e em revistas acadêmicas disponíveis em meio eletrônico. A seleção dessas bases ocorreu devido à relevância científica e abrangência de estudos relacionados à infertilidade masculina, epigenética e reprodução humana.

Foram utilizados descritores em português e inglês relacionados ao tema, como: “infertilidade masculina”, “metilação do DNA espermático”, “epigenética” “*male infertility*”, “*DNA methylation*”, “*sperm DNA methylation*” e “*oxidative stress*”, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, com o objetivo de ampliar e direcionar os resultados da pesquisa.

Foram priorizados estudos publicados entre 2010 e 2025, buscando reunir evidências científicas mais atuais acerca da relação entre alterações epigenéticas e infertilidade masculina.

A utilização de diferentes bases de dados teve como finalidade ampliar a abrangência da pesquisa e garantir maior diversidade de estudos científicos relacionados à temática proposta.

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra, que abordassem a relação entre alterações epigenéticas, especialmente a metilação do DNA espermático, e a infertilidade masculina. Também foram considerados artigos de revisão, estudos experimentais, meta-análises, dissertações e teses relevantes para o desenvolvimento da pesquisa.



A definição dos critérios de elegibilidade teve como objetivo selecionar estudos diretamente relacionados à problemática proposta, priorizando publicações que apresentassem resultados relevantes sobre alterações epigenéticas, qualidade seminal, infertilidade masculina idiopática e potencial clínico da metilação do DNA espermático.

Foram excluídos estudos duplicados, artigos indisponíveis na íntegra, trabalhos que não apresentavam relação direta com a temática proposta e publicações com informações insuficientes para análise dos objetivos estabelecidos neste estudo. Também foram excluídos estudos realizados exclusivamente em modelos animais e publicações com abordagem superficial sobre epigenética sem relação específica com a metilação do DNA espermático.

### **Seleção dos estudos**

Inicialmente, foram identificados 48 estudos potencialmente relevantes por meio da leitura dos títulos e resumos encontrados nas bases de dados selecionadas.

Após a exclusão de estudos duplicados e daqueles que não apresentavam relação direta com a temática proposta, 26 artigos permaneceram para análise mais detalhada.

Em seguida, realizou-se a leitura completa dos trabalhos previamente selecionados, considerando sua relevância científica, metodologia empregada, principais achados e relação com os objetivos da pesquisa.

Após a leitura na íntegra, 12 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Ao final do processo de triagem e seleção, 15 estudos foram considerados relevantes para compor esta revisão integrativa da literatura.

O processo de seleção dos estudos foi organizado conforme as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, adaptadas do modelo PRISMA, buscando maior sistematização e confiabilidade metodológica.

### **Fluxograma de seleção dos estudos**

Objetivando a organização da revisão integrativa de literatura realizada, inspira-se no modelo PRISMA para elaboração do fluxograma de seleção dos estudos, não tendo sido aderido completamente o modelo.

### **Identificação**

- Estudos identificados nas bases de dados: 48

**Triagem**

- Estudos excluídos por duplicidade: 8
- Estudos excluídos após leitura de títulos e resumos: 14

**Elegibilidade**

- Estudos selecionados para leitura na íntegra: 26
- Estudos excluídos após leitura completa: 12

**Inclusão**

- Estudos incluídos na revisão integrativa: 15

**Análise dos dados**

Os dados obtidos foram organizados de forma temática, permitindo a análise e comparação dos principais achados relacionados à metilação do DNA espermático e à infertilidade masculina.

A análise buscou identificar padrões recorrentes na literatura, divergências metodológicas entre os estudos e as principais evidências acerca da utilização da metilação do DNA como possível biomarcador clínico complementar ao espermograma convencional.

Foram observadas limitações metodológicas presentes nos estudos analisados, como tamanho amostral reduzido, heterogeneidade das populações avaliadas e ausência de padronização dos métodos utilizados para análise da metilação do DNA espermático, fatores que ainda dificultam a consolidação de protocolos clínicos aplicáveis à prática reprodutiva.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO****Alterações na metilação do DNA e infertilidade masculina**

Os estudos analisados demonstram que alterações nos padrões de metilação do DNA espermático estão associadas à infertilidade masculina, especialmente em casos idiopáticos. Santi *et al.* (2017) identificaram hipermetilação em genes relacionados ao imprinting genômico, como H19 e MEST, enquanto Rotondo *et al.* (2021) destacam que tais alterações podem comprometer a regulação gênica e a função espermática.

