



**UNIVERSIDADE DA INTEGRAÇÃO INTERNACIONAL DA LUSOFONIA AFRO –
BRASILEIRA**

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPPG) MESTRADO
ACADÊMICO EM SOCIOBIODIVERSIDADE E TECNOLOGIAS SUSTENTÁVEIS
(MASTS)**

NAYANE VIEIRA DE SOUSA PIMENTEL

**INFLUÊNCIA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS IL-1 β E TNF- α NA
FOLICULOGÊNESE E O POTENCIAL DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO
MODULADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**REDENÇÃO, CEARÁ, BRASIL
2025**

NAYANE VIEIRA DE SOUSA PIMENTEL

INFLUÊNCIA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS IL-1 β E TNF- α NA
FOLICULOGÊNESE E O POTENCIAL DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO
MODULADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis (MASTS), na Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, UNILAB - Campus das Auroras como requisito para obtenção do título de mestre em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis, com linha de pesquisa em Tecnologias e Desenvolvimento Sustentável.

Orientadora: Dra. Juliana Jales de Hollanda Celestino
Co-Orientadora: Dra. Ana Caroline Rocha de Melo Leite

REDENÇÃO, CEARÁ, BRASIL

2025

Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Sistema de Bibliotecas da UNILAB
Catalogação de Publicação na Fonte.

Pimentel, Nayane Vieira de Sousa.

P644i

Influência das citocinas pró-inflamatórias IL-1 beta E TNF-alfa na foliculogênese e o potencial das plantas medicinais como moduladores: uma revisão integrativa / Nayane Vieira de Sousa Pimentel. - Redenção, 2025.

103f: il.

Dissertação - Curso de Sociobiodiversidade E Tecnologias Sustentáveis, Programa De Pós-graduação Sociobiodiversidade E Tecnologias Sustentáveis, Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2025.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Jales de Hollanda Celestino.
Coorientadora: Profa. Dra. Ana Caroline Rocha de Melo Leite.

1. Plantas medicinais. 2. IL-1 beta. 3. TNF-alfa. 4. Foliculogênese ovariana. I. Título

CE/UF/BSCA

CDD 615.537

NAYANE VIEIRA DE SOUSA PIMENTEL

INFLUÊNCIA DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS IL-1 β E TNF- α NA
FOLICULOGÊNESE E O POTENCIAL DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO
MODULADORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis (MASTS), na Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, UNILAB - Campus das Auroras como requisito para obtenção do título de mestre em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis, com linha de pesquisa em Tecnologias e Desenvolvimento Sustentável.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Juliana Jales de Hollanda Celestino (Orientadora)
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

Prof^a. Dra. Ana Caroline Rocha de Melo Leite (Co-orientadora)
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

Prof^a. Dra. Anelise Maria Costa Vasconcelos Alves
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra. Rebeca Magalhães Pedrosa Rocha
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

Prof. Dr. Daniel Freire de Sousa
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – UNILAB

Aos meus pais, Ademar e Nádia, ao meu marido
Hugo Pimentel e ao meu filho Ryan Jesus.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado o bem mais precioso que é a vida, além de força de vontade, iluminação, saúde, paciência e determinação para enfrentar todas as dificuldades da vida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo financeiro, através da bolsa de mestrado concedida.

À Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB) e ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Acadêmico em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis (MASTS) por terem me proporcionado a oportunidade de cursar o mestrado durante esses 2 anos, com uma ótima infraestrutura e acima de tudo, pelos professores que me fizeram evoluir, intelectualmente.

À minha orientadora, Prof^a. Dra. Juliana Jales de Hollanda Celestino, pela excelente orientação, confiança e oportunidades oferecidas. Muito obrigada por todos os conhecimentos compartilhados, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação neste estudo.

À minha co-orientadora, Prof^a. Dra. Ana Caroline Rocha de Melo Leite, pelos ensinamentos, pelas palavras acolhedoras, por ser sempre tão gentil e amável durante as orientações, obrigada pela dedicação e empenho neste estudo.

À Prof^a. Dra. Anelise Maria Costa Vasconcelos Alves, por ter aceitado ajudar na produção desse trabalho e contribuído com seu conhecimento gigantesco ajudando a enriquecer cada vez mais cada parágrafo escrito.

À Prof^a. Dra. Rebeca Magalhães Pedrosa Rocha e ao Prof. Dr. Daniel Freire de Sousa por terem aceitado participar da construção desse material e por terem contribuído com seus conhecimentos para a melhoria deste trabalho.

Aos professores do MASTS que contribuíram com meu aprendizado e engrandeceram minha vida acadêmica com seus ensinamentos.

Aos amigos feitos durante o MASTS, principalmente Vandia Guedes, Cilene Paiva, Beatriz Lemos, Francieuda Pinheiro e Gorete Torres que fizeram com que a trajetória fosse mais gratificante e divertida.

A minha família, principalmente ao meu pai (Ademar Felipe de Sousa) e minha mãe (Maria Nádia Vieira de Sousa) por me incentivarem, me darem forças para continuar e me apoiarem nos momentos mais difíceis.

E por fim, ao meu marido, Hugo Pimentel da Costa, que me ajudou incansavelmente durante esses dois anos, me ajudando em todas as tarefas, nas leituras dos artigos, cuidando e amando nosso filho, Ryan Jesus de Sousa Pimentel, enquanto eu passava horas escrevendo essa dissertação.

RESUMO

A foliculogênese ovariana é um processo fundamental para a reprodução, regulado por uma complexa interação entre hormônios, fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas proteínas inflamatórias, embora essenciais em concentrações fisiológicas, podem comprometer o desenvolvimento folicular em casos de inflamação exacerbada, induzindo a apoptose celular, reduzindo a viabilidade folicular e afetando os níveis de hormônios essenciais, como estradiol e progesterona. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa para investigar os mecanismos pelos quais IL-1 β e TNF- α influenciam a foliculogênese e explorar o potencial das plantas medicinais como moduladores desses efeitos adversos. Para isto, utilizando a estratégia PVO (População, Variável do estudo e Desfecho) e os descritores "ovarian follicle", "tumor necrosis factor-alpha", "interleukin-1", "ovary", "Phytotherapeutic Drugs" e "plants medicinal" complementados com a palavra-chave "folliculogenesis", realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Portal Regional da BVS, Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier) e Embase. Essas citocinas atuam no microambiente folicular, influenciando na diferenciação e na sobrevivência das células da granulosa e da teca, bem como na maturação do oócito. O TNF- α , por exemplo, exerce efeitos dualísticos, promovendo o crescimento folicular em concentrações fisiológicas e induzindo atresia quando em níveis elevados. Por sua vez, a IL-1 regula a ovulação ao estimular a produção de enzimas proteolíticas e prostaglandinas, além de interagir com o eixo hormonal gonadotrófico e pode causar atresia quando em excesso. Também foi possível constatar que os produtos naturais, incluindo flavonóides, polifenóis e compostos bioativos extraídos de plantas medicinais, possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes capazes de atenuar os danos causados por essas citocinas. Conclui-se, portanto, que as plantas medicinais apresentam um potencial promissor como adjuvantes na proteção da foliculogênese contra as alterações dos níveis das citocinas inflamatórias, sendo necessários estudos adicionais para validar sua eficácia em condições clínicas e determinar doses e protocolos seguros.

Palavras-chave: Foliculogênese ovariana. IL-1 β . TNF- α . Plantas medicinais.

ABSTRACT

Ovarian folliculogenesis is a fundamental process for reproduction, regulated by a complex interaction among hormones, growth factors, and inflammatory cytokines such as interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). These inflammatory proteins, although essential at physiological concentrations, can compromise follicular development in cases of exacerbated inflammation, inducing cell apoptosis, reducing follicular viability, and affecting the production of essential hormones such as estradiol and progesterone. This study aimed to conduct an integrative review to investigate the mechanisms by which IL-1 β and TNF- α influence folliculogenesis and explore the potential of medicinal plants as modulators of these adverse effects. For this purpose, using the PICO strategy and the descriptors "ovarian follicle," "tumor necrosis factor-alpha," "interleukin-1," "ovary," "Phytotherapeutic Drugs," and "medicinal plants," complemented by the keyword "folliculogenesis," a search was conducted in the MEDLINE/PubMed, Regional Portal of BVS, Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier), and Embas. These cytokines act within the follicular microenvironment, influencing the differentiation and survival of granulosa and theca cells, as well as oocyte maturation. TNF- α , for instance, exerts dual effects, promoting follicular growth at physiological concentrations and inducing atresia when present at elevated levels. Meanwhile, IL-1 regulates ovulation by stimulating the production of proteolytic enzymes and prostaglandins and interacting with the gonadotropic hormonal axis, but it also induces atresia when in excess. Additionally, it was found that natural products, including flavonoids, polyphenols, and bioactive compounds extracted from medicinal plants, possess anti-inflammatory and antioxidant properties capable of mitigating the damage caused by these cytokines. It is concluded that medicinal plants show promising potential as adjuvants in protecting folliculogenesis against elevated levels of inflammatory cytokines. However, further studies are necessary to validate their efficacy under clinical conditions and to determine safe dosages and protocols.

