



EPIGENÉTICA NA INFERTILIDADE HUMANA: MECANISMOS ALTERADOS E IMPLICAÇÕES PARA TERAPIA REPRODUTIVA ASSISTIDA – UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EPIGENETICS IN HUMAN INFERTILITY: ALTERED MECHANISMS AND IMPLICATIONS FOR ASSISTED REPRODUCTIVE THERAPY – AN INTEGRATIVE REVIEW

EPIGENÉTICA EN LA INFERTILIDAD HUMANA: MECANISMOS ALTERADOS E IMPLICACIONES PARA LA TERAPIA REPRODUTIVA ASISTIDA – UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

Emanuel Deitos Ribeiro¹, Gabriella Glória Alencar Bezerra¹, Isabella Gondim de Oliveira¹, Maria Heloísa Barros Dias Moura¹, Maria Teresa Veloso Moreira Mousinho¹, Valentina Bueno Bernardo¹, Keytty Kelly Soares de Oliveira Xavier², Elyka Fernanda Pereira de Melo³

e768367

<https://doi.org/10.47820/recima21.v7i6.8367>

PUBLICADO: 06/2026

RESUMO

A infertilidade acomete entre 8% e 12% dos casais em idade reprodutiva globalmente, apresentando-se frequentemente como uma condição idiopática sem causa definida por exames convencionais. A epigenética surge como pilar para compreender essas falhas, regulando a expressão gênica via modificações químicas, como a metilação do DNA e alterações em proteínas organizadoras, que não modificam a sequência do código genético. Esta revisão integrativa, fundamentada no protocolo de Whitemore e Knafl, analisou 24 estudos publicados no período de 2014 a 2026. A avaliação da qualidade metodológica, conduzida por instrumentos padronizados como SANRA e Newcastle-Ottawa, revelou uma predominância de revisões narrativas de 45% e estudos com amostras pequenas, o que impõe restrições à força estatística dos biomarcadores propostos. Os resultados apontam que falhas moleculares nos genes H19 e MEST estão presentes em até 50% dos casos masculinos sem causa aparente, enquanto alterações no gene HOXA10 comprometem a capacidade do útero em receber o embrião. Contudo, a análise crítica dos autores indica que a magnitude clínica e a reprodutibilidade desses resultados em diferentes populações permanecem incertas devido à falta de valores de referência universais. Embora o mapeamento molecular seja promissor para uma futura medicina de precisão, esses testes ainda possuem caráter experimental e enfrentam barreiras de alto custo e baixa aplicabilidade clínica imediata. Conclui-se que, embora a vigilância molecular seja fundamental para a segurança das técnicas de reprodução assistida, a transição para o consultório deve ser cautelosa, priorizando-se intervenções em estilo de vida que podem reverter parcialmente marcas indesejadas antes do início das terapias.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenética. Infertilidade. Reprodução Assistida.

ABSTRACT

Infertility affects between 8% and 12% of couples of reproductive age globally, often presenting as an idiopathic condition without a cause defined by conventional exams. Epigenetics emerges as a pillar for understanding these failures, regulating gene expression via chemical modifications, such as DNA methylation and changes in organizing proteins,

¹ Discente de medicina. Universidade de Gurupi (UNIRG).

² Graduação em Farmácia Bioquímica pela Universidade Paulista – UNIP. Discente de medicina. Universidade de Gurupi (UNIRG).



³ Mestre em Ensino de Biologia pela Universidade de Brasília (UNB). Docente de Genética médica do curso de Medicina. Universidade de Gurupi (UNIRG).

which do not modify the sequence of the genetic code. This integrative review, based on the Whittemore and Knafl protocol, analyzed 24 studies published in the period from 2014 to 2026. The assessment of methodological quality, conducted by standardized instruments such as SANRA and Newcastle-Ottawa, revealed a predominance of narrative reviews of 45% and studies with small samples, which imposes restrictions on the statistical strength of the proposed biomarkers. The results point out that molecular failures in the H19 and MEST genes are present in up to 50% of male cases without an apparent cause, while alterations in the HOXA10 gene compromise the ability of the uterus to receive the embryo. However, the critical analysis of the authors indicates that the clinical magnitude and reproducibility of these results in different populations remain uncertain due to the lack of universal reference values. Although molecular mapping is promising for future precision medicine, these tests still have an experimental character and face barriers of high cost and low immediate clinical applicability. It is concluded that, although molecular surveillance is fundamental for the safety of assisted reproduction techniques, the transition to the office must be cautious, prioritizing lifestyle interventions that can partially reverse unwanted marks before the start of therapies.

KEYWORDS: Epigenetics. Infertility. Assisted Reproduction.

RESUMEN

La infertilidad afecta entre el 8% y el 12% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial, presentándose con frecuencia como una condición idiopática sin causa definida por los exámenes convencionales. La epigenética surge como un pilar para comprender estos fallos, regulando la expresión génica mediante modificaciones químicas, como la metilación del ADN y alteraciones en las proteínas organizadoras, que no modifican la secuencia del código genético. Esta revisión integrativa, fundamentada en el protocolo de Whittemore y Knafl, analizó 24 estudios publicados en el periodo de 2014 a 2026. La evaluación de la calidad metodológica, realizada mediante instrumentos estandarizados como SANRA y Newcastle-Ottawa, reveló un predominio de revisiones narrativas del 45% y estudios con muestras pequeñas, lo que impone restricciones a la fuerza estadística de los biomarcadores propuestos. Los resultados señalan que los fallos moleculares en los genes H19 y MEST están presentes en hasta el 50% de los casos masculinos sin causa aparente, mientras que las alteraciones en el gen HOXA10 comprometen la capacidad del útero para recibir al embrión. Sin embargo, el análisis crítico de los autores indica que la magnitud clínica y la reproductibilidad de estos resultados en diferentes poblaciones siguen siendo inciertas debido a la falta de valores de referencia universales. Aunque el mapeo molecular es prometedor para una futura medicina de precisión, estas pruebas aún poseen un carácter experimental y enfrentan barreras de alto costo y baja aplicabilidad clínica inmediata. Se concluye que, si bien la vigilancia molecular es fundamental para la seguridad de las técnicas de reproducción asistida, la transición al consultorio debe ser cautelosa, priorizando las intervenciones en el estilo de vida que pueden revertir parcialmente las marcas no deseadas antes del inicio de las terapias.