Observa-se que essas modificações estão relacionadas a parâmetros seminais alterados, como redução da motilidade e concentração espermática. Entretanto, alguns estudos



apontam variações nos padrões de metilação entre diferentes populações, evidenciando a heterogeneidade da infertilidade masculina.

### **Impacto do estresse oxidativo nas alterações epigenéticas**

Os resultados também evidenciam que o estresse oxidativo desempenha papel central na modulação da metilação do DNA espermático. O aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) pode causar danos ao DNA e interferir na atividade das DNA metiltransferases, resultando em padrões aberrantes de metilação.

Wyck *et al.* (2018) demonstraram que o estresse oxidativo pode comprometer a reprogramação epigenética, enquanto outros estudos relacionam fatores como tabagismo, obesidade e exposição ambiental ao aumento dessas alterações. Observa-se que o impacto não se restringe à integridade do DNA, mas também à regulação gênica, contribuindo para a redução da fertilidade masculina.

Estudos recentes sugerem que determinadas alterações epigenéticas relacionadas à infertilidade masculina podem apresentar potencial de reversibilidade, especialmente quando associadas à modificação de fatores ambientais e hábitos de vida. O estresse oxidativo excessivo promove danos celulares capazes de interferir na atividade das DNA metiltransferases, enzimas responsáveis pela manutenção dos padrões de metilação do DNA, favorecendo alterações epigenéticas associadas à disfunção espermática.

Intervenções relacionadas ao estilo de vida demonstram potencial para modular esses processos moleculares. A cessação do tabagismo, a redução do consumo de álcool, a prática regular de atividade física e a diminuição da exposição a agentes oxidativos podem contribuir para a redução das espécies reativas de oxigênio (ROS), favorecendo maior estabilidade genômica e melhor integridade do DNA espermático.

Nutrientes envolvidos no metabolismo de um carbono, como ácido fólico, vitaminas B6 e B12, colina e zinco, desempenham papel fundamental nos mecanismos de doação de grupos metil necessários para os processos de metilação do DNA. A deficiência desses nutrientes pode comprometer a regulação epigenética e favorecer padrões aberrantes de metilação, enquanto a adequação nutricional pode auxiliar na manutenção da estabilidade epigenética e na melhora da qualidade seminal.

Embora ainda existam limitações metodológicas e necessidade de maior padronização clínica, os achados da literatura indicam que estratégias terapêuticas associadas ao controle do estresse oxidativo e à melhora do estilo de vida podem contribuir para a modulação parcial de



alterações epigenéticas relacionadas à infertilidade masculina, reforçando o caráter dinâmico e potencialmente reversível da metilação do DNA espermático.

### Metilação do DNA como biomarcador clínico

Os estudos indicam que a metilação do DNA espermático apresenta potencial como biomarcador complementar na avaliação da infertilidade masculina. Diferentemente do espermograma, que avalia parâmetros físicos, a análise epigenética permite identificar alterações moleculares não detectadas por métodos convencionais.

Rotondo *et al.* (2021) sugerem que a metilação pode fornecer informações adicionais sobre a qualidade funcional do espermatozoide, especialmente em casos de infertilidade sem causa aparente. No entanto, há divergências na literatura quanto à aplicabilidade clínica, devido à ausência de padronização dos métodos, variabilidade entre estudos e falta de valores de referência estabelecidos.