Keywords: Ovarian folliculogenesis. IL-1 β . TNF- α . Medicinal plants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Característica dos folículos ovarianos.....	26
----------	---	----

LISTA DE QUADROS

REVISÃO INTEGRATIVA 1

Quadro 1	- Descrição dos descritores de acordo com a estratégia PVO.....	50
Quadro 2	- Caracterização dos artigos incluídos na revisão, de acordo com os autores, título, ano, objetivo, base de dados, periódico, idioma e nível de evidência	53
Quadro 3	- Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa de acordo com os resultados e conclusão.....	55

REVISÃO INTEGRATIVA 2

Quadro 1	- Descrição dos descritores de acordo com a estratégia PVO.....	68
Quadro 2	- Estratégia de busca utilizada nas bases de dados.....	69
Quadro 3	- Caracterização dos artigos incluídos na revisão , de acordo com os autores, título, ano, objetivo, base de dados, periódico, idioma e nível de evidência	72
Quadro 4	- Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Representação do ovário com suas regiões cortical e medular.....	22
Figura 2	- Classificação e desenvolvimento dos folículos ovarianos.....	25
Figura 3	- Via inflamatória.....	30

REVISÃO INTEGRATIVA 1

Figura 1	- Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão, de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).....	51
----------	---	----

REVISÃO INTEGRATIVA 2

Figura 1	- Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão, de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA).....	71
----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IL-1 β	Interleucina 1 beta
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - alfa
LH	Hormônio Luteinizante
IL-1	Interleucina 1
CGs	Células do granuloma
AgNOR	Regiões argirofílicas organizadoras nucleolares
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA _r	Ácido ribonucleico ribossômico
RNA	Ácido ribonucleico
FSH	Hormônio folículo-estimulante
DR	Receptor de morte
NK	Células Natural Killer
DED	Domínio efetor de morte citoplasmático
MLKL	Proteína Domínio de quinase de linhagem mista como pseudoquinase
ATP	Adenosina trifosfato
TLR-4	Receptores Toll-like
IFN-I	Interferon tipo I
RIPK1	Receptor Interagindo Serina/Treonina Quinase 1
TNFR1	Receptor do fator de necrose tumoral 1
TRAF2	Fator 2 associado ao receptor de TNF
TRAF5	Fator 5 associado ao receptor de TNF
cIAP1/2	Via Proteínas Inibidoras de Apoptose
TLRs	Receptores semelhantes a Toll
NO	Óxido nítrico
LXA4	Lipoxinas
RvD1	Resolvinas
AnxA1	Anexina A1

CCL2/JE/MCP-1	Proteínas quimiotáticas de monócitos-1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
PGs	Prostaglandinas
PAF	Fator de ativação plaquetária
ROS	Espécies reativas de oxigênio
ILs	Interleucinas
IFNs	interferons
linfotactina- α	CXCL1
MIP2	CXCL2
TNFs	Fatores de necrose tumoral
IL-1RA	Receptor de interleucina-1
TACE	Enzima de conversão TNF- α
TNFR1	Receptor de TNF- α do tipo 1
TNFR2	Receptor de TNF- α do tipo 2
MMP-2	Metaloproteinase de matriz-2
E2	Estradiol
RNA _m	RNA mensageiro
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
COX-1	Ciclooxigenases 1
COX-2	Ciclooxigenases 2
NO	Óxido nítrico
IL-10	Interleucina 10
TGF- β	Fator de crescimento transformador
LPS	Lipopolissacarídeo
PGE2	Prostaglandinas E2
DSS	Sulfato de dextrano sódico
IL-17	Interleucina 17
TNBS	Ácido 2,4,6-trinitrobenzo sulfônico
IL-18	Interleucina 18

CAT	Catalase)
GSH	Glutathione
SOD	Superóxido dismutase
SLE	Extrato da folha de estêvia
SOP	Síndrome do ovário Policístico
MDA	Níveis de malondialdeído
SOD	Superóxido dismutase
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FOP	Falência ovariana prematura
PBE	Prática Baseada em Evidências
Bcl-2	Leucemia/Linfoma de Células B 2
CAPES	Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
MEC	Ministério da Educação
BVS	Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SPA	Antocianinas de pétalas de açafão
AR	Receptor de andrógeno
CNP	Peptídeo natriurético tipo C
NPR2	Receptor de peptídeo natriurético 2
DHEA	Desidroepiandrosterona
MNQ	2-Metoxi-1,4-naftoquinona
PIN	Pinostrobin
MTX	Metotrexato
CHO	Células ovarianas de hamster chinês
OCs	oócitos
P	Progesterona
TNF- α tm	TNF transmembrânica
DCI	D-quirio-inositol
T	testosterona

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
PCR	Proteína C-reativa
FF	Fluido folicular
TC	Células da teca

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	FOLICULOGÊNESE OVARIANA.....	21
2.2	INFLAMAÇÃO.....	29
2.3	INTERAÇÃO ENTRE PROTEÍNAS INFLAMATÓRIAS IL-1B E TNF-A E A FOLICULOGÊNESE OVARIANA.....	33
2.4	INTERAÇÃO ENTRE AS PLANTAS MEDICINAIS, PROTEÍNAS INFLAMATÓRIAS IL-1B E TNF-A E A FOLICULOGÊNESE OVARIANA.....	35
3	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	40
4	HIPÓTESE DA PESQUISA.....	42
5	OBJETIVOS.....	43
5.1	OBJETIVO GERAL.....	43
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
6	METODOLOGIA.....	44
7	RESULTADOS.....	45
7.1	REVISÃO INTEGRATIVA 1.....	45
7.2	REVISÃO INTEGRATIVA 2.....	64
8	CONCLUSÕES.....	92
	REFERÊNCIAS.....	93

1 INTRODUÇÃO

A formação dos folículos primordiais na espécie humana ocorre entre 16 e 20 semanas de vida intrauterina, quando o feto feminino possui aproximadamente seis a sete milhões de folículos. A partir desse momento e até que o estoque se esgote, os folículos ovarianos com seus respectivos oócitos passam por um processo contínuo de atresia, o que significa que a fertilidade feminina naturalmente declina com a idade (Tarasconi, 2022; Te Velde; Pearson, 2002).

A taxa de perda folicular está relacionada ao número total de folículos presentes, resultando em cerca de um a dois milhões de oócitos nos ovários ao nascimento, reduzindo para 300 mil na puberdade. Estima-se que aproximadamente apenas 400 folículos progridam para a fase ovulatória durante o período reprodutivo da mulher (Park; Walsh; Berkowitz, 2021; Tarasconi, 2022; Te Velde; Pearson, 2002).

Nesse contexto, as proteínas inflamatórias desempenham um papel fundamental na regulação da foliculogênese ovariana, inclusive no processo pelo qual os folículos ovarianos se desenvolvem e amadurecem. Embora a inflamação seja uma resposta natural do corpo a lesões e infecções, a presença excessiva dessas proteínas ou sua desregulação pode ter efeitos adversos na foliculogênese (Almeida *et al.*, 2021).

Dentre as citocinas envolvidas, destacam-se a Interleucina 1 beta (IL-1 β), que desempenha papéis fundamentais tanto na ovulação, quanto na função folicular e o Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- α), que desempenha um papel crucial na estimulação dos oócitos e na modulação dos efeitos do Hormônio Luteinizante (LH) durante o processo de maturação (Morrison *et al.*, 2002). Um conceito emergente sugere que as citocinas atuam como importantes reguladoras intra ovarianas, modulando processos relacionados à foliculogênese, ovulação e função do corpo lúteo. Isso evidencia a relevância dos sistemas Interleucina 1 (IL-1) e TNF- α nas mudanças estruturais e funcionais do ovário ao longo de todas as fases do ciclo ovariano (Silva, 2016).

Em condições normais, as proteínas inflamatórias, como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, estão envolvidas na regulação do crescimento e desenvolvimento folicular. Elas ajudam a promover a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) no folículo em desenvolvimento, fornecendo os nutrientes necessários para o crescimento do oócito e das células da granulosa. No entanto, em situações de inflamação crônica ou desregulação do sistema

imunológico, as proteínas inflamatórias podem levar à atresia folicular prematura, em que os folículos em desenvolvimento degeneram antes de amadurecer completamente. Isso pode resultar em uma diminuição da reserva ovariana e afetar a fertilidade. Além disso, a inflamação também pode afetar a comunicação entre as células do folículo, prejudicando a produção e a resposta aos hormônios ovarianos, como estradiol e progesterona, que são essenciais para a ovulação e a fertilidade (Lima, 2018).

Diante desse contexto, as plantas medicinais podem ser utilizadas como uma alternativa para solucionar partes dos problemas que envolvam a fertilidade. Devido à sua composição química, elas têm demonstrado propriedades benéficas na foliculogênese e na esteroidogênese, atribuídas às suas ações antioxidantes e à regulação de enzimas específicas envolvidas nesses processos (Jha *et al.*, 2010; Marconato *et al.* 2019). Por essas razões, um estudo realizado por Jung-Taek *et al.* (2016) com o intuito de compreender melhor as propriedades medicinais das plantas e de seus metabólitos secundários na regulação da função reprodutiva, demonstrou que sua atuação direta sobre as células ovarianas contribui para a eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS), auxiliando para uma melhoria na qualidade dos folículos produzidos.

