

METABOLISMO LIPÍDICO, ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO NA INFERTILIDADE E NA PERDA GESTACIONAL RECORRENTE

LIPID METABOLISM, OXIDATIVE STRESS, AND INFLAMMATION IN INFERTILITY AND RECURRENT PREGNANCY LOSS

Fabício da Mota Ramalho Costa³, Ana Carolina Proença da Fonseca^{2,4,5}, Tamara Silva^{2,4}, Gabriella de Medeiros Abreu^{2,4}, Karen Sarmento dos Santos^{1,2}, Thayza Ferraz Rodrigues^{1,2}

1. Programa de Treinamento em Pesquisa Médica da Universidade do Grande Rio, Afya; 2. Laboratório de Genética, Afya Unigranrio Caxias; 3. Professor do curso de Medicina, Afya Unigranrio Caxias; 4. Docente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional, Afya Unigranrio Caxias; 5. Pesquisadora em Saúde Pública do IOC/Fiocruz

E-mail correspondente: medthay@yahoo.com

Eixo Temático: 1

RESUMO

Introdução: A infertilidade e a perda gestacional recorrente constituem problemas relevantes de saúde pública, com impacto significativo na saúde reprodutiva, e sua etiologia pode envolver fatores metabólicos, inflamatórios, oxidativos e genéticos. **Objetivo:** Analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, a interação entre metabolismo lipídico, ácido araquidônico, estresse oxidativo, inflamação e o gene *apolipoproteína E* (*APOE*) nos desfechos reprodutivos desfavoráveis da população masculina e feminina, incluindo infertilidade e perda gestacional recorrente. **Método:** As buscas nas bases PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) foram realizadas utilizando descritores contemplando termos relacionados à infertilidade, perda gestacional recorrente, colesterol, metabolismo lipídico, ácido araquidônico, estresse oxidativo, inflamação e apolipoproteína E. No total foram incluídos 11 artigos originais e de revisão, disponíveis na íntegra, publicados entre 2015 e 2025, que abordassem a relação desses componentes com a fertilidade humana, infertilidade ou perda gestacional recorrente, priorizando estudos clínicos. **Resultados:** As evidências indicam que alterações no metabolismo do colesterol, nas vias do ácido araquidônico e no equilíbrio oxidativo e inflamatório podem influenciar a qualidade gamética, a função ovariana, a função espermática, a implantação embrionária e a manutenção inicial da gestação. Alterações na expressão ou nos polimorfismos de *APOE* também foram associadas a diferentes desfechos reprodutivos. **Conclusão:** A evidência disponível sugere que a interação entre metabolismo lipídico, vias do ácido araquidônico, estresse oxidativo, inflamação e *APOE* constitui um eixo relevante na fisiopatologia dos desfechos reprodutivos desfavoráveis, indicando que a avaliação integrada desses mecanismos pode contribuir para uma melhor compreensão da infertilidade e da perda gestacional recorrente e orientar futuras estratégias de investigação e manejo.

Palavras-chave: Infertilidade. Perda Gestacional Recorrente. Metabolismo Lipídico. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Infertility and recurrent pregnancy loss constitute relevant public health problems, with a significant impact on reproductive health, and their etiology may involve metabolic, inflammatory, oxidative, and genetic factors. **Objective:** To analyze, through an integrative literature review, the interaction between lipid metabolism, arachidonic acid, oxidative stress, inflammation, and the apolipoprotein E (*APOE*) gene in adverse reproductive outcomes in both male and female populations, including infertility and recurrent pregnancy loss. **Methods:** Searches were conducted in the PubMed and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases using descriptors encompassing terms related to infertility, recurrent pregnancy loss, cholesterol, lipid metabolism, arachidonic acid, oxidative stress, inflammation, and apolipoprotein E. A total of 11 original and review articles were included, available in full text and published between 2015 and 2025, addressing the relationship between these components and human fertility, infertility, or recurrent pregnancy loss, with priority given to clinical studies. **Results:** The evidence indicates that alterations in cholesterol metabolism, arachidonic

acid pathways, and oxidative and inflammatory balance may influence gamete quality, ovarian function, sperm function, embryo implantation, and early pregnancy maintenance. Changes in APOE expression or polymorphisms have also been associated with different reproductive outcomes. Conclusion: The available evidence suggests that the interaction between lipid metabolism, arachidonic acid pathways, oxidative stress, inflammation, and APOE constitutes a relevant axis in the pathophysiology of adverse reproductive outcomes. An integrated assessment of these mechanisms may contribute to a better understanding of infertility and recurrent pregnancy loss and guide future research and management strategies.

