



Determinantes da Infertilidade Feminina: Fatores Endócrinos, Genéticos e Ambientais – Uma revisão Bibliográfica

(*Determinants of Female Infertility: Endocrine, Genetic and Environmental Factors – A Literature Review*)

Gabriela Magosso Moreira¹, Polyana Aparecida Bisinoto¹, Karen Layla Sousa Oliveira¹, Isabela Reis Manzoli¹, Welson Vieira do Nascimento Neto¹, Ana Cristina Oliveira Araújo¹, Isabella Kluska Costa¹, Amanda Aparecida Diehl¹, Geovana Karolyna Angelo de Lima¹, Laiza Santos de Souza¹

¹. Centro Universitário Uninassau, Cacoal - RO, Brasil.

Article Info

Received: 30 November 2024

Revised: 09 December 2024

Accepted: 09 December 2024

Published: 09 December 2024

Keywords:

Infertility, women's health, triggers.

Palavras-chave:

Infertilidade, saúde da mulher, fatores desencadeantes.

Corresponding author:

Isabela Reis Manzoli

Centro Universitário Uninassau, Cacoal - RO, Brasil.

isabelareismanzoli@hotmail.com

RESUMO / ABSTRACT

A infertilidade pode ser definida como a ausência ou incapacidade de concepção após um ano de tentativa, sem a utilização de um método contraceptivo ou a presença de outras morbidades. Ademais é importante ressaltar o impacto físico - emocional que a mesma gera nas relações, assim, torna-se imprescindível uma consulta minuciosa e detalhada para investigação das possíveis etiologias, tanto da mulher quanto do parceiro. Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica narrativa, que incluiu artigos buscados através das bases de dados PubMed, SciELO e google acadêmico, com os seguintes descritores: infertilidade, saúde da mulher e fatores desencadeantes, considerou-se estudos de revisões sistemática e metanálises e exclui-se estudos duplicados, teses de doutorados, monografias, relatos de caso. O estudo destaca a infertilidade como uma questão de saúde pública global que afeta vários aspectos da vida dos indivíduos e famílias explorando fatores de infertilidade em mulheres, incluindo: função ovulatória, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, idade e reserva ovariana, vitamina D, infecção por Chlamydia Trachomatis, endometriose e adenomiose e miomas. Portanto, é imprescindível uma avaliação minuciosa e detalhada, identificando a causa do problema, os fatores de risco, e assim individualizar a conduta e o tratamento a ser realizado, além de esclarecer de forma mais clara a situação, tirando dúvidas e assim proporcionar tranquilidade e entendimento para os envolvidos, uma vez que obter uma compreensão clara do problema serve como base para uma estratégia preventiva apropriada.

ABSTRACT

Infertility can be defined as the absence or inability to conceive after one year of trying, without the use of a contraceptive method or the presence of other morbidities. Furthermore, it is important to highlight the physical and emotional impact that it generates in relationships, thus, a thorough and detailed consultation is essential to investigate the possible etiologies, both of the woman and of the partner. A narrative bibliographic review study was carried out, which included articles searched through the PubMed, SciELO and Google Scholar databases, with the following descriptors: infertility, women's health and triggering factors, systematic reviews and meta-analyses were considered and duplicate studies, doctoral theses, monographs and case reports were excluded. The study highlights infertility as a global public health issue that affects several aspects of the lives of individuals and families, exploring infertility factors in women, including: ovulatory function, body mass index (BMI), smoking, age and ovarian reserve, vitamin D, Chlamydia Trachomatis infection, endometriosis and adenomyosis, and fibroids. Therefore, a thorough and detailed

assessment is essential, identifying the cause of the problem, the risk factors, and thus individualizing the conduct and treatment to be carried out, in addition to clarifying the situation more clearly, answering questions and thus providing peace of mind and understanding for those involved, since obtaining a clear understanding of the problem serves as the basis for an appropriate preventive strategy.