Dado isso, a utilização de extratos de plantas tem ganhado destaque no campo da pesquisa científica que analisa os folículos ovarianos (Saadia *et al.*, 2015). Um estudo feito em suínos, a aplicação de dois extratos vegetais, *Kefir* e *Spirulina maxima*, demonstraram eficácia no desenvolvimento de folículos pré-antrais sem apresentar efeitos citotóxicos (Plazas, 2015). Além disso, a rutina, um flavonoide de origem vegetal, mostrou atividade antioxidante em cultivos de folículos secundários ovinos ao longo de 12 dias (Lins *et al.*, 2017). Outro exemplo é o resveratrol, um polifenol, produzido por diversas plantas que exerce um efeito positivo na prevenção da degeneração de folículos pré-antrais em fragmentos ovarianos bovino (Rocha *et al.*, 2018).

Portanto, este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico para entender como as plantas medicinais podem modular as proteínas inflamatórias e evitar danos à foliculogênese ovariana. Para uma melhor compreensão do assunto, a seguinte dissertação foi dividida em um referencial teórico que abordou a foliculogênese ovariana, seguindo de um tópico sobre a inflamação. Além desses tópicos, também foi retratada a interação entre as proteínas inflamatórias IL-1 β e TNF- α e a foliculogênese ovariana, assim como a interação entre as plantas medicinais, proteínas inflamatórias e a foliculogênese ovariana. Adicionalmente, o trabalho também foi dividido em dois capítulos, um abordando a relação da IL-1 β na foliculogênese

ovariana e como as plantas medicinais podem contribuir com os efeitos controversos dessa citocina na reprodução, e o outro analisa o efeito do $\text{TNF-}\alpha$ na foliculogênese ovariana.

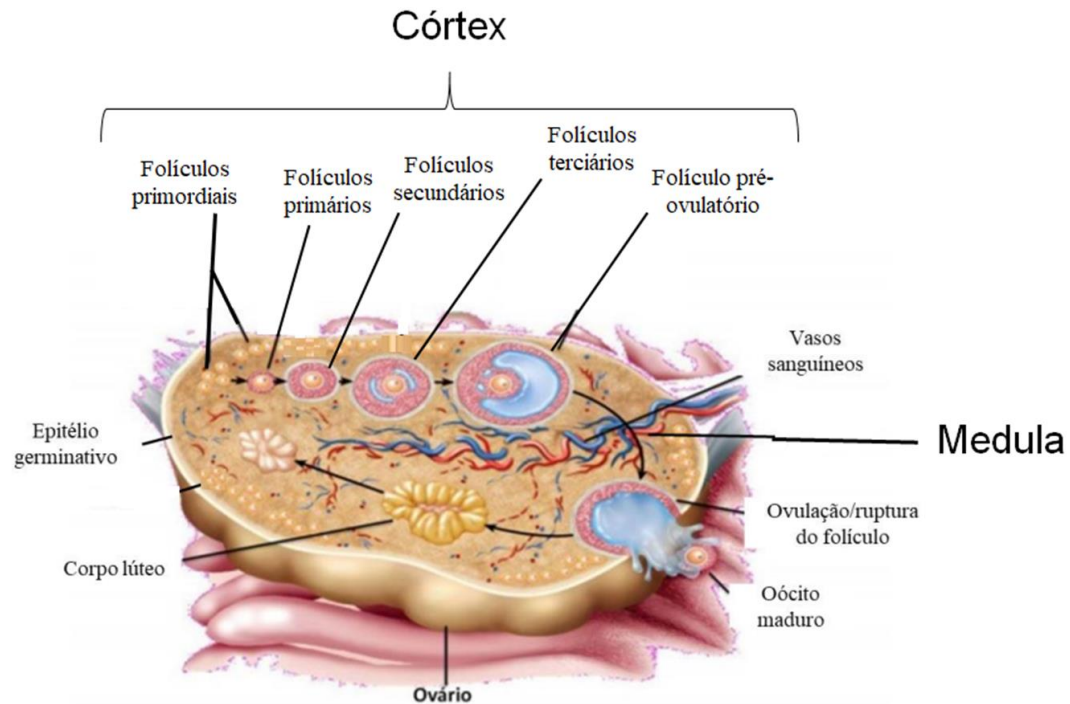
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FOLICULOGÊNESE OVARIANA

O ovário é um órgão do sistema reprodutor feminino, desempenhando duas funções principais: gametogênica e endócrina. A função gametogênica envolve a produção, armazenamento, maturação e liberação das células germinativas femininas, os oócitos. A função endócrina, por sua vez, está relacionada à produção de hormônios e fatores de crescimento que regulam a fisiologia reprodutiva, incluindo os ciclos reprodutivos, o desenvolvimento folicular e a maturação oocitária (Lima *et al.*, 2013).

Na maioria das espécies, o ovário é dividido em região medular (medula) e região cortical (córtex), estando a porção medular localizada na parte interna do ovário e sendo constituída de tecido conjuntivo, contendo vasos linfáticos e sanguíneos, sendo responsável pela irrigação, drenagem e inervação do órgão (Figueiredo; Rodrigues; Amorim; Silva, 2008; Lima *et al.*, 2013; Paz, 2016). Já a região cortical, situada na parte externa do órgão, é pouco vascularizada e caracterizada pela presença de estroma, folículos ovarianos e corpos lúteos em diferentes fases e estágios de desenvolvimento (Figueiredo; Rodrigues; Amorim; Silva, 2008). A Figura 1 ilustra as regiões medular e cortical do ovário.

Figura 1 - Representação do ovário com suas regiões cortical e medular



Fonte: Adaptada de Lins (2021, p. 24).

Representação das regiões cortical e medular do ovário. O córtex ovariano corresponde ao local onde estão localizados os diferentes tipos de folículos, podendo ser observado os folículos pré-antrais e os folículos antrais ou pré-ovulatórios. Nessa região também são encontrados os corpos lúteos e *albicans*, distribuídos na periferia do ovário. A porção medular é composta por tecido fibroelástico, células musculares lisas, feixes nervosos, vasos linfáticos e sanguíneos que penetram no córtex ovariano, desempenhando funções de nutrição, sustentação e inervação do ovário.

O folículo ovariano é a unidade estrutural e morfológica básica dos ovários, composto por um oócito circundado por uma ou mais camadas de células da granulosa (CGs) e/ou células da teca, conforme o estágio de desenvolvimento. Os folículos podem ser classificados de acordo com o estágio de desenvolvimento em primordiais, primários e secundários, constituindo os folículos pré-antrais ou não cavitários, e em terciários e pré-ovulatórios, constituindo os folículos antrais ou cavitários. Durante seu desenvolvimento, o folículo ovariano passa por diversas mudanças morfológicas e funcionais por meio de um processo denominado foliculogênese (Gomes, 2019).

A foliculogênese envolve o processo de ativação de um folículo primordial, contendo um oócito, a partir da reserva ovariana, até seu desenvolvimento no estágio ovulatório maduro (Morohaku, 2019). Este processo altamente complexo é controlado por fatores de sinalização tanto sistêmico quanto intraovariano, resultado de um equilíbrio complexo entre a proliferação,

diferenciação e a morte celular, envolvendo tanto as células somáticas (células da granulosa e/ou da teca), quanto os compartimentos foliculares de células germinativas (oócitos). O folículo proporciona um ambiente ideal para o crescimento e a maturação do oócito (Wang *et al.*, 2017).

A formação do folículo ovariano ocorre ainda na vida fetal na maioria das espécies. No primeiro estágio de desenvolvimento, o folículo ovariano é denominado primordial e é composto por um oócito circundado por uma única camada de células pavimentosas da pré-granulosa. Este folículo não secreta hormônios esteróides e não são dependentes dos hormônios gonadotróficos (Figueiredo; Rodrigues; Christiani, 2008). Os folículos primordiais constituem o estoque de gametas femininos e podem permanecer em estado de quiescência por longos períodos. A manutenção da quiescência é um dos principais eventos que regulam a foliculogênese nos mamíferos, sendo crucial para a preservação da fertilidade feminina ao longo da vida reprodutiva. Uma ativação desordenada dos folículos levaria a uma perda gradual da população folicular existente (Wang; Zou; Xia, 2017).

O crescimento dos folículos primordiais é iniciado por ações coordenadas e sinérgicas de fatores de crescimento e hormônios provenientes de diferentes compartimentos, como oócitos, células somáticas e estroma. Esses fatores desencadeiam sinalizações moleculares que ativam diversas vias, promovendo a manutenção da quiescência ou estimulando a ativação dos folículos. Assim, a diminuição dos níveis de fatores inibitórios ou o aumento dos níveis de fatores estimulatórios marca o início do desenvolvimento dos folículos primordiais (Bertoldo *et al.*, 2018).