Keywords: Infertility. Recurrent Pregnancy Loss. Lipid Metabolism. Oxidative Stress.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida como a incapacidade de alcançar uma gestação após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares sem o uso de métodos contraceptivos, podendo afetar homens e mulheres.⁵ Constitui importante problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 17,5% da população adulta mundial, cerca de 1 em cada 6 indivíduos.⁵ No Brasil, acomete cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva, evidenciando a influência de fatores ambientais, metabólicos e comportamentais sobre a saúde reprodutiva.⁶

A perda gestacional precoce também representa importante desfecho reprodutivo. O aborto espontâneo é definido como a perda gestacional antes de 20 semanas, com maior ocorrência no primeiro trimestre, e estima-se que 10% a 20% das gestações clinicamente reconhecidas evoluam para esse desfecho.^{7,8}

Entre os fatores envolvidos nesses desfechos, destaca-se o metabolismo lipídico, especialmente o colesterol e o ácido araquidônico (AA), envolvidos em processos essenciais à reprodução.^{1,2} O colesterol constitui componente das membranas celulares e precursor dos hormônios esteroidais, incluindo estrogênio, progesterona e testosterona, sendo relevante para a função reprodutiva em ambos os sexos.^{11,12} Alterações em seu metabolismo podem associar-se à infertilidade feminina e masculina, com efeitos sobre a esteroidogênese, função ovariana e espermatogênese.^{11,12} No sistema masculino, participa da membrana espermática e da capacitação, enquanto, nas mulheres, alterações no metabolismo lipídico podem interferir na função ovariana, qualidade oocitária e desenvolvimento folicular.^{12,13,11,15}

O AA é um ácido graxo poli-insaturado ômega-6 presente nos fosfolipídios das membranas celulares e precursor de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.^{1,2} Esses mediadores participam da ovulação, implantação embrionária e manutenção da gestação, e sua desregulação pode modificar o ambiente reprodutivo e associar-se a condições patológicas.^{2,3,17}

O estresse oxidativo constitui outro mecanismo relevante, pois o desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (EROs) e mecanismos antioxidantes pode comprometer a

função dos gametas.^{1,16} No sistema masculino, o excesso de EROs pode favorecer peroxidação lipídica e danos ao DNA espermático, reduzindo a motilidade e a capacidade fecundante.^{1,16,17} No ambiente feminino, a desregulação da inflamação relacionada à ovulação e implantação pode contribuir para um ambiente reprodutivo desfavorável.^{3,17} Alterações nos derivados do AA também podem interferir nesses processos e na manutenção da gestação.^{2,3,17}

Além dos fatores metabólicos, destaca-se o gene *APOE*, que codifica a apolipoproteína E, envolvida no transporte e metabolismo do colesterol.^{18,19} Suas variantes podem influenciar o metabolismo lipídico e relacionar-se a alterações reprodutivas, embora os resultados sejam heterogêneos entre populações e desfechos.^{18,20}

Apesar do crescente conhecimento sobre esses mecanismos, sua interação ainda permanece pouco esclarecida quanto aos efeitos sobre qualidade gamética, implantação e manutenção inicial da gestação.^{1,17}

O presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, a relação entre metabolismo lipídico, estresse oxidativo, inflamação e fatores genéticos, com destaque para o gene *APOE*, nos desfechos reprodutivos desfavoráveis da população masculina e feminina, incluindo infertilidade e perda gestacional recorrente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a relação entre metabolismo lipídico, estresse oxidativo, inflamação e fatores genéticos nos desfechos reprodutivos desfavoráveis, com destaque para infertilidade e perda gestacional recorrente. A busca foi realizada nas bases PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando descritores em português e inglês combinados pelos operadores “AND” e “OR”: *infertility, recurrent pregnancy loss, cholesterol, lipid metabolism, arachidonic acid, oxidative stress, inflammation* e *apolipoprotein E*.