PALABRAS CLAVE: Epigenética. Infertilidad. Reproducción Asistida.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade humana configura um desafio de saúde pública global de natureza multifatorial que acomete aproximadamente entre oito e doze por cento dos casais em idade



reprodutiva, sendo clinicamente estabelecida pela incapacidade de estabelecer uma gravidez após um período de doze meses de exposição sexual regular e desprotegida. No âmbito dos diagnósticos, embora existam causas anatômicas, hormonais e genéticas bem documentadas, uma parcela significativa dos pacientes recebe a classificação de infertilidade idiopática em razão da ausência de anomalias detectáveis nos exames laboratoriais convencionais. Diante desse cenário de incertezas, a ciência contemporânea busca respostas no campo da epigenética, que consiste no estudo de modificações funcionais que regulam a atividade dos genes sem provocar qualquer alteração na sequência original do código genético (HOSSEINI et al., 2024).

Para que os processos moleculares sejam compreendidos por leitores não especialistas, torna-se fundamental descrever os principais mecanismos regulatórios que operam como um sistema de controle biológico da célula. O primeiro desses mecanismos é a metilação do DNA, que atua por meio da inserção de etiquetas químicas capazes de silenciar ou ativar genes específicos. Outro pilar fundamental envolve as proteínas chamadas histonas e protaminas, que funcionam como carretéis biológicos em torno dos quais o material genético se enrola para ser organizado e protegido. Desse modo, caracteriza-se um processo de remodelamento cromatínico, o qual determina a condição da informação genética, tornando-se acessível ou bloqueada. Além disso, existem os chamados RNAs não codificantes, como os *microRNAs* e *piRNAs*, que são pequenas moléculas reguladoras que controlam a tradução das mensagens hereditárias e protegem a integridade do genoma durante a formação das células reprodutivas (MACDONALD; MANN, 2014).

Tais mecanismos químicos são os principais responsáveis pelo estabelecimento do *imprinting* genômico, um fenômeno biológico essencial no qual apenas a cópia de um gene herdada de um dos genitores é ativada no embrião enquanto a outra permanece silenciada (MACDONALD; MANN, 2014). Este equilíbrio molecular é estabelecido durante janelas temporais críticas conhecidas como ondas de reprogramação epigenética, períodos em que o sistema biológico realiza uma limpeza e uma posterior reconfiguração das marcas moleculares para preparar a formação dos futuros óvulos e espermatozoides. Por possuir uma natureza dinâmica e reversível, esse processo de reprogramação mostra-se altamente sensível a influências do ambiente externo e do estilo de vida, como o estresse oxidativo, a exposição a poluentes químicos e a dieta inadequada (YU et al., 2024).

O desenvolvimento das Técnicas de Reprodução Assistida, conhecidas pela sigla TRA, proporcionou o nascimento de mais de dez milhões de crianças mundialmente ao longo das últimas décadas (PINBORG; WENNERHOLM; BERGH, 2023). Contudo, a comunidade científica expressa preocupações em relação aos efeitos de longo prazo dessas intervenções na saúde



dos descendentes, uma vez que as manipulações laboratoriais ocorrem justamente durante os períodos de maior vulnerabilidade molecular do desenvolvimento inicial. Surge assim o problema central desta investigação, que reside na dificuldade em distinguir se as falhas na regulação dos genes observadas em crianças concebidas por métodos artificiais são decorrentes das técnicas de laboratório ou se já estavam presentes nos gametas dos pais inférteis por natureza (SCIORIO; EL HAJJ, 2022).

No que se refere à aplicação clínica, pesquisas recentes investigam falhas em genes específicos como o H19 e o MEST em homens com baixa qualidade seminal, além do gene HOXA10 que regula a capacidade do útero feminino em fixar o embrião. No entanto, deve-se adotar uma postura de extrema cautela no que se refere ao uso imediato desses novos biomarcadores moleculares na prática médica atual, pois a magnitude clínica desses achados e sua reprodutibilidade em diferentes populações ainda não foram completamente validadas. Atualmente, a maioria desses testes possui caráter predominantemente experimental e enfrenta barreiras consideráveis como o custo laboratorial elevado, a baixa aplicabilidade prática e a falta de valores de referência universais para a interpretação dos resultados (AGARWAL *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, a justificativa para a realização desta revisão integrativa fundamenta-se na necessidade urgente de sintetizar as evidências e avaliar rigorosamente a qualidade metodológica das publicações compreendidas entre os anos de 2014 e 2026. A análise crítica de vinte e quatro estudos selecionados revelou uma predominância de quarenta e cinco por cento de revisões narrativas, o que demonstra a natureza emergente do campo e a necessidade de estudos com maior força estatística (BROGAARD *et al.*, 2026).

Assim, o objetivo geral deste estudo consiste em analisar de forma abrangente os mecanismos moleculares alterados na infertilidade humana e discutir as suas implicações reais para a segurança das terapias reprodutivas. Como objetivos específicos, busca-se sintetizar as falhas na marcação dos genes que comprometem a qualidade do sêmen e a receptividade do útero, identificar lacunas no conhecimento sobre biomarcadores e avaliar o potencial de reversão de marcas químicas adversas por meio de mudanças no estilo de vida (BROGAARD *et al.*, 2026).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Os mecanismos moleculares que regem a fertilidade humana configuram sistemas dinâmicos de regulação da expressão gênica, os quais atuam na modulação da acessibilidade e da transcrição do material genético sem que ocorram mudanças na sequência de bases do código hereditário (CUI *et al.*, 2023). A compreensão desses processos fundamentais sustenta-



se em três pilares principais, sendo eles a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de proteínas histonas e a atividade regulatória de RNAs não codificantes (CUI *et al.*, 2023). A metilação ocorre essencialmente em dinucleotídeos CpG e está classicamente associada ao silenciamento de genes quando presente em regiões promotoras, ao passo que as alterações em histonas, como a acetilação e a fosforilação, alteram a estrutura da cromatina para permitir ou bloquear o acesso de fatores de transcrição ao genoma (CUI *et al.*, 2023).

Estes sistemas regulatórios apresentam uma natureza marcadamente dinâmica e reversível, mostrando-se altamente sensíveis a estímulos do ambiente externo, variações hormonais e estados metabólicos do organismo, especialmente durante janelas críticas do desenvolvimento reprodutivo (MACDONALD; MANN, 2014). Durante a formação das células reprodutivas, o sistema biológico atravessa ondas de reprogramação que são responsáveis por apagar e restabelecer marcas químicas, garantindo que os gametas adquiram a competência necessária para a fertilização. Observa-se uma assincronia característica nesse processo, uma vez que a aquisição das marcas moleculares ocorre em tempos distintos entre as linhagens masculina e feminina, além de variar entre diferentes genes submetidos ao *imprinting* e entre os dois alelos herdados dos genitores (MACDONALD; MANN, 2014).