A ativação dos folículos primordiais restaura a capacidade de desenvolvimento destas estruturas através de alterações bioquímicas e funcionais nas células foliculares. Essas mudanças aumentam a atividade metabólica e transcricional, resultando no aumento do volume do oócito e na transformação das células achatadas da pré-granulosa em células cubóides com atividade mitogênica, conhecidas como células da granulosa. Quando o oócito é circundado por uma camada completa de células da granulosa de formato cúbico, os folículos são classificados como primários (Gomes, 2019; Khan *et al.*, 2020).

O crescimento do folículo primário envolve a multiplicação das Células do granuloma (CGs), aumento do oócito e de seu conteúdo protéico, formação da zona pelúcida, lâmina basal e camada da teca interna a partir de células estromais. Durante essa fase, ocorre intensa atividade mitótica nas CGs, avaliada por marcadores biológicos de proliferação celular, como a técnica de

AgNOR (regiões argirofílicas organizadoras nucleolares), que marca regiões de ácido desoxirribonucleico (DNA) que transcrevem ácido ribonucleico ribossômico (RNAr), essencial para a síntese de proteínas e formação de novas células. Quando duas ou mais camadas das CGs se desenvolvem, formam-se os folículos secundários (Junqueira; Carneiro, 2005; Rimon-Dahari; Heinemann; Alyagor; Dekel, 2016).

Nesse estágio, os oócitos entram em uma fase de crescimento extensivo, resultando em uma complexa organização citoplasmática dependente da síntese de novos produtos gênicos e organelas, bem como da modificação e redistribuição das organelas já existentes. Além do expressivo aumento no número de ribossomos, mitocôndrias e outras organelas, os oócitos em crescimento acumulam grânulos glicogênicos, proteínas e lipídios e apresentam um incremento na síntese de ácido ribonucleico (RNA) e proteínas, considerados essenciais para garantir a futura competência meiótica (Gomes, 2019; Van Den Hurk; Zhao, 2005). No estágio de folículo secundário, células somáticas diferenciadas se destacam do estroma circundante e são chamadas de células da teca. Estas células, estimuladas pelo LH, iniciam a síntese de hormônios esteróides (Hasegawa *et al.*, 2017).

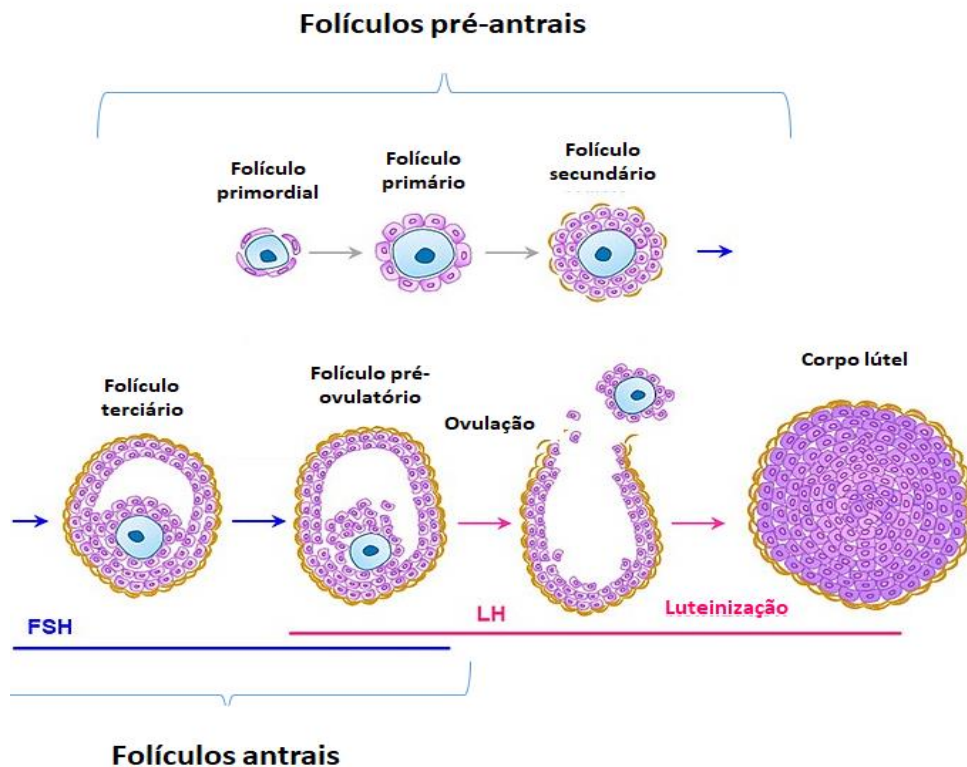
O crescimento dos folículos secundários é primariamente controlado por reguladores intraovarianos, como fatores de crescimento, citocinas e esteróides gonadais. Embora responsivos às gonadotrofinas, esses folículos, de maneira geral os pré-antrais, não são dependentes delas. À medida que crescem, os folículos secretam água, eletrólitos, proteínas séricas e hormônios esteróides, formando uma cavidade cheia de líquido entre as camadas de CGs, chamada cavidade antral ou antro, iniciando a foliculogênese antral com a formação dos folículos terciários (Barnett *et al.*, 2006; Gomes, 2019).

O folículo terciário desenvolve sua própria rede vascular dentro da camada tecal circundante (Fraser; Duncan, 2009; Rimon-Dahari; Heinemann; Alyagor; Dekel, 2016; Sobrinho, 2018), crucial para intensificar a produção de fluido antral pelo aumento do número e permeabilidade dos vasos sanguíneos foliculares. As CGs próximas ao oócito diferenciam-se em células do *cumulus*, enquanto as demais formam as CGs murais. Os folículos antrais podem ser classificados como pequenos ou grandes. Os pequenos folículos antrais apresentam crescimento rápido em diâmetro devido ao acúmulo de fluido folicular (Bristol-Gould; Woodruff, 2006; Guerreiro, 2019).

À medida que os folículos antrais se desenvolvem, o hormônio folículo-estimulante

(FSH) torna-se essencial para seu crescimento e sobrevivência. A concentração de FSH disponível determinará se o folículo sofrerá atresia (morte folicular) ou continuará se desenvolvendo até os estágios antrais tardios. O desenvolvimento dos folículos é dividido em fases de crescimento, recrutamento, seleção e dominância. O aumento do FSH plasmático estimula o recrutamento folicular e a emergência da onda folicular, com normalmente um folículo sendo selecionado para continuar seu desenvolvimento, exercendo dominância sobre os demais. No estágio pré-ovulatório, o oócito é circundado por várias camadas de células do *cumulus*. A população folicular, composta por folículos em diferentes estágios, está distribuída em diversas proporções no ovário (Guerreiro, 2019; Van Den Hurk; Zhao, 2005). A Figura 2 e Tabela 1 a seguir trazem, respectivamente, o aspecto dos folículos descritos e suas principais características.

Figura 2 - Classificação e desenvolvimento dos folículos ovarianos



Fonte: Adaptado de Lee *et al* (2021, p. 4).

Desenvolvimento folicular: Ao nascer, o ovário contém um número fixo de folículos primordiais. Ao longo dos anos reprodutivos da mulher, esses folículos são recrutados e ativados a partir do grupo de folículos inicialmente inativos. O recrutamento inicial, formação de folículos primários e seu desenvolvimento em folículos secundários podem ser regulados por fatores intra-ovarianos, até mesmo independentes das gonadotrofinas, embora sejam responsivos a elas. Quando os folículos secundários atingem o estágio imediatamente anterior ao antro, a

regulação muda da resposta intraovariana para uma resposta ao FSH. O desenvolvimento subsequente até o estágio antral depende das gonadotrofinas, como o FSH. Após a seleção folicular, os folículos tornam-se dependentes do LH, e a estimulação de LH leva ao desenvolvimento dos folículos de Graaf. A sinalização de LH é crucial nos estágios finais da maturação dos oócitos, ovulação e luteinização das células da granulosa e da teca. FSH - Hormônio Folículo Estimulante; LH - Hormônio Luteinizante.

Tabela 1 - Característica dos folículos ovarianos

Tipo de folículo ovariano	Características
1. Folículos primordiais	Contém um ovócito esférico, com núcleo grande, circundados apenas por uma camada de células pequenas e achatadas, que são precursoras da granulosa.
2. Folículos primários	Apresentando características semelhantes aos primordiais, porém, possuem uma única camada de células da granulosa em formato cubóide
3. Folículo secundário	A camada única de células cuboidais começa a se dividir e diferenciar, formando várias camadas cuboidais de células da granulosa.
4. Folículo terciário	A partir do momento que se observa uma área de líquido folicular (antro).
5. Folículo pré-ovulatório	Caracterizados por folículos maduros, grande cavidade antral, com o oócito bem excêntrico, prontos para liberar o oócito durante a ovulação.

Fonte: Adaptado de Leitão *et al.* (2009, p. 216); Picton (2001, p. 1197-1199); Picton; Gosden (2000, p.28).