Foram incluídos artigos originais e de revisão, disponíveis na íntegra, publicados entre 2015 e 2025, relacionados à fertilidade humana, infertilidade ou perda gestacional recorrente em homens e/ou mulheres. Excluíram-se estudos duplicados, sem relação com o tema, sobre outras causas de infertilidade não vinculadas aos mecanismos investigados, sem texto completo ou com insuficiente rigor metodológico. Após triagem de títulos e resumos e leitura integral, foram identificados 15 artigos, todos no PubMed, pois a busca na SciELO não resultou em estudos relevantes. Quatro foram excluídos por indisponibilidade do texto completo, sendo analisados apenas pelos resumos, e 11 atenderam aos critérios de

elegibilidade e compuseram a amostra final. Os dados foram organizados descritivamente para análise e síntese das evidências.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos relacionados ao sistema reprodutor masculino, a hipercolesterolemia e a dislipidemia induzidas por dieta, em modelos animais, foram associadas ao aumento do colesterol na membrana espermática, à redução da motilidade, ao aumento de alterações morfológicas, ao comprometimento da capacitação e da reação acrossômica, além de menor taxa de implantação.^{12,13} Em um modelo experimental com camundongos machos deficientes para os receptores LXR α/β , submetidos durante quatro semanas a uma dieta contendo 1,25% de colesterol, foram observadas redução de 93% da motilidade espermática ($p<0,001$) e de 64% da viabilidade espermática ($p<0,01$), avaliadas por análise computadorizada do sêmen e métodos específicos de avaliação da viabilidade e do estado acrossômico.^{12,13} Em espermatozoides humanos normozoospermicos, a depleção de colesterol por ciclodextrina promoveu aumento da migração dirigida, da motilidade progressiva, da hiperativação e de parâmetros cinéticos, enquanto o enriquecimento lipídico reduziu a motilidade, sem impacto relevante sobre a reação acrossômica.^{13,16} Esse efeito foi associado à interação do colesterol com o motivo CRAC (*Cholesterol Recognition/interaction Amino acid Consensus sequence*) no domínio S5 do receptor Potencial Transitório Vaniloide 1 (TRPV1), modulando negativamente a termossensibilidade e a migração espermática.^{13,16}

No sistema reprodutor feminino, alterações no perfil lipídico, como aumento de LDL e triglicerídeos e redução de HDL, foram associadas à menor fecundabilidade, maior tempo até a gestação e maior frequência de infertilidade, possivelmente por efeitos sobre a função folicular, qualidade oocitária e receptividade endometrial.^{4,11} Em uma análise de randomização mendeliana com 6.481 mulheres com infertilidade e 68.969 controles, cada aumento de 1 mmol/L nos níveis de LDL, colesterol total e triglicerídeos foi associado a aumentos de 13%, 16% e 16%, respectivamente, no risco de infertilidade feminina, enquanto o HDL não apresentou associação significativa.⁴ Níveis elevados de colesterol total e LDL também foram associados a maior risco de infertilidade feminina.⁴

Quanto ao eixo do AA, seus metabólitos, incluindo prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos hidroxiicosatetraenoicos (HETEs) e ácidos hidroxiocetadecadienoicos (HODEs), participam da inflamação fisiológica relacionada à ovulação, implantação e gestação, enquanto sua desregulação está associada a condições reprodutivas patológicas.^{1-3,16} Na infertilidade feminina, níveis elevados de AA e de metabólitos inflamatórios foram observados em endometriose e síndrome dos ovários policísticos, estando associados à

inflamação crônica, falha ovulatória e prejuízo da implantação.¹⁻³ Em um estudo com 39 mulheres não obesas com síndrome dos ovários policísticos e 30 mulheres não obesas sem a condição, submetidas à fertilização in vitro, foram identificados níveis significativamente mais elevados de metabólitos do AA produzidos pelas vias da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e do citocromo P450 no líquido folicular, por meio de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas.^{1,2} Em complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e parto prematuro, esses mediadores foram relacionados a desequilíbrio vascular, estresse oxidativo e alterações da tolerância materno-fetal.^{2,3} No sexo masculino, níveis elevados de AA e de ácidos graxos n-6 foram associados a maior estresse oxidativo e peroxidação lipídica, com redução da motilidade e da contagem espermática.^{1,16}