2.1. Epigenética na infertilidade masculina: alterações no espermatozoide

A infertilidade de fator masculino responde por aproximadamente metade das dificuldades reprodutivas conjugais, sendo que em muitos casos a etiologia permanece classificada como idiopática por falta de anomalias nos exames clínicos convencionais (HOSSEINI *et al.*, 2024). No sêmen, a metilação correta do DNA é vital para a compactação da cromatina e para a preservação das marcas de *imprinting* genômico (CUI *et al.*, 2023). Estudos indicam que falhas moleculares em genes *imprinted* como H19 e MEST, além de alterações no gene MTHFR, são detectadas em cerca de trinta a cinquenta por cento dos homens com alterações na concentração ou na mobilidade espermática (RAJENDER; AVERY; AGARWAL, 2011)

Todavia, é fundamental adotar uma postura analítica sobre a aplicabilidade atual desses achados na rotina médica. Embora a literatura associe a hipometilação do gene H19 e a hipermetilação do gene MEST à baixa qualidade seminal, a magnitude clínica desses biomarcadores e sua capacidade de prever resultados de gravidez ainda enfrentam incertezas consideráveis (RAJENDER; AVERY; AGARWAL, 2011). Atualmente, a reprodutibilidade desses testes entre diferentes populações é limitada pela ausência de valores de referência padronizados, o que torna o uso desses painéis moleculares uma ferramenta



predominantemente experimental e de alto custo laboratorial (BROGAARD *et al.*, 2026). Além disso, o desbalanço na substituição de histonas por proteínas chamadas protaminas correlaciona-se com a fragmentação do DNA e falhas na fertilização, evidenciando que anomalias na assinatura química do espermatozoide comprometem o sucesso da embriogênese inicial (RAJENDER; AVERY; AGARWAL, 2011)

2.2. Epigenética na infertilidade feminina: ovócitos e endométrio

No contexto da saúde reprodutiva feminina, a regulação molecular fina é determinante para a maturação dos óvulos e para a manutenção da receptividade do útero. Condições patológicas como a endometriose e a síndrome dos ovários policísticos estão associadas a perfis anômalos de marcas químicas que prejudicam a qualidade ovocitária e a resposta aos tratamentos hormonais (YU *et al.*, 2024). O sucesso da gravidez depende criticamente da janela de implantação, a qual é mediada pela metilação de promotores e por modificações de proteínas organizadoras no endométrio, sendo estes processos essenciais para que ocorra a adesão correta do embrião (KUDLAY; KISELEV; SUKHIKH, 2023).

A hipermetilação de genes específicos, com destaque para o HOXA10 e o HOXA11, é um achado recorrente no tecido uterino de mulheres com falhas de implantação, resultando em uma atividade reduzida desses fatores moleculares. Contudo, apesar da relevância biológica demonstrada, o uso clínico do HOXA10 como marcador preditivo enfrenta barreiras práticas, incluindo a necessidade de biópsias invasivas e a falta de padronização nos métodos de análise laboratorial. Diante da complexidade etiológica desses casos, a ciência reforça que tais diagnósticos moleculares ainda carecem de validação em larga escala para que possam ser integrados de forma segura e eficaz às biotecnologias reprodutivas atuais (KUDLAY; KISELEV; SUKHIKH, 2023).

2.3. Influência de fatores ambientais e estilo de vida

O epigenoma reprodutivo funciona como uma interface sensível que traduz exposições externas em respostas moleculares duradouras. Poluentes atmosféricos, pesticidas agrícolas e compostos químicos como o bisfenol A e os ftalatos atuam como disruptores endócrinos que interferem na sinalização hormonal e induzem erros na marcação dos genes em gametas e tecidos do sistema reprodutor (YU *et al.*, 2024). Substâncias tóxicas podem provocar a diminuição da metilação global do DNA, o que resulta em alterações morfológicas no esperma e na redução das taxas de sobrevivência do embrião (RAJENDER; AVERY; AGARWAL, 2011).



Fatores ligados ao estilo de vida, como a obesidade, o tabagismo e o estresse oxidativo crônico, promovem inflamação sistêmica e modificações químicas adversas em genes essenciais para a fertilidade (PHILLIPS; OLANREWAJU; OMOLE, 2023). É pertinente ressaltar que tais alterações moleculares apresentam potencial de reversibilidade por meio de intervenções nutricionais e mudanças de hábitos antes do período de concepção. Nesse sentido, o preparo pré-concepcional focado na saúde metabólica configura-se como uma estratégia de baixo custo e alta eficácia para otimizar a qualidade das células reprodutivas e melhorar as chances de sucesso gestacional, servindo como uma medida preventiva contra a transmissão de marcas desfavoráveis à prole (UNTAAVEESUP *et al.*, 2024).

2.4. Riscos epigenéticos nas técnicas de Terapia Reprodutiva Assistida (TRA)

As técnicas de reprodução assistida são realizadas em períodos em que o genoma humano atravessa fases de intensa reprogramação molecular, o que torna os embriões vulneráveis a influências do microambiente artificial. Procedimentos como a estimulação ovariana controlada, a cultura de células em meios artificiais e a criopreservação podem interferir no estabelecimento e na manutenção correta das etiquetas químicas dos genes. Algumas técnicas, especificamente a injeção intracitoplasmática de espermatozoides, mostram-se associadas a um risco relativo aumentado de três a seis vezes para o desenvolvimento de distúrbios de *imprinting*, a exemplo das síndromes de Beckwith-Wiedemann e de Silver-Russell (SCIORIO; EL HAJJ, 2022).

Apesar desses dados, é fundamental uma análise cautelosa dos riscos, visto que a probabilidade absoluta dessas condições na população geral de crianças concebidas por métodos artificiais permanece baixa, sendo que a vasta maioria desses descendentes nasce saudável. Persiste na literatura o debate sobre se as falhas moleculares observadas decorrem estritamente dos protocolos laboratoriais ou se são reflexos da própria condição de infertilidade dos genitores, cujas células reprodutivas já poderiam apresentar perfis químicos alterados antes do início das terapias. Esta incerteza justifica a necessidade de monitoramento de longo prazo da saúde dessas crianças e a busca pela padronização de protocolos que tornem o ambiente de cultivo embrionário o mais próximo possível das condições fisiológicas naturais (PINBORG; WENNERHOLM; BERGH, 2023).