Durante o desenvolvimento folicular, a proliferação e diferenciação das células da granulosa são cruciais para preparar o folículo para responder às gonadotrofinas e criar um ambiente favorável ao desenvolvimento do oócito (Baumgartem; Stocco, 2018). As células da granulosa produzem fatores autócrinos e parácrinos que promovem o crescimento do oócito e a formação do antro. Fatores derivados do oócito estimulam a expressão dos receptores de FSH nas células da granulosa, tornando-as responsivas às gonadotrofinas (Barbalho *et al.* 2024; Sakaguchi *et al.*, 2017). O FSH induz a proliferação e a viabilidade do complexo oócito-cumulus-granulosa e a diferenciação das células da granulosa. Além disso, fatores produzidos pelo oócito estimulam

a formação da cavidade antral através da expressão de proteoglicanos em interação com o FSH (Paulino *et al.* 2022).

Ao nascer, os ovários contêm milhares de folículos, mas apenas uma pequena proporção se desenvolve até a ovulação, com a maioria (~99,9%) sendo perdida por atresia. A atresia folicular difere entre folículos pré-antrais e antrais em dois tipos: tipo A, em que o oócito degenera enquanto as células da granulosa permanecem intactas, predominante nos folículos pré-antrais; e tipo B, em que as células da granulosa degeneram enquanto o oócito permanece inicialmente não afetado, observada em folículos antrais tardios. Nos folículos antrais iniciais, a atresia começa com alterações no oócito, como retração da cromatina e fragmentação, com raras alterações nas células da granulosa (Meng *et al.*, 2018; Spanel-Borowski *et al.*, 2012).

Quando o ambiente parácrino ou endócrino não é adequado para o crescimento dos oócitos, para a proliferação e diferenciação das células foliculares, a atresia pode ocorrer por autofagia, apoptose, e necroptose e necrose (Silva; Martins, 2020). A autofagia é um processo ativado em resposta ao estresse intracelular ou ambiental. Durante esse processo, os autofagossomos se formam e se fundem com lisossomos, promovendo a manipulação seletiva de organelas danificadas, agregados proteicos e patógenos intracelulares (D'Arcy, 2019).

A autofagia é ativada em resposta a diversos estímulos, como a falta de adenosina trifosfato (ATP) e nutrientes, ou sinais provenientes da superfície de organelas danificadas, além de desempenhar um papel importante na regulação da diferenciação celular durante a embriogênese. Esse processo é essencial para a manutenção da imunidade inata e adaptativa. Embora a autofagia seja comumente utilizada para reciclar componentes celulares, ela também pode provocar a destruição celular. Assim, esse processo desempenha um papel importante na eliminação de células senescentes dos tecidos e na destruição de lesões tumorais (Mizushima; Levine; Cuervo; Klionsky, 2008; Shliapina; Yurtaeva; Rubtsova; Dontsova, 2021).

A apoptose é um processo de morte celular programada, caracterizado pela manipulação controlada da célula sem liberação de seu conteúdo no ambiente ao redor (D'Arcy, 2019). Esse processo envolve uma fragmentação do DNA, mediada por endonucleases. Ela é altamente conservada em organismos multicelulares e geneticamente regulada. Sua iniciação ocorre por meio de duas vias principais: intrínseca e extrínseca (Shliapina; Yurtaeva; Rubtsova; Dontsova, 2021). Na via intrínseca, a apoptose é desencadeada por fatores liberados pelas mitocôndrias, envolvendo diversos estímulos que atuam em múltiplos alvos celulares. Em

contrapartida, a via extrínseca é regulada por cascatas de sinalização iniciadas pelo receptor de morte (DR). Nessa via, a ligação dos ligantes de morte – que podem ser secretados por células *Natural Killer* (NK) e macrófagos ou permanecem na superfície de linfócitos – aos DRs promove uma interação entre o domínio efetor de morte citoplasmático (DED) do receptor e a procaspase 8 em sua forma monomérica (Igney; Krammer, 2002; Shliapina; Yurtaeva; Rubtsova; Dontsova, 2021).

A necrose e a necroptose apresentam características semelhantes, como aumento do volume celular e ruptura da membrana plasmática, resultando em morte celular. A necroptose é um tipo de necrose programada que ocorre de forma independente das caspases, apresentando todas as características morfológicas típicas da necrose. Esse processo manifesta-se principalmente em condições patológicas no organismo e é iniciada pelo TNF- α e mediada por proteínas quinase-1 e 3 e a proteína Domínio de quinase de linhagem mista como pseudoquinase (MLKL) (Galluzzi *et al.*, 2018).

A necroptose é ativada a partir de receptores do domínio de morte além dos receptores Toll-like (TLR)-4 e sensores citosólicos de ácido nucleico, os quais promovem a produção de interferon tipo I (IFN-I) e TNF- α . Devido à sua natureza potente e irreversível, os estágios iniciais da via necroptótica precisam ser rigorosamente regulados. Após a ativação do receptor do fator de necrose tumoral 1 (TNFR1), o Receptor Interagindo Serina/Treonina Quinase 1 (RIPK1) é rapidamente recrutado para o complexo de sinalização I, onde interage com TRADD e Fator 2 associado ao receptor de TNF (TRAF2). Nesse complexo, TRAF2 e Fator 5 associado ao receptor de TNF (TRAF5) regulam a poliubiquitinação do RIPK1 via Proteínas Inibidoras de Apoptose (cIAP1/2), restringindo sua capacidade de induzir a morte celular (Bertheloot; Latz; Franklin, 2021).

Já a necrose tradicionalmente descrita como uma forma de morte celular passiva e acidental, decorrente de perturbações ambientais que levam à liberação descontrolada de conteúdo celular com potencial inflamatório. O termo "necrose" é utilizado por patologistas para identificar a presença de tecidos ou células mortas, representando o conjunto de alterações que ocorrem nas células após a morte, independentemente dos processos pré-letais. Dessa forma, a necrose se refere a características morfológicas observáveis após a célula ter morrido e alcançado equilíbrio com o ambiente ao seu redor (Fink; Cookson, 2005).

Além disso, quando os corpos apoptóticos não são fagocitados, podem perder sua

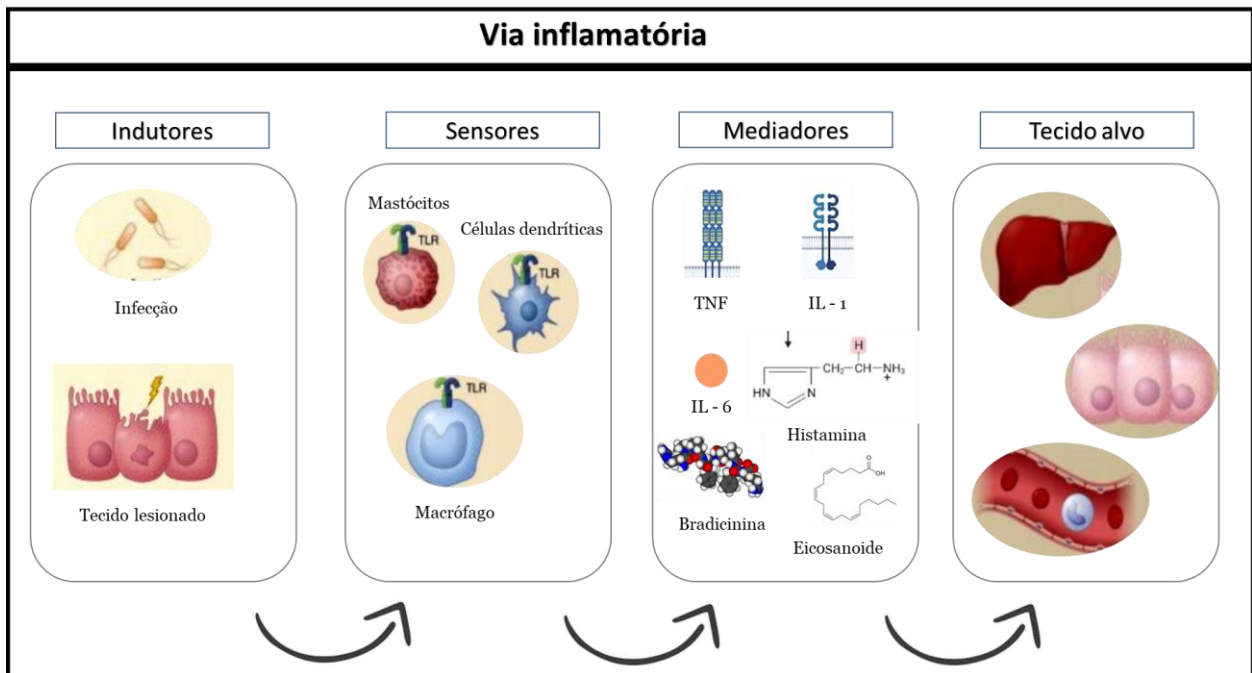
integridade e evoluir para a necrose secundária, também chamada de necrose apoptótica. Esse termo se aplica às células que atingiram o estado necrótico após passarem pelo programa apoptótico. É importante ressaltar que a presença de necrose indica que uma célula morreu, mas não revela, necessariamente, o mecanismo pelo qual ocorreu a morte. Assim, esse tipo de morte celular geralmente é causada por isquemia, deficiência ATP, trauma ou desencadeada por inflamação (Pajokh; Mesbah; Bordbar; Talaei-Khozani, 2018; Silva *et al.*, 2001).