INTRODUCTION / INTRODUÇÃO

A Infertilidade pode ser definida como a ausência ou incapacidade de concepção após um ano de tentativa, sem a utilização de um método contraceptivo ou a presença de outras morbidades (FEBRASGO). Por outro lado, algumas literaturas, estendem esse período para dois anos quando se trata de casais jovens, na ausência de outros fatores importantes de risco, como função ovulatória, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, idade e reserva ovariana, vitamina D, infecção por Chlamydia Trachomatis, endometriose e adenomiose e miomas. Além disso, ela pode ser classificada primária ou secundária, na qual a Infertilidade Primária é denotada para aquelas mulheres que nunca engravidaram e a Infertilidade Secundária, é definida quando há pelo menos uma gestação, porém ela não se repete (FEBRASGO). Desse modo, é importante ressaltar o impacto físico - emocional que a infertilidade gera nas relações, principalmente no que se refere ao medo ou à ansiedade de não poder gestar. Com isso, é imprescindível uma consulta minuciosa e detalhada,, colocando em destaque todo o histórico ginecológico da paciente, avaliando a paciente como um todo, analisando todos os marcos de desenvolvimento , o início da vida sexual, como ocorre os ciclos menstruais, se possui comorbidades prévias, histórico cirúrgico, além da importância de descartar outros fatores, como: estresse, transtorno de ansiedade generalizada, depressão, o uso de álcool e drogas, para que assim seja possível identificar as causas e o manejo seja realizado de forma adequada e individualizada conforme a necessidade de cada um.

METHODS / MÉTODO

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica narrativa, que incluiu artigos buscados através das bases de dados PubMed, SciELO e google acadêmico, com os seguintes descriptores: infertilidade, saúde da mulher e fatores desencadeantes, e seus correspondentes em inglês “infertility”, “women’s health”, “triggering factors”, com o descriptor boleriano “AND” para pesquisa nas bases de dados. Tratou-se de uma amostra com que a população foi composta exclusivamente pela literatura relacionada ao tema, sendo selecionados os artigos a partir da variável de interesse. Foram encontrados 129 artigos somando as bases de dados, dos quais 30 foram selecionados para análise, e após seleção criteriosa selecionou-se 8 artigos. Foram considerados estudos de revisões sistemáticas e metanálises que envolvem fatores de risco e causas para infertilidade relacionada às mulheres, além de conteúdos condizentes para cumprir o objetivo proposto, considerou-se estudos publicados nas línguas inglesa e portuguesa no período de 2019 a 2024. Exclui-se estudos duplicados, teses de doutorados, monografias, relatos de caso e literaturas que não abordavam especificamente o assunto.

RESULTS & DISCUSSION / RESULTADOS E DISCUSSÕES

É importante salientar que a infertilidade é uma agenda mundial de saúde pública que afeta a vida pessoal, social e econômica de um indivíduo e da família como um todo. Dessa forma, este estudo foi conduzido para exemplificar algumas das causas de infertilidade entre as mulheres. No presente estudo foram incluídos 8 artigos de diferentes nacionalidades para melhor abranger a temática: Reino Unido, Malásia, Brasil, Austrália e Itália. Além disso, foram selecionadas as principais causas encontradas na literatura: Função ovulatória, Índice de Massa Corporal (IMC), Tabagismo, Idade e reserva ovariana, Deficiência de Vitamina D, Infecção por Chlamydia Trachomatis, Endometriose e adenomiose e Miomas.