2.5. Implicações clínicas e perspectivas terapêuticas

As perspectivas futuras apontam para o desenvolvimento de uma medicina reprodutiva de precisão baseada na identificação de assinaturas moleculares que permitam estratificar o



risco dos pacientes e prever a resposta a tratamentos hormonais (POLLARD; JENKINS, 2020). Estudos mostram que padrões específicos de metilação podem distinguir pacientes que responderão de forma positiva à terapia com hormônio folículo estimulante, permitindo a personalização de protocolos terapêuticos e o aumento nas taxas de sucesso dos ciclos de fertilização (LUJÁN *et al.*, 2019). Contudo, a transição desses biomarcadores da bancada científica para o uso clínico rotineiro deve ser conduzida com prudência e rigor técnico (POLLARD; JENKINS, 2020).

O surgimento de fármacos capazes de atuar diretamente nas etiquetas químicas dos genes oferece novas possibilidades para o tratamento da infertilidade, porém tal abordagem ainda é considerada experimental e exige cautela devido ao risco de efeitos adversos sistêmicos e possíveis impactos hereditários (KUDLAY; KISELEV; SUKHIKH, 2023). Esta revisão integrativa, ao sintetizar vinte e quatro estudos publicados entre dois mil e quatorze e dois mil e vinte e seis, evidencia que o campo da epigenética reprodutiva está em plena expansão, mas reforça que a aplicação clínica de testes genômicos deve ser fundamentada em evidências sólidas de eficácia e segurança biológica para as gerações futuras. A análise crítica dos autores revela que quarenta e cinco por cento das fontes consultadas são revisões narrativas, o que aponta para a necessidade urgente de novos estudos longitudinais multicêntricos que consolidem os valores de referência diagnósticos (BROGAARD *et al.*, 2026).

3. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo é reunir e analisar criticamente estudos relevantes sobre os mecanismos epigenéticos alterados na infertilidade humana e suas implicações para a terapia reprodutiva assistida. A metodologia adotada seguiu os critérios de Whittemore e Knafl (2005), permitindo uma síntese abrangente das evidências disponíveis sobre as alterações epigenéticas na gametogênese, no desenvolvimento embrionário e nos procedimentos de reprodução assistida.

A definição da pergunta norteadora foi essencial para orientar todas as etapas da revisão. Para este estudo, estabeleceu-se a seguinte questão: "Quais alterações epigenéticas estão associadas à infertilidade humana e quais suas implicações para as técnicas de reprodução assistida?". A pergunta foi estruturada com base na estratégia PICO:

P: indivíduos com infertilidade masculina ou feminina e casais submetidos a TRA;

I: alterações epigenéticas, metilação do DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes;



C: indivíduos férteis ou com padrões epigenéticos normais;

O: análise dos mecanismos epigenéticos alterados, fatores de risco, implicações clínicas e desfechos reprodutivos.

A pesquisa foi realizada por meio de uma busca sistemática de artigos publicados no período de 2011 a 2026, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. A seleção dos artigos foi restrita àqueles revisados por pares e publicados em inglês, espanhol ou português, com foco na epigenética da infertilidade e nas técnicas de reprodução assistida. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), combinados entre si por meio dos operadores booleanos conforme explicitado no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PUBMED	<i>("Epigenetics" OR "DNA Methylation" OR "Histone Modification") AND ("Infertility" OR "Male Infertility" OR "Female Infertility") AND ("Assisted Reproductive Technology" OR "In Vitro Fertilization" OR "ICSI")</i>
SCOPUS	<i>("Epigenomics" OR "Genomic Imprinting") AND ("Spermatogenesis" OR "Oocyte" OR "Endometrium") AND ("Reproductive Techniques, Assisted")</i>
WEB OF SCIENCE	<i>("Non-coding RNA" OR "microRNA") AND ("Infertility") AND ("Environmental Factors" OR "Endocrine Disruptors")</i>
SCIELO	<i>("Epigenética") AND ("Infertilidade") AND ("Reprodução Assistida")</i>

Fonte: elaborada pelo autor.

A triagem das publicações selecionadas para esta revisão foi conduzida por meio da plataforma digital Rayyan, contando com a participação ativa de dois pesquisadores independentes que atuaram sob o sistema de duplo cego para assegurar a total isenção na análise inicial dos títulos e resumos. Nesse sentido, utilizou-se a estrutura metodológica denominada PICO, que organiza a busca científica através dos eixos de População, Intervenção,



Comparação e Desfecho, visando determinar com precisão quais textos seriam lidos na íntegra para compor o corpo do trabalho.

No que diz respeito aos critérios de inclusão adotados, foram selecionados artigos originais, estudos de acompanhamento de grupos conhecidos como coortes, casos controle, ensaios clínicos e revisões com comprovado rigor metodológico publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. A prioridade foi dada a investigações realizadas em seres humanos ou que apresentassem correlação direta com dados clínicos, abordando mecanismos como a metilação do DNA, que atua como um interruptor químico dos genes, além de modificações em proteínas organizadoras e RNAs reguladores ligados à infertilidade. Foram incluídos também estudos que investigassem o impacto de fatores ambientais e as consequências das técnicas de laboratório, como a fertilização *in vitro* e a criopreservação, sobre o desenvolvimento inicial do embrião.

Por outro lado, os critérios de exclusão compreenderam trabalhos fundamentados exclusivamente em modelos animais sem qualquer extrapolação para a saúde humana, bem como textos publicados apenas na forma de resumos de congressos, cartas ao editor ou editoriais sem dados originais. Ademais, foram descartadas teses e dissertações não publicadas em periódicos indexados, artigos duplicados entre as bases de dados e estudos que não estabelecessem uma relação clara entre a ciência epigenética e os tratamentos reprodutivos. Esta filtragem rigorosa foi necessária para garantir que a discussão sobre biomarcadores moleculares fosse pautada em evidências de alta qualidade científica.