2.2 INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma resposta adaptativa do organismo que pode ser desencadeada por uma variedade de estímulos ou condições adversas, incluindo infecções, lesões teciduais, cânceres, doenças autoimunes, depressão (Munn, 2016; Scrivo *et al.*, 2011). Em condições normais, a resposta inflamatória exerce uma função benéfica, contribuindo para o controle e a defesa contra infecções. Contudo, ela pode se tornar prejudicial quando ocorre de forma desregulada e exacerbada, como observada na sepse e em estados inflamatórios, como a osteoartrite (Braga, 2023; Freire; Van Dyke, 2013; Medzhitov, 2008).

O processo inflamatório ao ocorrer no tecido conjuntivo vascularizado, envolve diferentes tipos de células, incluindo células do sistema imunológico, dos vasos sanguíneos, além de diversos mediadores imunológicos. A inflamação é caracterizada por cinco sinais e sintomas clássicos: rubor, tumor, calor, dor e perda de função (Kotas; Medzhitov, 2015; Medzhitov, 2008). Uma resposta inflamatória é composta, de maneira geral, por quatro elementos principais: os estímulos ou indutores inflamatórios, os sensores ou receptores que os sinalizam, os mediadores inflamatórios e os tecidos e/ou células alvo (Medzhitov, 2008). A Figura 3 esquematiza essa informação.

Figura 3 - Via inflamatória



Fonte: Adaptada de Medzhitov (2010).

Via inflamatória: A via inflamatória é composta por indutores, sensores, mediadores e tecidos-alvo. Os indutores são responsáveis por iniciar a resposta inflamatória, sendo detectados por sensores especializados. Esses sensores, como os receptores semelhantes a Toll (TLRs), estão presentes em células especializadas, como macrófagos residentes, células dendríticas e mastócitos. Sua ativação leva à produção de mediadores inflamatórios, que incluem citocinas, quimiocinas, aminas, eicosanóides bioativos e produtos de cascatas proteolíticas, como a bradicinina. Os mediadores, por sua vez, atuam nos tecidos-alvo promovendo alterações funcionais que permitem a adaptação à condição adversa, como infecções ou lesões teciduais, associadas aos indutores específicos que desencadearam a resposta.

A inflamação pode ser aguda ou crônica, dependendo de sua duração. A inflamação aguda é caracterizada por um período relativamente curto, que pode variar de horas a dias. Suas principais características incluem vasodilatação, que causa eritema, extravasamento de plasma e componentes plasmáticos para o tecido afetado, contribuindo para a formação de edema tecidual. O aumento da permeabilidade capilar, responsável pela passagem de constituintes plasmáticos do compartimento intravascular para o interstício, pode ser induzido por substâncias como histamina, bradicinina, leucotrienos e substância P. Além disso, a vasodilatação é mediada pela liberação local de óxido nítrico (NO) e vasodilatador de prostaglandinas (Braga, 2023; Medzhitov, 2010).

Com o aumento do fluxo sanguíneo local, ocorre a liberação de mediadores inflamatórios e a migração leucocitária, especialmente de neutrófilos. A migração de neutrófilos é facilitada pela regulação positiva de moléculas de adesão nas células endoteliais, promovendo a inflamação (Medzhitov, 2010). A resposta inflamatória aguda é concluída normalmente quando os agentes inflamatórios são eliminados e o tecido danificado é reparado. O processo de transição

entre o tempo da resposta inflamatória e o retorno à homeostase é chamado de resolução da inflamação. Nessa etapa, ocorre uma redução na produção de mediadores pró-inflamatórios, cessando o recrutamento de leucócitos e a formação de edema tecidual. Durante a resolução, os leucócitos remanescentes, especialmente os neutrófilos, entram em apoptose e são removidos por macrófagos diferenciados por meio do processo de eferocitose, promovendo uma ação pró-resolutiva mediada pelos mediadores pró-resolutivos (Feehan; Gilroy, 2019; Fullerton; Gilroy, 2016; Sugimoto *et al.*, 2016).

Esses mediadores são frequentemente liberados durante a apoptose de neutrófilos e/ou o processo de eferocitose realizado pelos macrófagos. Entre os principais mediadores pró-resolutivos, destacam-se as lipoxinas (LXA4), resolvinas (RvD1), protectoras, maresinas e anexina A1 (AnxA1). Além de inibir o recrutamento de neutrófilos, esses mediadores estimulam o remodelamento tecidual e aumentam a produção de citocinas anti-inflamatórias (Feehan; Gilroy, 2019; Fullerton; Gilroy, 2016; Sugimoto *et al.*, 2016). Quando uma resposta inflamatória aguda não é capaz de eliminar o agente causador, a inflamação persiste e assume características específicas. Nesse contexto, há uma falha na resolução do processo inflamatório, que evolui para um estado crônico, resultando em prejuízos no desenvolvimento da imunidade adaptativa (Fullerton; Gilroy, 2016).

A inflamação crônica é um processo de longa duração, comum em condições como doenças autoimunes, alergias e infecções persistentes. Esse tipo de inflamação pode durar meses, anos ou até mesmo por toda a vida. Suas principais características incluem predominância de células mononucleares, remodelamento tecidual, angiogênese e fibrose. Além disso, a inflamação crônica é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de certos tipos de neoplasias gastrointestinais, como câncer esofágico, gástrico, hepático e colorretal. Esse risco de correção do ambiente favorece a progressão tumoral criada pela liberação contínua de mediadores inflamatórios (Fernandes *et al.*, 2015).

Na inflamação crônica, os leucócitos mononucleares, como linfócitos e macrófagos, são predominantes. Os monócitos circulantes são atraídos para o local da lesão por quimiocinas, como a CCL2/JE/MCP-1 (proteínas quimiotáticas de monócitos-1), produzidas por células residentes. Ao chegarem no tecido lesionado, esses monócitos se diferenciam em macrófagos ativos (Haskó; Panher, 2012). Os macrófagos podem assumir dois fenótipos distintos: M1, com função pró-inflamatória, e M2, com função anti-inflamatória associada à fase resolutiva. Os

macrófagos M1 atuam predominantemente na fase inicial da inflamação, eliminando agentes lesivos, enquanto os M2 participam do processo de reparação tecidual na fase resolutive (Moeller, 2009).

Durante uma lesão tecidual sem a presença significativa de patógenos bacterianos, a inflamação surge como parte do processo de reparo do tecido danificado. Em condições normais, as células mesenquimais e epiteliais são separadas pela membrana basal, cuja ruptura provoca um desequilíbrio homeostático, desencadeando respostas de reparo tecidual (Medzhitov, 2008). Inicialmente, os macrófagos residentes ativam respostas inflamatórias por meio da liberação de mediadores inflamatórios, os quais também afetam a sensibilização dos nociceptores, responsáveis pela percepção da dor na área afetada. A inflamação e a nocicepção estão intimamente interligadas por mecanismos como a formação de exsudato, o desenvolvimento de edema tecidual e a liberação de mediadores inflamatórios (Medzhitov, 2010).

Nos últimos anos, foi introduzido o conceito de "inflammaging", que se refere a uma inflamação sistêmica crônica de baixo grau associada ao envelhecimento e caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. Esse microambiente inflamatório, marcado pela produção de IL-1 β , Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e TNF- α , além da ativação de macrófagos em um perfil pró-inflamatório, pode exercer efeitos nocivos durante a gravidez (Gallino *et al.*, 2023). Estudo realizado por Briley *et al.* (2016) evidenciou não apenas um aumento na expressão de genes relacionados à inflamação, mas também a presença de células gigantes multinucleadas derivadas de macrófagos nos tecidos ovarianos. Nesse estudo, eles avaliam como o envelhecimento reprodutivo impacta a matriz extracelular do ovário, focando no aumento da fibrose no estroma ovariano. Os autores analisaram mudanças estruturais e moleculares associadas ao envelhecimento, destacando a deposição excessiva de colágeno e outros componentes da matriz extracelular que contribuem para a rigidez tecidual. Essa fibrose pode afetar a função ovariana, incluindo a foliculogênese e a fertilidade. O estudo sugere que esses processos podem estar relacionados a mecanismos celulares como inflamação crônica e alterações na sinalização celular, abrindo caminho para novas abordagens terapêuticas voltadas à preservação da função ovariana em mulheres envelhecendo reprodutivamente.