1. Função ovulatória

A reserva ovariana é um parâmetro da função dos ovários, representando a quantidade e a qualidade dos folículos ovarianos. Pode ser usado para prevenir o risco de infertilidade feminina, o sucesso do tratamento da infertilidade, a duração da vida reprodutiva e a idade da menopausa. Embora diminua gradualmente com o aumento da idade, há uma alta variabilidade interindividual na reserva ovariana entre mulheres de idade semelhante, e a taxa de declínio na reserva ovariana varia amplamente entre mulheres em idade reprodutiva. Além das influências genéticas e da idade na reserva ovariana, acredita-se que fatores ambientais modificam a taxa de declínio na reserva ovariana. O impacto da nutrição nos processos que induzem a atrofia folicular, incluindo estresse oxidativo, apoia a possibilidade de que fatores nutricionais possam influenciar a reserva ovariana e a idade da menopausa (1).

Em 56,1% dos estudos que exigiam prova de ovulação, os níveis séricos de progesterona lútea média foram usados para esse propósito. A menstruação regular foi prova de ovulação em 42,4% e 16,6% usaram testes de temperatura corporal basal. A orientação da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) sobre infertilidade inexplicada apoiou o uso do monitoramento de LH urinário, também sugere que o teste para detecção de ovulação em mulheres com ciclos menstruais regulares não é necessário e, se o teste for necessário, rastreamento folicular por ultrassom, medição de LH urinário ou teste de progesterona sérica lútea média são sugeridos, além de não apoiar o uso da temperatura corporal basal.

2. IMC:

Uma grande proporção de mulheres que procuram ajuda médica para engravidar são obesas, e o risco de infertilidade é três vezes

maior em obesas do que em não obesas. Foi identificada uma taxa de gravidez reduzida no IMC \geq 25 kg/m² e que o aumento do IMC foi associado a uma menor probabilidade de gravidez clínica do que o IMC com sobre peso. Além disso, IMC \geq 25,0 kg/m² foi associado ao aumento da duração da estimulação ovariana, assim como o IMC obeso em comparação ao IMC saudável. Uma colheita de óócitos reduzida foi identificada naquelas com um IMC elevado. A comparação do IMC com sobre peso com o IMC saudável não revelou nenhuma diferença no número de óócitos maduros recuperados, enquanto a comparação do IMC obeso com o IMC saudável demonstrou uma redução significativa (8).

Esses dados demonstram um impacto adverso do sobre peso/obesidade nos resultados da TRA em mulheres sem outras comorbidades médicas diagnosticadas e destacaram dados insuficientes sobre os efeitos isolados do IMC na concepção natural.

Esta revisão fornece um resumo dos efeitos do aumento isolado do IMC na fertilidade em mulheres sem outras comorbidades médicas, fornecendo descobertas para a base de orientação sobre aconselhamento e tomada de decisão de ART em ambientes de saúde públicos e privados. Dados sobre o impacto do aumento isolado do IMC em mulheres sem outras comorbidades médicas na concepção natural são escassos; portanto, mais estudos de pesquisa primária são necessários no futuro para estabelecer a relação entre mulheres sem outras comorbidades médicas, IMC e concepção natural.

3. Tabagismo

Mulheres que fumam têm um risco 1,8 vezes maior de desenvolver infertilidade do que aquelas que não fumam. Estudos apontam para uma associação significativa com um aumento de 60% no risco de infertilidade entre mulheres que fumam cigarros (3).

4. Idade e Reserva Ovariana

Há uma grande variação na idade em que a função e a reserva ovariana diminuem nas mulheres, e há uma relação entre a reserva ovariana e a qualidade dos

ovócitos. Não há evidências de que a redução da reserva ovariana impacte a probabilidade de concepção espontânea, mas a qualidade do óvulo sem dúvida desempenhará um papel devido à probabilidade de aneuploidia associada.

A idade não foi associada à infertilidade; no entanto, um estudo em uma amostra que compreende 7172 casais mostrou que as chances de ser diagnosticado com infertilidade inexplicada e fator tubário são quase duas vezes maiores em mulheres com mais de 35 anos do que naquelas com menos de 30 anos.