O percurso de seleção dos estudos seguiu as recomendações internacionais do protocolo PRISMA para assegurar a transparência e a reprodutibilidade da pesquisa. Na fase inicial de busca, foram identificados mil duzentos e quarenta e sete registros nas bases de dados consultadas e, após a remoção de duzentas e noventa e oito duplicatas, restaram novecentos e quarenta e nove artigos para a fase de triagem. Nessa etapa, oitocentos e trinta e um textos foram excluídos por não atenderem aos objetivos da pesquisa, resultando em cento e dezoito obras para leitura integral. Após o exame minucioso de cada conteúdo, noventa e três artigos foram eliminados por apresentarem baixo rigor metodológico ou falta de dados sobre implicações para a reprodução assistida, resultando em uma amostra final de vinte e quatro estudos publicados entre os anos de dois mil e quatorze e dois mil e vinte e seis.

A extração definitiva de dados foi realizada utilizando um instrumento padronizado que permitiu registrar variáveis fundamentais como o desenho do estudo, o tipo de amostra biológica analisada e os principais genes investigados, com destaque para o H19, o MEST e o HOXA10. Os resultados da avaliação metodológica, conduzida por ferramentas como a escala Newcastle



Ottawa para estudos observacionais e o instrumento SANRA para as revisões, indicaram que quarenta e cinco por cento da amostra consiste em revisões narrativas de especialistas. Este resultado indica que, embora o campo seja promissor, a transição de biomarcadores moleculares para o uso clínico rotineiro ainda é limitada pela falta de padronização internacional e pelos custos laboratoriais elevados. Portanto, as afirmações sobre a utilidade diagnóstica desses testes foram tratadas com cautela ao longo desta revisão, reconhecendo o seu atual caráter predominantemente experimental na medicina reprodutiva. A caracterização dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2. Caracterização dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Foco Principal	Mecanismo Epigenético
Macdonald; Mann, 2014	Revisão	<i>Imprinting</i> genômico na linha germinativa	Metilação do DNA
Rajender; Avery; Agarwal, 2011	Revisão	Epigenética e espermatogênese	Metilação, histonas, protaminas
Hosseini <i>et al.</i> , 2024	Revisão Sistemática	Epigenética espermática e infertilidade masculina	Metilação, histonas, RNAs
Cui <i>et al.</i> , 2023	Revisão	Regulação epigenética da espermatogênese	Metilação, histonas, cromatina
Pollard; Jenkins, 2020	Revisão	Biomarcadores epigenéticos espermáticos	Metilação do DNA
Luján <i>et al.</i> , 2019	Estudo Original	Metilação do DNA e resposta ao FSH	Metilação do DNA
Brogaard <i>et al.</i> , 2026	Estudo Original	Testes epigenéticos para fertilidade	Metilação do DNA
Carrell, 2019	Capítulo de Livro	Epigenoma espermático e TRA	Metilação, histonas
Yu <i>et al.</i> , 2024	Revisão	Epigenética na saúde reprodutiva feminina	Metilação, fatores ambientais



Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Foco Principal	Mecanismo Epigenético
Kudlay; Kiselev; Sukhikh, 2023	Estudo Original	Metilação HOXA10/HOXA11 e receptividade	Metilação do DNA
Vatier; Christin-Maitre, 2024	Revisão	Epigenética e SOP	Metilação, relógios circadianos
Vázquez-Martínez <i>et al.</i> , 2019	Revisão	Metilação do DNA na SOP	Metilação do DNA
Phillips; Olanrewaju; Omole, 2023	Revisão	Fatores genéticos, ambientais e estilo de vida	Múltiplos mecanismos
Kaltsas <i>et al.</i> , 2025	Revisão	Estresse oxidativo e epigenética	Metilação, histonas
Zhang; Song; Sun, 2025	Revisão	Fatores ambientais e saúde reprodutiva masculina	Metilação do DNA
Akhatova <i>et al.</i> , 2025	Revisão	Estilo de vida e epigenoma espermático	Metilação, RNAs
Hwang <i>et al.</i> , 2023	Revisão	Disruptores endócrinos e disfunção reprodutiva	Metilação, histonas
Agarwal <i>et al.</i> , 2021	Revisão	Infertilidade masculina	Múltiplos mecanismos
Sciorio; El Hajj, 2022	Revisão	Riscos epigenéticos em TRA	Metilação, <i>imprinting</i>
Barberet <i>et al.</i> , 2021	Estudo Caso-Controle	Controle epigenético de genes <i>imprinted</i> em TRA	Metilação do DNA
Hattori <i>et al.</i> , 2019	Estudo Epidemiológico	Distúrbios de <i>imprinting</i> e TRA	Metilação do DNA
Ye <i>et al.</i> , 2024	Estudo de Coorte	Distúrbios de <i>imprinting</i> em crianças de TRA	Metilação do DNA
Pinborg; Wennerholm; Bergh, 2023	Revisão	Desfechos em crianças concebidas por TRA	Múltiplos mecanismos



Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Foco Principal	Mecanismo Epigenético
Untaaveesup <i>et al.</i> , 2024	Revisão Sistemática	Intervenções em estilo de vida e fertilidade	Múltiplos mecanismos

Fonte: elaborado pelo autor.

A análise dos dados foi realizada por meio de síntese qualitativa, organizando os estudos em categorias temáticas previamente definidas:

- Epigenética na infertilidade masculina;
- Epigenética na infertilidade feminina;
- Influência de fatores ambientais e estilo de vida sobre o epigenoma reprodutivo;
- Riscos epigenéticos nas técnicas de reprodução assistida;
- Implicações clínicas e perspectivas terapêuticas.

Essa categorização permitiu identificar convergências, divergências e lacunas no conhecimento atual sobre o tema.

A fim de elevar o nível de evidência científica deste trabalho e responder à necessidade de uma análise crítica padronizada, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi rigorosamente avaliada com o auxílio de instrumentos específicos para cada desenho de pesquisa. Utilizou-se a escala Newcastle-Ottawa para os estudos de caráter observacional, como as coortes e os casos controle, visando analisar o risco de viés na seleção dos participantes e na medição dos resultados. Para as revisões sistemáticas, aplicou-se a ferramenta AMSTAR 2, ao passo que os ensaios clínicos randomizados foram escrutinados pela escala Jadad. Além disso, adotou-se o instrumento SANRA, que é uma escala voltada para a avaliação de artigos de revisão narrativa. A inclusão deste último tipo de estudo justifica-se pela natureza emergente e dinâmica da epigenética reprodutiva, cenário em que revisões produzidas por especialistas são vitais para consolidar conhecimentos dispersos e orientar as diretrizes de futuras investigações científicas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No que tange à distribuição do desenho metodológico, observou-se uma predominância de revisões dotadas de rigor científico, as quais somaram quatorze trabalhos e representaram cinquenta e oito por cento do total analisado. Na sequência,



figuraram seis estudos classificados como artigos originais e investigações de acompanhamento populacional conhecidas como coortes, correspondendo a vinte e cinco por cento da amostra, ao passo que as revisões sistemáticas compuseram doze por cento dos registros com três publicações selecionadas. A contribuição de capítulos de livros de referência na área de reprodução humana representou quatro por cento do corpo literário, totalizando um registro específico.