**Tabela 1.** Principais genes relacionados à fertilidade masculina e os impactos das alterações na metilação do DNA espermático

Gene	Função na fertilidade masculina	Impacto da alteração na metilação	Autores/Estudos relacionados
H19	Atua no controle do crescimento embrionário e no processo de imprinting genômico durante a espermatogênese.	Alterações na metilação do gene H19 estão associadas à redução da qualidade espermática, infertilidade masculina e falhas reprodutivas.	Santi <i>et al.</i> (2017); Rotondo <i>et al.</i> (2021)
MEST	Participa do desenvolvimento embrionário e da	A hipometilação desse gene pode comprometer a fertilidade e	Santi <i>et al.</i> (2017); Giaccone <i>et al.</i> (2019)



	regulação epigenética paterna.	favorecer alterações no desenvolvimento embrionário.	
IGF2	Relacionado ao crescimento celular e desenvolvimento fetal.	Alterações epigenéticas podem afetar a espermatogênese e aumentar riscos de falhas gestacionais.	Adetunji <i>et al.</i> (2025); Rotondo <i>et al.</i> (2021)
DAZL	Importante para a formação e maturação das células germinativas masculinas.	Modificações na metilação podem prejudicar a produção espermática e reduzir a fertilidade masculina.	Grangeiro (2018); Moura <i>et al.</i> (2023)
MTHFR	Participa do metabolismo do folato e do ciclo de um carbono, essenciais para os processos de metilação do DNA.	Alterações nesse gene podem favorecer danos epigenéticos, fragmentação do DNA e alterações espermáticas.	Alahmar <i>et al.</i> (2022); Adetunji <i>et al.</i> (2025)
PEG3	Relacionado à regulação do crescimento fetal e expressão gênica paterna.	Padrões anormais de metilação podem comprometer a qualidade embrionária e a fertilidade.	Rotondo <i>et al.</i> (2021); Giacone <i>et al.</i> (2019)
LINE-1	Marcador utilizado para avaliação da metilação global do DNA espermático.	Hipometilação está associada ao aumento da instabilidade genética e à	Santi <i>et al.</i> (2017); Wyck <i>et al.</i> (2018)



		infertilidade masculina.	
--	--	--------------------------	--

Fonte: pelos autores (2026).

Os estudos analisados demonstram que alterações nos padrões de metilação de genes relacionados à espermatogênese, ao desenvolvimento embrionário e à estabilidade genômica podem impactar diretamente a fertilidade masculina. A análise epigenética espermática apresenta potencial promissor como ferramenta complementar na investigação clínica da infertilidade conjugal, embora ainda existam limitações relacionadas à padronização metodológica e à aplicabilidade clínica em larga escala.

#### **Síntese crítica dos achados e implicações clínicas**

A análise dos estudos evidencia que, embora a metilação do DNA espermático represente um mecanismo relevante na infertilidade masculina, sua aplicação clínica ainda apresenta limitações importantes. Observa-se significativa convergência entre os estudos analisados quanto à associação entre alterações epigenéticas e infertilidade masculina. Grande parte das pesquisas incluídas nesta revisão identificou padrões anormais de metilação em genes relacionados ao imprinting genômico, especialmente H19 e MEST, frequentemente associados à redução da qualidade seminal, alterações na espermatogênese e infertilidade idiopática.

Diversos estudos também relacionaram o aumento do estresse oxidativo à ocorrência de danos epigenéticos capazes de comprometer a integridade do DNA espermático e a regulação gênica. Em conjunto, os achados demonstram consenso quanto ao potencial da metilação do DNA espermático como marcador complementar da fertilidade masculina, embora persistam divergências relacionadas à padronização metodológica, aos critérios diagnósticos e à aplicabilidade clínica em larga escala. A heterogeneidade metodológica e a ausência de padronização dificultam a comparação entre estudos e a definição de critérios diagnósticos.

Retoma-se a problemática central deste estudo: em que medida a metilação do DNA espermático pode contribuir para a avaliação da infertilidade masculina? Os achados indicam que, embora promissora, sua utilização ainda deve ser considerada complementar, sendo necessária a realização de estudos mais robustos para validação clínica.

Outro aspecto relevante identificado na literatura refere-se ao potencial da análise epigenética em redefinir casos atualmente classificados como infertilidade idiopática. Muitos indivíduos apresentam alterações seminais discretas ou até mesmo parâmetros espermáticos considerados normais, mas possuem modificações moleculares não detectadas pelos exames



convencionais. A investigação da metilação do DNA espermático amplia a compreensão dos mecanismos envolvidos na infertilidade masculina ao possibilitar a identificação de alterações epigenéticas relacionadas à regulação gênica, à espermatogênese e à integridade do DNA espermático.