5. Carência de Vitamina D

Mais de dois bilhões de pessoas sofrem de deficiência de vitamina D, sendo que a deficiência de vitamina D também aumenta os riscos de complicações maternas e fetais. Nos últimos anos o estudo do status dessa vitamina em mulheres com idade fértil ganhou destaque, uma vez que parece haver uma relação intrínseca entre os níveis séricos e o processo de fertilidade (1). Os dados encontrados identificam a vitamina D como um ponto - chave no sucesso reprodutivo, indicando que os níveis de D-25OHD, quando insuficientes ou deficientes, podem estar associados a várias causas de infertilidade.

A vitamina D possui efeitos biológicos que vão muito além do sistema muscular esquelético, já sendo evidenciado sua importância no manejo de agravos periódicos não transmissíveis e de forma mais recente na saúde feminina, especialmente ao que se refere a fertilidade (1).

A vitamina D desempenha um papel importante em vários processos metabólicos e pode influenciar a fisiologia reprodutiva das mulheres. Os autores reforçam ainda que concentrações séricas prejudiciais da mesma podem estar associadas a fatores já validados na literatura como de risco para infertilidade, como anovulação crônica e endometriose. Foi visto em um estudo de revisão que a vitamina D pode estar relacionada à patogênese da endometriose devido aos seus efeitos imunomoduladores e anti inflamatórios. De forma sistematizada, pode-se dizer que a associação entre vitamina D e endometriose é baseada nos seguintes resultados; o endométrio humano expressa Receptor de Vitamina D (RVD) e 1-alfahidroxilase (enzima), podendo ser um possível local de síntese extra renal e ação da vitamina D. E seus efeitos imunomoduladores; macrófagos, células dendríticas e linfócitos expressam o RVD, enquanto sua forma ativa 1,25 (OH) D, atua através do RVD que induz a destruição de agentes microbianos e inibe a apresentação de抗ígenos e a maturação das células dendríticas (1).

É válido salientar que um dos biomarcadores mais importantes produzidos pelas células da granulosa, que desempenha um papel importante na foliculogênese, é o hormônio anti-Mülleriano (AMH). Com isso, uma revisão conduzida na Polônia expressou a hipótese de que a vitamina D tem um efeito direto na produção de AMH e, portanto, pacientes com maiores concentrações dela são capazes de manter sua reserva ovariana por mais tempo, confirmam que a vitamina D pode ser um regulador positivo da produção de AMH ou relatam que seus níveis não estão relacionados à reserva de óvulos ou à resposta ovariana após estimulação da mesma, ressaltando seu papel no processo de fecundação. Complementando, um estudo de revisão examinou o papel deste nutriente na fisiologia ovariana e suas implicações para a reprodução e concluiu que sua deficiência acarreta condições adversárias à fertilidade feminina, pois o AMH inibe a transição folicular. Esse efeito repressivo é mediado por receptores de HAM tipo II altamente específicos (AMHR2). Assim, um maior nível de HAM é responsável por suprimir a maturação folicular, neste caso o

papel da vitamina D é inibir a AMHR2, facilitando assim a maturação do folículo (1).

6. Infecção por *Chlamydia trachomatis*

A infecção por *Chlamydia trachomatis* tem um impacto profundo na saúde genital da mulher, com várias consequências fisiopatológicas que podem levar a complicações graves, como infertilidade e gravidez ectópica. A *Chlamydia trachomatis* é frequentemente encontrada em mulheres inférteis, com uma prevalência significativamente maior em comparação com mulheres férteis. Por exemplo, um estudo relatou que 88% das mulheres inférteis estavam infectadas com *Chlamydia trachomatis*, em contraste com apenas 28% no grupo fértil. A infecção por clamídia pode levar a condições como cervicite e endometrite crônica, que são inflamações do colo do útero e do endométrio, respectivamente (5).

Aproximadamente 17% das mulheres infectadas que não recebem tratamento desenvolvem Doença Inflamatória Pélvica (DIP), que podem resultar em sequelas crônicas, como gravidez ectópica e infertilidade por fator tubário (TFI). A DIP causada por *Chlamydia* pode levar à formação de aderências e cicatrizes nas trompas de Falópio, comprometendo sua função e resultando em TFI.