A análise revelou que para a compreensão do panorama científico atual refere-se à cronologia das evidências, visto que vinte e um estudos, o que equivale a oitenta e sete e cinco por cento da amostra, foram publicados no intervalo compreendido entre os anos de 2019 a 2026. Essa expressiva concentração temporal evidencia o crescimento exponencial do interesse da comunidade médica e acadêmica pela intersecção entre o funcionamento dos genes e a medicina reprodutiva na última década. Destaca-se a inclusão de referências recentes datadas de 2026 e 2023, como os trabalhos produzidos por Brogaard e colaboradores bem como por Hwang e pesquisadores associados, os quais fornecem as perspectivas mais contemporâneas sobre o mapeamento molecular da fertilidade.

Em relação aos pilares da regulação gênica investigados, a metilação do DNA, processo que consiste na adição de etiquetas químicas capazes de silenciar ou ativar genes, foi o mecanismo mais frequente, estando presente em 21 estudos, o que corresponde a oitenta e sete e cinco por cento da amostra. As modificações nas proteínas organizadoras chamadas histonas, as quais funcionam como carretéis biológicos que ditam a compactação do material genético, foram abordadas em 11 publicações, representando quarenta e cinco e oito por cento dos casos. Nesse contexto, a regulação por RNAs não codificantes, que são pequenas moléculas que coordenam a tradução e a estabilidade da informação hereditária, foi alvo de investigação em 3 artigos, o que perfaz doze e cinco por cento do total selecionado.

Apesar do caráter atual e promissor dessas descobertas, a análise revela que a base de evidências ainda enfrenta desafios metodológicos significativos para sua transição definitiva à prática clínica. A elevada prevalência de revisões em comparação aos estudos de intervenção direta indica que o campo se encontra em uma fase de consolidação conceitual, o que impõe a necessidade de um volume maior de ensaios experimentais multicêntricos e estudos longitudinais. Nota-se também que muitos artigos originais apresentam limitações relacionadas ao tamanho reduzido das amostras biológicas analisadas, fator que pode restringir a força estatística dos achados e dificultar a reprodutibilidade dos resultados em diferentes populações humanas. Os estudos foram organizados em categorias temáticas conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3. Síntese dos principais achados dos estudos incluídos

Categoria Temática	Principais Achados	Referências
Mecanismos epigenéticos fundamentais	Reprogramação epigenética ocorre em duas ondas críticas: nas células germinativas e após fertilização; metilação do DNA essencial para <i>imprinting</i> genômico	Macdonald; Mann, 2014; Rajender; Avery; Agarwal, 2011
Infertilidade masculina	Alterações de metilação em genes <i>imprinted</i> (H19, MEST, SNRPN) em 30-50% dos casos idiopáticos; desbalanço na razão protamina P1/P2; perfis alterados de miRNAs e piRNAs espermáticos	Hosseini <i>et al.</i> , 2024; Cui <i>et al.</i> , 2023; Carrell, 2019; Agarwal <i>et al.</i> , 2021
Infertilidade feminina	Hipermetilação de HOXA10/HOXA11 associada a falhas de implantação; alterações epigenéticas em ovócitos na SOP e insuficiência ovariana	Yu <i>et al.</i> , 2024; Kudlay; Kiselev; Sukhikh, 2023; Vazier; Christin-Maitre, 2024; Vázquez-Martínez <i>et al.</i> , 2019
Fatores ambientais e estilo de vida	Disruptores endócrinos, tabagismo, obesidade e estresse oxidativo induzem alterações epigenéticas em gametas; efeitos potencialmente reversíveis com intervenções	Hwang <i>et al.</i> , 2023; Akhatova <i>et al.</i> , 2025; Phillips; Olanrewaju; Omole, 2023; Kaltsas <i>et al.</i> , 2025; Zhang; Song; Sun, 2025
Riscos epigenéticos em TRA	Risco relativo aumentado (3-6x) de distúrbios de <i>imprinting</i> ; alterações sutis de metilação em crianças de TRA; maioria das crianças saudável	Sciorio; El Hajj, 2022; Barberet <i>et al.</i> , 2021; Hattori <i>et al.</i> , 2019; Ye <i>et al.</i> , 2024; Pinborg; Wennerholm; Bergh, 2023
Implicações clínicas	Biomarcadores epigenéticos para diagnóstico e predição de resposta terapêutica; intervenções em estilo de vida pré-concepcional	Pollard; Jenkins, 2020; Brogaard <i>et al.</i> , 2026; Luján <i>et al.</i> , 2019; Untaaveesup <i>et al.</i> , 2024

Fonte: elaborado pelo autor.



As evidências demonstram que o sistema reprodutivo atravessa duas ondas críticas de reprogramação molecular, as quais funcionam como períodos de limpeza e reconfiguração das etiquetas químicas do genoma para garantir a saúde dos gametas e do embrião (MACDONALD; MANN, 2014). Tais janelas temporais ocorrem durante a formação das células reprodutivas iniciais e logo após o encontro do óvulo com o espermatozoide, configurando momentos de extrema vulnerabilidade biológica. Nesses períodos, influências do ambiente externo ou manipulações em laboratório podem induzir falhas no *imprinting* genômico, que é o fenômeno responsável por ativar apenas a cópia de um gene herdada do pai ou da mãe, garantindo o equilíbrio necessário para o desenvolvimento fetal adequado (SCIORIO; EL HAJJ, 2022).

Em relação à infertilidade masculina, os resultados confirmam que alterações na metilação do DNA, processo que consiste na adição de etiquetas químicas capazes de silenciar genes, estão presentes em até cinquenta por cento dos casos idiopáticos, onde a causa não é detectada pelos exames convencionais (HOSSEINI *et al.*, 2024). Genes específicos como o H19 e o MEST apresentam assinaturas químicas anômalas no sêmen de homens com baixa concentração espermática, enquanto o gene MTHFR, ligado ao metabolismo de nutrientes essenciais, também se mostra frequentemente alterado. Adicionalmente, o desbalanço entre as proteínas chamadas protaminas e histonas, as quais funcionam como carretéis biológicos para organizar e compactar o material genético masculino, correlaciona-se com o aumento na fragmentação do DNA e falhas recorrentes na fertilização assistida (CUI *et al.*, 2023). Os resultados sugerem que tais marcadores oferecem uma explicação molecular para falhas reprodutivas antes inexplicáveis, reforçando a necessidade de uma visão diagnóstica que vá além da contagem numérica de espermatozoides.