Corroborando com esses achados, Medzhitov (2008) observou em seus estudos que diversos mediadores desempenham um papel importante no processo inflamatório, incluindo bradicinina, prostaglandinas (PGs), leucotrienos, serotonina, histamina, substância P,

tromboxanos, fator de ativação plaquetária (PAF) e espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio. Dentre eles, destacam-se as citocinas, um grupo heterogêneo de peptídeos e glicopeptídeos liberados por diferentes tipos celulares em resposta a estímulos variados. Este grupo inclui interleucinas (ILs), como IL-1 β e IL-6, interferons (IFNs), quimiocinas (linfotactina- α (CXCL1), MIP2 (CXCL2)) e fatores de necrose tumoral (TNFs), como o TNF- α (Kany *et al.*, 2019). Essas citocinas desempenham um papel crucial como reguladoras intraovarianas, modulando processos relacionados à foliculogênese, ovulação e função do corpo lúteo. Os sistemas TNF- α e IL-1 β destacam-se por sua relevância nas alterações funcionais e estruturais do ovário ao longo de todas as fases do ciclo ovariano (Passos *et al.*, 2016; Silva, 2017).

2.3 INTERAÇÃO ENTRE AS PROTEÍNAS INFLAMATÓRIAS IL-1B E TNF-A E A FOLICULOGÊNESE OVARIANA

As citocinas desempenham diversas funções no ovário, participando de processos como crescimento folicular, esteroidogênese, recrutamento e ativação de leucócitos essenciais para ovulação, luteinização e remodelação tecidual durante a luteólise. A ovulação em mamíferos é considerada uma reação inflamatória, sendo os folículos ovarianos locais de síntese, recepção e ação de citocinas como a IL-1 β e o TNF- α . Esses peptídeos influenciam diretamente a função secretora das células da teca e das células da granulosa, podendo estimular ou inibir a biossíntese de prostaglandinas e a esteroidogênese (Paulino, 2017).

O papel da IL-1 na ovulação foi claramente demonstrado pela primeira vez por Brännström *et al.* (1993) quando observaram a capacidade da IL-1 β de induzir a ovulação de forma independente, além de potencializar o efeito do LH na ovulação em ovários perfundidos de ratas, em experimentos *in vitro*. Nele, os autores utilizaram técnicas de imunohistoquímica e identificaram diferentes subtipos de leucócitos, incluindo macrófagos, células *Natural killer* (NK) e linfócitos T, e analisaram suas variações espaciais e temporais no tecido ovariano. Os resultados sugeriram que essas células imunes desempenham funções essenciais na remodelação tecidual, na angiogênese e na regulação inflamatória necessárias para a ovulação e a formação do corpo lúteo. O estudo reforça a importância do sistema imunológico no ciclo reprodutivo, sugerindo que uma interação equilibrada entre células imunológicas e o ambiente ovariano é crucial para a fertilidade. De maneira semelhante, estudos com ovários perfundidos de ratas mostraram que o receptor de

interleucina-1 (IL-1RA) reduziu o número de ovulações estimuladas pelo LH (Peterson *et al.*, 1993). Além disso, em ovários perfundidos de coelhas, a administração de anticorpos contra IL-1 β inibiu a ovulação, enquanto a IL-1 β recombinante foi capaz de induzi-la (Takehara *et al.*, 1994).

Ao analisar a relação do IL-1 durante a foliculogênese, foi percebido que seus componentes (IL-1 α , IL-1 β , antagonistas do receptor de IL-1 e receptores de IL-1) são sintetizados em diversos locais no ovário. Esses fatores foram identificados em diferentes tipos de células ovarianas, incluindo oócito, células da granulosa e da teca, em várias espécies de mamíferos (Sirotkin, 2011; Passos *et al.*, 2016). Durante a foliculogênese, o oócito aumenta de tamanho, e as células foliculares apresentam intensa atividade mitótica. De forma geral, a IL-1 desempenha um papel essencial na transição das células foliculares da fase proliferativa para a fase diferenciada, promovendo sua nutrição enquanto previne a diferenciação precoce (Sirotkin, 2011; Passos *et al.*, 2016).

Passos *et al.* (2016) investigaram a expressão do sistema de interleucinas em ovários bovinos e identificaram que as proteínas do sistema IL-1 (IL-1 β , IL-1RA) estão presentes em diferentes compartimentos foliculares ao longo de todas as fases do desenvolvimento folicular. Nos folículos pré-antrais, tanto os oócitos quanto as células da granulosa expressam essas proteínas. Nos folículos antrais, além desses, as células da teca também demonstram expressão dos componentes do sistema de interleucinas.

Além disso, a IL-1 desempenha um papel em diversos processos relacionados à ovulação, como a síntese de proteases, a regulação da atividade do ativador do plasminogênio e a produção de prostaglandinas e do óxido nítrico. Essa citocina também pode influenciar a ovulação, muitas vezes inibindo-a, ao interferir na liberação de progesterona e estradiol. Ela também estimula a produção de prostaglandinas E e F, bem como de seus receptores no corpo lúteo (Bornstein; Rutkowski; Vrezas, 2004).

Com relação ao TNF- α , ele também é uma citocina pró-inflamatória com ampla gama de efeitos biológicos, desempenhando um papel crucial na patogênese de doenças inflamatórias. Em sua forma transmembrana, o TNF- α é expresso por diversos tipos celulares, incluindo macrófagos e linfócitos. A ativação do TNF- α ocorre por meio da clivagem de sua forma transmembrana pela enzima de conversão TACE (enzima de conversão TNF- α), que o torna funcional para mediar suas ações biológicas ao se ligar a receptores específicos (Spaniel-Borowski *et al.*, 2011).

O TNF- α interage com dois principais receptores: o Receptor de TNF- α do tipo 1 (TNFR1), que contém um domínio intracelular de morte essencial para sinalizações celulares relacionados à apoptose, e o Receptor de TNF- α do tipo 2 (TNFR2), que pode induzir a transcrição gênica associada à sobrevivência celular, crescimento e diferenciação (Wajant, Pfizenmaier, Scheurich, 2003). Em diversas espécies, o TNF- α está presente mesmo na ausência de processos inflamatórios, como na ovulação, ou patológicos, como no câncer. Essa observação sugere que o TNF- α desempenha diferentes papéis fisiológicos, regulando funções celulares no ovário em processos como a foliculogênese e a ovulação (Qiao; Feng, 2011; Richards; Pangas, 2010; Silva, 2016).

Dependendo do estágio de desenvolvimento, o TNF- α pode regular tanto a diferenciação das células da granulosa (Glister *et al.*, 2014), quanto a apoptose celular (Manabe *et al.*, 2008). Essa citocina desempenha um papel essencial na regulação do ciclo ovariano, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento folicular (Vital *et al.*, 2005). Embora o silenciamento gênico de TNF- α e TNFR2 não afeta a fertilidade em roedores, um estudo realizado com ovelhas revelou a presença de TNF- α em células endoteliais de folículos pré-ovulatórios. Nessa espécie, o TNF- α parece ser liberado na área de ruptura folicular durante a ovulação, já que a injeção intrafolicular de anti-TNF- α bloqueou esse processo (Ingman; Jones, 2008). Nesse contexto, Gottsch, Kirk e Murdoch (2000) sugeriram que o TNF- α pode atuar como mediador da colagenólise e da ovulação, promovendo a ativação da transcrição do gene MMP-2 (Metaloproteinase de matriz-2).

O TNF- α inibe a produção de progesterona estimulada por gonadotrofinas em células luteais de camundongos, suínos e bovinos, sugerindo que suas ações no corpo lúteo estão associadas à regressão luteal (Nilsson; Zhang; Skinner, 2006; Sakumoto *et al.*, 2000). Um estudo realizado por Radhika *et al.* (2016) demonstrou que a exposição de ovários neonatais de ratas ao estradiol (E2) modula a expressão de RNA mensageiro (RNAm) para TNF- α , com alterações perceptíveis na fase adulta.

Em relação à ação do TNF- α no cultivo *in vitro* de folículos pré-antrais bovinos, um estudo realizado por Silva (2016) demonstrou que concentrações superiores a 10 ng/ml dessa citocina reduzem a porcentagem de folículos primordiais e primários normais após 6 dias de cultivo de tecido ovariano. Além disso, o estudo relatou um aumento concomitante no número de células apoptóticas no tecido ovariano bovino exposto ao TNF- α durante o mesmo período. Ademais, o

TNF- α induz a morte de oócitos, células da granulosa e luteais (Sasson *et al.*, 2002; Abdo; Hisheh; Dharmarajan, 2003), além de promover apoptose em culturas primárias de células da granulosa provenientes de folículos pré-ovulatórios de ratas (Sasson *et al.*, 2002).

2.4 INTERAÇÃO ENTRE AS PLANTAS MEDICINAIS, PROTEÍNAS INFLAMATÓRIAS IL-1B E TNF-A E A FOLICULOGÊNESE OVARIANA

Desde os primórdios da humanidade, as plantas têm sido recursos essenciais, fornecendo alimento, abrigo, vestuário, ferramentas e armas. Antes da introdução dos medicamentos alopáticos modernos, as civilizações antigas enfrentaram doenças e enfermidades utilizando principalmente produtos naturais provenientes de plantas e fungos nativos, consumidos crus ou parcialmente processados. Além disso, as plantas continuam sendo uma fonte fundamental para o desenvolvimento de medicamentos modernos, desempenhando um papel crucial na descoberta de compostos químicos que servem como base para novas terapêuticas, visto que as plantas medicinais podem ser amplamente utilizadas no tratamento de diversas condições, incluindo inflamações e doenças de natureza inflamatória (Yeshi; Turpin; Jamtsho; Wangchuk, 2022).