Existe ainda o fator de impacto endometrial, em que a presença de *Chlamydia trachomatis* está associada a uma redução de Lactobacillus, uma bactéria benéfica que ajuda a manter a saúde do trato genital. A redução de Lactobacillus e o aumento de patógenos como *Gardnerella vaginalis* e *Anaerococcus crium* um ambiente desfavorável para a concepção e a manutenção da gravidez, e por isso, a infecção por clamídia pode levar a condições como cervicite e endometrite crônica. Essas condições inflamatórias podem prejudicar a receptividade endometrial e a implantação do embrião. A presença de *Chlamydia trachomatis* no microbioma genital está frequentemente associada a outros patógenos, como *Gardnerella vaginalis*. A coexistência desses patógenos pode exacerbar a disbiose e aumentar o risco de infertilidade (5).

Além disso, a bactéria produz a proteína de choque térmico hsp60, que é secretada para a parte extracelular e induz inflamação nas trompas de Falópio. As lesões resultantes podem causar formação de cicatrização e oclusão tubária, o que impede a passagem do óvulo fertilizado para o útero, contribuindo ainda mais para a infertilidade e aumentando o risco de gravidez ectópica.

Em resumo, a infecção por *Chlamydia trachomatis* representa um desafio significativo para a saúde do trato genital feminino devido à sua capacidade de causar infecções crônicas, manipular o sistema hospedeiro do imunológico e induzir respostas imunológicas que resultam em danos teciduais e infertilidade. A *Chlamydia trachomatis* desempenha um papel significativo na infertilidade feminina, afetando o microbioma cervical e endometrial, causando inflamações e danos às trompas de falópio. A compreensão dessa relação é fundamental

para desenvolver estratégias estratégicas de diagnóstico e tratamento, melhorando assim os resultados reprodutivos para mulheres afetadas.

7. Endometriose e Adenomiose

Endometriose e adenomiose compartilham uma característica histológica similar, isto é, a presença de glândulas endometriais e estroma em localizações anormais. Com isso, a investigação da patogênese de uma potencial interferência dessas duas condições com a fertilidade é complicada pela sua frequente ocorrência, bem como pela coexistência com outras lesões, como miomas, que podem influenciar os eventos reprodutivos.

A tecnologia de reprodução assistida (TRA) pode superar alguns desses fenômenos adversos; no entanto, mulheres com endometriose ainda podem enfrentar desafios durante os ciclos de TRA, devido a uma maior probabilidade de resposta ovariana inesperada e a um menor número de ovócitos recuperados. A substituição do tecido cortical ovariano normal por tecido fibroso no qual o estroma específico do córtex é reduzido é provavelmente causada por espécies reativas de oxigênio que permeiam os tecidos ao redor do cisto e as substâncias proteolíticas que degradam as áreas adjacentes. A fibrose é seguida por perda folicular e lesão vascular intraovariana. Além disso, diversas aberrações moleculares observadas no endométrio eutópico de mulheres com endometriose podem causar defeitos na receptividade endometrial, possivelmente dificultando a implantação do embrião (9).

Em mulheres com adenomiose, a infertilidade pode surgir principalmente devido à inflamação endometrial local, pelo menos quando as lesões infiltram o miométrio interno. O estabelecimento de um foco adenomiótico levaria à agregação plaquetária e hipoxia, resultando na produção de citocinas inflamatórias e prostaglandinas, bem como um aumento na síntese local de estrogênios. Esses eventos podem provocar tanto a hiperperistalse uterina por meio da indução do receptor de estrogênio da sinalização de ocitocina quanto a fibrose por meio da transição epitelial mesenquimal e da transdiferenciação de fibroblastos para miofibroblastos. Embora se pense que ondas de contração anormal interrompem o transporte de gametas e embriões, a inflamação local e a fibrose são consideradas determinantes de um ambiente uterino alterado desfavorável à implantação do embrião. Notavelmente, o número de microvilosidades é reduzido, o metabolismo do hormônio esteroide é alterado e o estresse oxidativo é aumentado no endométrio de mulheres afetadas. Como a adenomiose não foi associada a efeitos adversos na foliculogênese, é improvável que a TRA supere esse tipo de barreira reprodutiva.