Em conjunto, os estudos evidenciam relação entre metabolismo lipídico, estresse oxidativo e inflamação. O desequilíbrio de ácidos graxos poli-insaturados, especialmente do AA, pode aumentar a produção de EROs e a peroxidação lipídica, comprometendo a função e a integridade espermáticas.^{1,16,17} A desregulação de seus metabólitos inflamatórios também pode contribuir para um ambiente reprodutivo desfavorável e complicações gestacionais.^{2,3,17}

Em relação ao gene *APOE*, os estudos demonstraram que a apolipoproteína E participa do transporte de colesterol em tecidos reprodutivos, modulando a esteroidogênese e a maturação oocitária.^{18,20} Em mulheres, níveis elevados de ApoE no fluido folicular foram associados à idade reprodutiva avançada e ao menor número de oócitos maduros.¹⁸ Embora os resultados dos polimorfismos sejam heterogêneos, o alelo *APOE4* foi relacionado a maiores níveis de progesterona lútea e, em alguns contextos, à maior fertilidade, enquanto o *APOE2* foi relacionado à endometriose e a perdas gestacionais.^{18,20}

No sexo masculino, a APOE mostrou-se relevante no ambiente lipídico seminal, com alguns estudos indicando maior potencial fértil em indivíduos $\epsilon 3/\epsilon 3$, genótipo homozigoto para o alelo mais frequente na população. Entretanto, a ausência de associações consistentes com parâmetros clássicos da espermatogênese sugere possível atuação indireta da APOE por meio do metabolismo lipídico e da dinâmica da membrana espermática.^{18,20}

CONCLUSÃO

A interação entre metabolismo lipídico, ácido araquidônico, estresse oxidativo, inflamação e fatores genéticos está associada a desfechos reprodutivos desfavoráveis, incluindo piora de parâmetros seminais, comprometimento da função ovariana e maior risco de perda gestacional precoce. A avaliação integrada desses mecanismos pode auxiliar na identificação de indivíduos com maior risco reprodutivo, embora sejam necessários estudos adicionais para esclarecer o valor prognóstico e a aplicabilidade desses marcadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Toni L, Sabovic I, De Filippis V, Acquasaliente L, Peterle D, Guidolin D, Sut S, Di Nisio A, Foresta C, Garolla A. The role of arachidonic acid in male fertility. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8152.
2. De Filippis V, Acquasaliente L, Peterle D, Sut S, Di Nisio A, Foresta C, Garolla A. Arachidonic acid and its metabolites in reproductive function. *Biomolecules.* 2020;10(12):1656.
3. López-Rodríguez AB, et al. Prostaglandins and embryo implantation: implications in early pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9210.
4. Liu Y, et al. Association between circulating lipids and female infertility risk: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1212345.
5. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023.
6. World Health Organization. Infertility. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Early pregnancy loss: Practice Bulletin No. 200. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):e197-e207.
8. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021;397(10285):1658-67.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas do registro civil 2023. Rio de Janeiro: IBGE; 2024.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de saúde reprodutiva no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
11. De Filippis V, et al. Cholesterol and female fertility: the role of lipid metabolism in ovarian function. *Nutrients.* 2022;14(19):4023.
12. De Toni L, et al. Cholesterol metabolism and male fertility. *Andrology.* 2019;7(3):289-301.
13. De Toni L, et al. The role of cholesterol in sperm function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8369.
14. De Toni L, Sabovic I, De Filippis V, Acquasaliente L, Peterle D, Guidolin D, Sut S, Di Nisio A, Foresta C, Garolla A. Sperm cholesterol content modifies sperm function and TRPV1-mediated sperm migration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3126.
15. Arias A, Quiroz A, Santander N, Morselli E, Busso D. Implications of high-density cholesterol metabolism for oocyte biology and female fertility. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:941539.
16. Hoxha B, et al. Arachidonic acid and sperm physiology: implications for male fertility. *Reproduction.* 2023;165(2):R15-R27.
17. Szczuko M, Kikut J, Komorniak N, Ziętek M, Palma J, Zięcina M, et al. The role of arachidonic and linoleic acid derivatives in pathological pregnancies and the human reproduction process. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9628.
18. Xu Y, et al. Association of APOE polymorphisms with reproductive outcomes: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):98.
19. Kacperczyk M, Kmiecik A, Kratz EM. The role of ApoE expression and variability of its glycosylation in human reproductive health in the light of current information. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7197.
20. Zhao X, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and female fertility outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(6):905-12.