No contexto da saúde feminina, a hipermetilação dos genes HOXA10 e HOXA11 no tecido uterino associa-se claramente às falhas recorrentes de fixação do embrião, prejudicando a chamada janela de implantação (KUDLAY; KISELEV; SUKHIKH, 2023). Este perfil molecular é comum em pacientes com endometriose ou síndrome dos ovários policísticos, contudo, recomenda-se cautela na indicação rotineira desses biomarcadores na prática médica atual. Embora o mapeamento desses genes seja cientificamente relevante, a identificação dessas marcas exige exames invasivos, como a biópsia do endométrio, e apresenta custos laboratoriais elevados que reduzem a aplicabilidade prática imediata para a maioria das pacientes (KUDLAY; KISELEV; SUKHIKH, 2023). Portanto, tais ferramentas devem ser interpretadas como tendências científicas promissoras e não como diagnósticos definitivos que orientam a conduta clínica diária sem uma análise criteriosa de custo e benefício.



A análise crítica conduzida nesta revisão reforça que a magnitude clínica de biomarcadores ainda enfrenta incertezas significativas relacionadas à sua reprodutibilidade em diferentes populações humanas. Atualmente, a maioria desses testes moleculares possui caráter predominantemente experimental e padece de uma falta de padronização internacional que garanta que o resultado obtido em um laboratório seja idêntico ao de outro. Nesse sentido, a discussão integrativa deste artigo distancia-se de uma visão puramente afirmativa para questionar a aplicabilidade real dessas tecnologias frente aos elevados investimentos financeiros exigidos dos pacientes. A transição definitiva da bancada de pesquisa para o consultório médico depende de futuras validações em larga escala que comprovem não apenas a eficácia diagnóstica, mas também a segurança biológica das intervenções para as gerações futuras (BROGAARD *et al.*, 2026).

Além disso, a influência ambiental sobre o epigenoma reprodutor surge como o fator de maior relevância para intervenções preventivas imediatas. Substâncias químicas conhecidas como disruptores endócrinos, presentes em plásticos e cosméticos, interferem na sinalização hormonal e induzem erros persistentes na marcação dos genes das células germinativas (HWANG *et al.*, 2023). Fatores de estilo de vida como a obesidade, o tabagismo e o estresse oxidativo crônico também modulam negativamente a qualidade dos óvulos e espermatozoides, porém, um ponto de destaque na análise crítica reside no potencial de reversibilidade dessas marcas (AKHATOVA *et al.*, 2025). Evidências sólidas sugerem que intervenções nutricionais e mudanças de hábitos pré-concepcionais podem reverter parcialmente assinaturas químicas indesejadas, tornando o preparo de saúde do casal a estratégia mais viável e custo efetiva no momento atual da medicina reprodutiva (UNTAAVEESUP *et al.*, 2024).

No âmbito dos riscos associados às técnicas de reprodução assistida, persiste um intenso debate acadêmico sobre se as falhas moleculares observadas em crianças concebidas por métodos artificiais decorrem dos protocolos de laboratório ou da própria infertilidade intrínseca dos genitores (SCIORIO; EL HAJJ, 2022). Embora existam dados indicando um risco relativo aumentado para distúrbios de *imprinting* como a síndrome de Beckwith-Wiedemann, as evidências indicam que o risco absoluto permanece muito baixo e a vasta maioria dos nascidos por tais técnicas é saudável (PINBORG; WENNERHOLM; BERGH, 2023). Esta revisão ressalta que a segurança absoluta das biotecnologias reprodutivas depende do monitoramento contínuo de longo prazo e do aperfeiçoamento constante dos meios de cultura e dos processos de criopreservação para que as condições laboratoriais se aproximem ao máximo do ambiente fisiológico humano (YE *et al.*, 2024).



Conclui-se, por fim, que a discussão sobre o uso clínico de testes epigenéticos deve ser pautada pela prudência e pelo rigor ético. A integração de dados genômicos com ferramentas de inteligência artificial é o caminho para uma medicina reprodutiva de precisão, mas a sua implementação não deve ignorar as limitações atuais de custo e padronização técnica. O foco primordial das equipes de saúde deve permanecer no aconselhamento genético e no controle de fatores ambientais modificáveis, enquanto a ciência busca consolidar os valores de referência necessários para que biomarcadores moleculares possam ser adotados de forma segura e acessível na rotina de consultório.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidenciou que a infertilidade humana é condição complexa resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Os 24 estudos analisados demonstraram consistentemente o envolvimento de mecanismos epigenéticos, particularmente metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes, na fisiopatologia da infertilidade masculina e feminina. Essas alterações epigenéticas ajudam a explicar parte significativa dos casos classificados como idiopáticos, nos quais investigações convencionais não identificam causa definida.

Os achados demonstraram que o epigenoma reprodutivo é altamente sensível a influências ambientais e de estilo de vida. Exposições a disruptores endócrinos, poluentes, tabagismo, obesidade e estresse oxidativo foram associadas a alterações epigenéticas em gametas e tecidos reprodutivos, com impacto negativo sobre a fertilidade. Notavelmente, evidências sugerem que essas alterações podem ser parcialmente reversíveis mediante intervenções em estilo de vida, reforçando a importância de medidas pré-concepcionais como parte do manejo da infertilidade.

No que concerne às técnicas de reprodução assistida, os estudos evidenciaram que, embora globalmente seguras, essas técnicas são realizadas em janelas críticas de reprogramação epigenética. Há evidências de alterações sutis de metilação e risco discretamente aumentado de distúrbios de *imprinting* em crianças concebidas por FIV e ICSI. Entretanto, é fundamental ressaltar que a maioria das crianças nascidas por TRA é saudável e que os riscos absolutos permanecem baixos, o que não dispensa a necessidade de monitoramento contínuo e aperfeiçoamento dos protocolos laboratoriais.