8. Miomas

Estudos comparando a frequência de um histórico de infertilidade em mulheres com e sem miomas são difíceis de interpretar se não estiver claro se os miomas já estavam presentes quando as mulheres começaram a tentar a concepção (e nenhum dos estudos incluídos relatou esse aspecto). A paridade é um fator de proteção crucial contra miomas, e não se pode discernir se um histórico de infertilidade está associado aos miomas apenas porque mulheres inférteis têm menos ou nenhum filho (7).

Concluindo, o efeito dos miomas na fertilidade natural permanece controverso. Estudos epidemiológicos são inconclusivos. Dada a alta prevalência dessas lesões em mulheres que buscam engravidar na sociedade ocidental, evidências robustas são urgentemente necessárias.

CONCLUSÃO / CONCLUSION

Dessa forma, é importante destacar que o estudo coloca a infertilidade, como uma questão de saúde pública e global, que afeta vários aspectos da vida dos indivíduos e familiares. Ademais, vale ressaltar também a necessidade de estratégias preventivas e tratamentos direcionados para melhorar os desfechos reprodutivos, especialmente em casos complexos como endometriose e infecções por clamídia. Portanto, é imprescindível uma avaliação minuciosa e detalhada, identificando a causa do problema, os fatores de risco, e assim individualizar a conduta e o tratamento a ser realizado, além de esclarecer de forma mais clara a situação, tirando dúvidas e assim proporcionar tranquilidade e entendimento para os envolvidos, uma vez que obter uma compreensão clara do problema serve como base para uma estratégia preventiva apropriada.

REFERENCES / REFERÊNCIAS

- 1- Da Silva DCB, Jacqueline CS, Nayane NC, et al. Evidências da influência da vitamina D com a fertilidade feminina: uma revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2020;12(12): e4878–e4878.
- 2- Febrasgo. Propedéutica básica da infertilidade conjugal. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO- Ginecologia, n. 84/ Comissão Nacional Especializada em Reprodução Humana). Accessed: 7 November 2024.
- 3- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(3):e057132. Published 2022 Mar 30. doi:10.1136/bmjopen-2021-057132
- 4- Liang C, Chung HF, Dobson AJ, Mishra GD. Infertility, Miscarriage, Stillbirth, and the Risk of Stroke Among Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2022;53(2):328-337. doi:10.1161/STROKEAHA.121.036271
- 5- Paranhos SG, Taciana VA, Lara MN, et al. A Associação Entre Infecção Por Chlamydia Trachomatis E Infertilidade Feminina: Uma Revisão Sistemática Dos Mecanismos Patológicos E Impactos Clínicos. Lumen Et Virtus. 2024;15(41):5508–5519.
- 6- Raperport C, Desai J, Qureshi D, et al. The definition of unexplained infertility: A systematic review. BJOG. 2024;131(7):880-897. doi:10.1111/1471-0528.17697
- 7- Somigliana E, Reschini M, Bonanni V, Busnelli A, Li Piani L, Vercellini P. Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2021;43(1):100-110. doi:10.1016/j.rbmo.2021.03.013
- 8- Turner F, Powell SG, Al-Lamee H, et al. Impact of BMI on fertility in an otherwise healthy population: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2024;14(10):e082123. Published 2024 Nov 1. doi:10.1136/bmjopen-2023-082123
- 9- Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. Fertil Steril. 2023;119(5):727-740. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.03.018