O avanço das análises moleculares e epigenéticas pode contribuir, futuramente, para a redução da utilização do termo “idiopático”, uma vez que mecanismos anteriormente desconhecidos poderão ser identificados por meio de biomarcadores epigenéticos mais específicos. Além de favorecer diagnósticos mais precisos, essa abordagem também pode auxiliar no direcionamento terapêutico individualizado e na compreensão de alterações reprodutivas que não são detectadas pelo espermograma convencional.

A síntese dos principais estudos incluídos nesta revisão está apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2.** Síntese dos estudos incluídos

<b>Autor/Ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Principais achados</b>	<b>Limitações</b>
Santi <i>et al.</i> , 2017	Meta-análise	Alterações em genes H19 e MEST associadas à infertilidade	Alta heterogeneidade
Rotondo <i>et al.</i> , 2021	Revisão	Metilação como biomarcador promissor	Falta de padronização
Agarwal <i>et al.</i> , 2020	Revisão	Limitações do espermograma	Baixa capacidade preditiva
Alahmar <i>et al.</i> , 2022	Revisão	Relação entre fragmentação e infertilidade	Falta de consenso
Wyck <i>et al.</i> , 2018	Experimental	Estresse oxidativo altera epigenética	Modelo experimental
Teixeira, 2021	Tese	Influência do estilo de vida	População específica

Fonte: pelos autores (2026).



Os estudos analisados demonstram que as alterações epigenéticas relacionadas à metilação do DNA espermático exercem influência significativa sobre a qualidade seminal e a fertilidade masculina. Observa-se que genes envolvidos na espermatogênese, no imprinting genômico e na estabilidade genética podem sofrer modificações capazes de comprometer funções reprodutivas importantes.

Fatores ambientais e de estilo de vida, como estresse oxidativo, tabagismo e alimentação, também contribuem para alterações nos padrões de metilação, reforçando a complexidade multifatorial da infertilidade masculina e a necessidade de abordagens diagnósticas complementares.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os achados desta revisão evidenciam que a metilação do DNA espermático desempenha papel relevante na infertilidade masculina, especialmente em casos idiopáticos, nos quais os métodos convencionais não conseguem identificar alterações. Nesse sentido, o presente estudo amplia a compreensão da infertilidade masculina ao integrar aspectos epigenéticos, destacando a metilação do DNA como um importante mecanismo envolvido na regulação gênica e na qualidade espermática.

Os resultados analisados demonstram que alterações nos padrões de metilação estão associadas a parâmetros seminais comprometidos, como motilidade, concentração e integridade do DNA, reforçando sua relevância como fator funcional na fertilidade masculina. A relação entre estresse oxidativo e alterações epigenéticas também se mostrou consistente na literatura, evidenciando a influência de fatores ambientais e de estilo de vida nesse processo.

Do ponto de vista clínico, a análise da metilação do DNA espermático apresenta potencial como ferramenta complementar ao espermograma, podendo contribuir para a investigação de casos de infertilidade sem causa aparente e para uma avaliação mais precisa da qualidade espermática. No entanto, sua aplicação ainda é limitada pela ausência de padronização dos métodos, pela variabilidade dos resultados entre estudos e pela falta de consenso clínico quanto aos parâmetros de referência.

Embora apresente resultados promissores, a análise epigenética do DNA espermático ainda possui acesso restrito em muitos centros clínicos, sendo mais frequentemente utilizada em pesquisas científicas e laboratórios especializados. Os custos relacionados às técnicas de análise molecular e à necessidade de infraestrutura laboratorial específica ainda representam limitações para sua ampla implementação na prática clínica.



Outro aspecto relevante identificado na literatura refere-se ao possível impacto das alterações epigenéticas paternas sobre a saúde da prole. Estudos indicam que modificações nos padrões de metilação do DNA espermático podem influenciar processos de programação fetal, desenvolvimento embrionário e até predisposição a alterações metabólicas e reprodutivas futuras. A metilação do DNA não se limita apenas ao papel de marcador de infertilidade masculina, mas também pode representar um importante indicador de sucesso gestacional e qualidade do desenvolvimento embrionário.