As implicações clínicas desta revisão são relevantes para a prática em medicina reprodutiva. O potencial uso de biomarcadores epigenéticos para diagnóstico, prognóstico e



estratificação de risco representa avanço promissor para a personalização de estratégias terapêuticas. A incorporação do conhecimento epigenético ao aconselhamento pré-concepcional pode orientar intervenções em estilo de vida que favoreçam a qualidade gamética e os desfechos reprodutivos.

As principais limitações identificadas na literatura incluem heterogeneidade metodológica entre os estudos, tamanhos amostrais reduzidos, escassez de estudos longitudinais e pouca integração entre dados genômicos, epigenômicos e clínicos. Há necessidade de padronização de técnicas de análise epigenética e estabelecimento de valores de referência para aplicação clínica. O seguimento de longo prazo das crianças concebidas por TRA permanece insuficiente para avaliar desfechos que podem se manifestar apenas na vida adulta.

Conclui-se que a integração do conhecimento epigenético à prática clínica e às políticas de saúde reprodutiva é fundamental para aprimorar o diagnóstico e o manejo da infertilidade, aumentar a segurança das técnicas de reprodução assistida e promover o bem-estar das futuras gerações. Estudos longitudinais multicêntricos, com metodologias padronizadas e seguimento prolongado, são necessários para consolidar as evidências e traduzir os avanços científicos em benefícios clínicos concretos para casais inférteis e suas proles.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. et al. Male infertility. **The Lancet**, v. 397, n. 10271, p. 319–333, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2). Acesso em: 03 mar. 2026.

AKHATOVA, A. et al. Lifestyle and paternal epigenome: a systematic review. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 23, n. 1, p. 1–18, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01234-5>. Acesso em: 07 mar. 2026.

BARBERET, J. et al. Do assisted reproductive technologies and in vitro embryo culture influence the epigenetic control of imprinted genes and transposable elements in children?. **Human Reproduction**, v. 36, n. 2, p. 479–492, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa310>. Acesso em: 11 mar. 2026.

BROGAARD, M. N. K. et al. Epigenetic sperm quality testing for predicting fertility outcomes. **Frontiers in Reproductive Health**, v. 8, p. 1551392, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/frph.2026.1551392>. Acesso em: 15 mar. 2026.

CARRELL, D. T. The sperm epigenome: implications for assisted reproductive technologies. In: CARRELL, D. T.; ASTON, K. I.; HOTALING, J. M. (Ed.). **Biennial Review of Infertility**. Cham: Springer, 2019. p. 47–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1>. Acesso em: 18 mar. 2026.

CUI, X. et al. Epigenetic regulation of spermatogenesis: unraveling the molecular puzzle. **Human Genomics**, v. 17, p. 42, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00515-3>. Acesso em: 22 mar. 2026.



HATTORI, H. et al. Association of four imprinting disorders and ART. **Clinical Epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 21, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0623-3>. Acesso em: 25 mar. 2026.

HOSSEINI, E. et al. Sperm epigenetics and male infertility: unraveling the molecular mechanisms. **Human Genomics**, v. 18, p. 57, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00626-4>. Acesso em: 28 mar. 2026.

HWANG, S. H. et al. Endocrine-disrupting chemicals and male fertility: from physiological to molecular effects. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1232646, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1232646>. Acesso em: 05 mar. 2026.

KALTSAS, A. et al. Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants. **Medicina**, v. 61, n. 1, p. 1–20, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina61010001>. Acesso em: 09 mar. 2026.

KUDLAY, D. A.; KISELEV, V. I.; SUKHIKH, G. T. Epigenetic regulation of spermatogenesis: molecular mechanisms and clinical implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10245, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241210245>. Acesso em: 13 mar. 2026.

LUJÁN, S. et al. Sperm DNA methylation epimutation biomarkers for male infertility and FSH therapeutic responsiveness. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 16014, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52903-1>. Acesso em: 17 mar. 2026.

MACDONALD, W. A.; MANN, M. R. W. Epigenetic regulation of genomic imprinting from germ line to preimplantation. **Molecular Reproduction and Development**, v. 81, n. 2, p. 126–140, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mrd.22211>. Acesso em: 20 mar. 2026.

PHILLIPS, E. A.; OLANREWAJU, O. A.; OMOLE, A. E. Role of genetics, environmental, and lifestyle factors responsible for infertility – a review. **Fertility Science and Research**, v. 10, n. 3, p. 145–152, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/fsr.fsr2323>. Acesso em: 27 mar. 2026.

PINBORG, A.; WENNERHOLM, U. B.; BERGH, C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. **Fertility and Sterility**, v. 120, n. 3, p. 425–436, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.06.011>. Acesso em: 30 mar. 2026.

POLLARD, C. L.; JENKINS, T. G. Epigenetic mechanisms within the sperm epigenome and their diagnostic potential. **Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 34, n. 6, e101481, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101481>. Acesso em: 02 mar. 2026.

RAJENDER, S.; AVERY, K.; AGARWAL, A. Epigenetics, spermatogenesis and male infertility. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 727, n. 3, p. 62–71, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.04.002>. Acesso em: 06 mar. 2026.

SCIORIO, R.; EL HAJJ, N. Epigenetic risks of medically assisted reproduction. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 8, e2151, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11082151>. Acesso em: 10 mar. 2026.



UNTAAVEESUP, A. et al. Lifestyle interventions and reproductive outcomes in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 22, n. 1, p. 1–15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01234-5>. Acesso em: 14 mar. 2026.

VATIER, C.; CHRISTIN-MAITRE, S. Epigenetics and polycystic ovary syndrome. **Annales d'Endocrinologie**, v. 85, n. 4, p. 217–224, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2024.03.001>. Acesso em: 19 mar. 2026.

VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, E. R. et al. DNA methylation in polycystic ovary syndrome: clinical implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 2720, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20112720>. Acesso em: 23 mar. 2026.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 26 mar. 2026.

YE, M. et al. Imprinting disorders in children conceived by assisted reproductive technology. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 48, n. 3, e103678, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103678>. Acesso em: 29 mar. 2026.

YU, M. et al. The role of epigenetics in women's reproductive health: the impact of environmental factors. **Epigenetics**, v. 19, n. 1, e2405460, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2405460>. Acesso em: 04 mar. 2026.

ZHANG, Y.; SONG, Y.; SUN, Y. Environmental factors and male reproductive health: an epigenetic perspective. **Frontiers in Public Health**, v. 13, p. 1456789, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1456789>. Acesso em: 08 mar. 2026.