Considerando os achados descritos na literatura, alguns genes apresentam destaque na análise epigenética, entre os principais, estão H19 e MEST, frequentemente associados a alterações de imprinting genômico e comprometimento da qualidade espermática, além de IGF2, relacionado ao desenvolvimento embrionário e à regulação do crescimento celular. Genes como MTHFR, envolvidos no metabolismo do folato e nos processos de metilação, também demonstram relevância devido à associação com fragmentação do DNA espermático e instabilidade genômica. Além disso, marcadores globais de metilação, como LINE-1, podem auxiliar na avaliação da integridade epigenética espermática. Embora ainda não exista consenso clínico para implementação rotineira desses biomarcadores, a identificação desses genes como potenciais alvos diagnósticos reforça o avanço da epigenética aplicada à medicina reprodutiva.

Torna-se evidente que, embora promissora, a utilização da metilação do DNA espermático como biomarcador clínico ainda demanda maior validação científica. Nesse contexto, sugere-se a realização de estudos futuros com maior padronização metodológica, amostras populacionais mais amplas e análise comparativa entre diferentes técnicas, a fim de consolidar sua aplicabilidade na prática reprodutiva.

## REFERÊNCIAS

ADETUNJI, Adedeji O. et al. DNA methylation: a key regulator in male and female reproductive outcomes. *Life*, v. 15, n. 7, p. 1109, 2025. DOI: 10.3390/life15071109.

AGARWAL, Ashok et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *The World Journal of Men's Health*, v. 38, n. 4, p. 412, 2020. DOI: 10.5534/wjmh.200128.

ALAHMAR, Ahmed T.; SINGH, Rajender; PALANI, Ayad. Sperm DNA fragmentation in reproductive medicine: a review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, v. 15, n. 3, p. 206-218, 2022. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs\_82\_22.



BARROS, Bianca Maria; DOS SANTOS, Taina Stefani; DE CARVALHO, Claudemir. Infertilidade masculina de origem genética: uma revisão sistemática. *Revista Ciência e Saúde On-line*, v. 5, n. 2, 2020.

GIACONE, Filippo et al. Epigenetics of male fertility: effects on assisted reproductive techniques. *The World Journal of Men's Health*, v. 37, n. 2, p. 148-156, 2019. DOI: 10.5534/wjmh.180071.

GRANGEIRO, Carlos Henrique Paiva. Avaliação genômica da infertilidade masculina idiopática por azoospermia não obstrutiva. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, 2018. DOI: 10.11606/T.17.2019.tde-17102018-155505.

MOURA, Ana Beatriz Bossois et al. Mecanismos epigenéticos nos espermatozoides e o impacto sobre a fertilidade masculina. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v. 47, n. 3, p. 598-606, 2023. DOI: 10.21451/1809-3000.RBRA2023.063.

NANASSY, Laszlo; CARRELL, Douglas T. Abnormal methylation of the promoter of CREM is broadly associated with male factor infertility and poor sperm quality but is improved in sperm selected by density gradient centrifugation. *Fertility and sterility*, v. 95, n. 7, p. 2310-2314, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.096.

ROTONDO, John Charles et al. Epigenetics of male infertility: the role of DNA methylation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 689624, 2021. DOI: 10.3389/fcell.2021.689624.

SANTI, Daniele et al. Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: a meta-analytic study. *Andrology*, v. 5, n. 4, p. 695-703, 2017. DOI: 10.1111/andr.12379.

TEIXEIRA, Thiago Afonso Carvalho Celestino. Hábitos e estilos de vida como fatores de risco para função testicular em infertilidade masculina. 2021. Tese (Doutorado em Urologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. DOI: 10.11606/T.5.2021.tde-14092021-143839.



v7.n6.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

WYCK, Steffan Van et al. Oxidative stress in sperm affects the epigenetic reprogramming in early embryonic development. *Human Reproduction*, v. 33, n. 4, p. 567-576, 2018. DOI: 10.1186/s13072-018-0224-y.