A inflamação é caracterizada por sinais como surto, exposição, dor, aumento de temperatura local (ou sensação de calor) e perda da função do tecido, geralmente desencadeada por patógenos, compostos tóxicos ou células danificadas (Chen *et al.* 2017). Por conta desse processo, os medicamentos anti-inflamatórios são amplamente utilizados para controlar a inflamação e aliviar a dor, especialmente em casos mais graves. Porém, o uso desses medicamentos está associado a efeitos adversos que podem impactar os sistemas gastrointestinal, cardiovascular, nervoso, hepático, respiratório, renal e hematológico tornando a utilização de produtos naturais cada vez mais indicada como alternativa segura para aliviar esses sintomas (Risser; Donovan; Heintzman; Page, 2009)

Por isso, os extratos brutos bioativos ou compostos isolados de plantas medicinais ajudam a atenuar condições inflamatórias por meio de três mecanismos principais segundo Liu; Zhang; Joo; Sun (2017):

- Inibição da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B);

- Inibição da expressão /atividade da proteína iNOS (óxido nítrico sintase induzível) e das ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1; COX-2);
- Prevenção ou regulação negativa da produção de óxido nítrico (NO) e de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-1 β , IL-6), interferon (IFN- γ) e TNF- α ou regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias, como Interleucina 10 (IL-10) e fator de crescimento transformador (TGF- β).

De acordo com uma revisão realizada por Yeshi; Turpin; Jamtsho; Wangchuk, (2022), extratos brutos e/ou compostos isolados de plantas medicinais apresentam diversas atividades anti-inflamatórias como a *Acalypha wilkesiana* a qual suprimiu a produção de NO causado por lipopolissacarídeo (LPS), prostaglandinas E2 (PGE2), iNOS e a expressão da COX-2 em células RAW 264.7 (linhagem de células de macrófagos).

Outro achado encontrado pela mesma equipe foi da *Brucea javanica* na qual pode ser utilizada por meio da emulsão do óleo e por meio do extrato da semente. Um experimento realizado em camundongos mostrou que a emulsão de óleo atenuou a patologia da colite causada por sulfato de dextrano sódico (DSS), aumentando os níveis de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 e IFN- γ . O extrato da semente inibiu a produção de NO, PGE2, TNF- α , IL-1 β e IL-6, enquanto aumentava a citocina anti-inflamatória IL-10. O brusatol controlou os níveis de TNF- α , pró-IL-1 β , PGE2 e NO, e suprimiu a via de sinalização NF- κ B em macrófagos estimulados por LPS. Além disso, atenuou significativamente a patologia da colite causada pelo ácido 2,4,6-trinitrobenzo sulfônico (TNBS) em camundongos, suprimindo os níveis de IL-1 β e IL-18, enquanto elevou os níveis das enzimas catalase (CAT), glutathiona (GSH) e superóxido dismutase (SOD) no tecido do cólon.

Outro produto natural que pode ser utilizado com propriedades anti-inflamatórias é extrato da folha de estêvia (SLE), tendo também efeito antidiabéticos, anticancerígenos, anti-obesidade, antioxidantes, anti-hiperlipidêmicos e anti-hipertensivos (Correia-Lanestosa; Moguel-Ordóñez; Segura-Campos, 2017; Zou *et al.*, 2020). Sobre esse composto, Morsi *et al.* (2022) realizaram um estudo no qual devido às atividades biológicas diversificadas do SLE, os fizeram levantar hipóteses e investigar seu potencial curativo nas alterações ovarianas policísticas induzidas por letrozol em ratos, em comparação à metformina.

Em seus resultados foi possível observar que no grupo induzido com Síndrome do ovário Policístico (SOP), o tratamento com letrozol levou à interrupção do crescimento folicular. As análises revelaram a presença de folículos ovarianos apenas nos estágios iniciais de

desenvolvimento, com poucos corpos lúteos ou sua completa ausência. Além disso, foram apresentados numerosos folículos císticos subcapsulares de grande tamanho. Por outro lado, os animais tratados com estévia, metformina ou a combinação de ambos, apresentaram uma restauração do desenvolvimento folicular semelhante ao apresentado no grupo controle. Todos os grupos tratados apresentaram um aumento no número de folículos maduros e corpos lúteos incorporados no estroma cortical. Além disso, esses grupos exibiram melhoras na espessura das camadas de células da granulosa e da teca, ou seja, permitiu a proliferação dessas células.

O estudo também analisou a influência da inflamação, do estresse oxidativo, da angiogênese e da fibrose ovariana na fisiopatologia da SOP, além de avaliar o papel do SLE na mitigação dessas alterações. No grupo SOP, observou-se um aumento significativo nos níveis de malondialdeído (MDA) e $\text{TNF-}\alpha$ no tecido ovariano, acompanhado por uma redução expressiva na atividade da SOD em comparação ao grupo controle. Esses achados estão alinhados com as observações de Zuo, Zhu e Xu. (2016) que destacaram o papel central da inflamação crônica e do estresse oxidativo na patogênese da SOP. Nos grupos tratados, incluindo aqueles que receberam SLE, houve uma melhoria significativa nos parâmetros alterados, com a solução entre eles. Em especial, os constituintes do esteviosídeo, composto orgânico e edulcorante natural extraído da planta *Stevia rebaudiana*, possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que justifica a redução dos níveis de $\text{TNF-}\alpha$ e o aumento da atividade da superóxido dismutase (SOD) observada neste estudo em comparação ao grupo SOP.

Assim, os compostos bioativos extraídos de plantas medicinais e outros produtos naturais são capazes de interagir com as vias de sinalização envolvidas na foliculogênese. Esses compostos incluem flavonoides, polifenóis, terpenoides, alcaloides e outros metabólitos secundários, conhecidos por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hormonais (Montanari; Farret, 2019).

Esses produtos naturais atuam principalmente em três mecanismos principais: (i) regulação dos hormônios gonadotrópicos, como FSH (hormônio folículo-estimulante) e LH (Hormônio luteinizante), que são fundamentais para a estimulação do crescimento folicular; (ii) modulação de proteínas inflamatórias, como $\text{IL-1}\beta$ e $\text{TNF-}\alpha$, que, quando em níveis elevados, podem prejudicar a função ovariana e inibir a foliculogênese; e (iii) promoção da atividade antioxidante, protegendo os folículos ovarianos contra o estresse oxidativo, que é um fator de risco para a disfunção ovariana (Lima Neto, 2023).

Outro estudo realizado por Mbemba *et al.* (2017) investigou os efeitos do extrato aquoso *Justicia insularis* como suplemento no cultivo *in vitro* de folículos pré-antrais ovinos. O estudo avaliou parâmetros relacionados à morfologia e funcionalidade folicular ao longo do cultivo, com o objetivo de identificar um componente natural e eficaz para melhorar os resultados dessa biotecnologia reprodutiva. A partir do estudo, pôde-se observar que o extrato aquoso de *Justicia insularis* mostrou-se eficiente na preservação da morfologia dos folículos pré-antrais durante o cultivo *in vitro*, proporcionando taxas de sobrevivência significativamente superiores em comparação aos grupos sem o extrato. Além disso, os folículos cultivados com o extrato mantiveram a integridade estrutural, incluindo a organização das células da granulosa e do oócito, com menor incidência de apoptose e danos celulares.

A presença de compostos bioativos, como flavonoides e polifenóis, confere uma ação antioxidante significativa, neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs) e protegendo o tecido folicular contra o estresse oxidativo. O uso do extrato também promoveu o crescimento folicular, evidenciado pelo aumento do diâmetro dos folículos e pelo suporte à progressão do desenvolvimento folicular *in vitro*. Também foi observado que o extrato apresentou propriedades anti-inflamatórias, que foram mensurados de forma indireta por meio do EROs, podem ter contribuído para a melhoria da qualidade do ambiente de cultivo e, conseqüentemente, para o desempenho dos folículos (Mbemba *et al.* 2017).

Portanto, a utilização de produtos naturais na foliculogênese ovariana representa uma estratégia inovadora e complementar, com potencial para melhorar a saúde ovariana e apoiar os tratamentos de fertilidade.

3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

As proteínas inflamatórias desempenham um papel crucial na regulação de processos biológicos, incluindo a foliculogênese, que é o desenvolvimento e a maturação dos folículos ovarianos. A inflamação é frequentemente associada à disfunção ovariana, afetando diretamente a qualidade e a quantidade dos óvulos. Durante processos inflamatórios, proteínas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , são liberadas, promovendo a ativação de vias de sinalização que podem levar à alteração do ambiente ovariano, comprometendo a foliculogênese e a saúde reprodutiva.

Dada a complexidade e a multiplicidade das interações envolvidas, ao realizar essa pesquisa sobre a temática proposta, percebeu-se que a quantidade de artigos presente na literatura ainda deixa uma lacuna sobre como evitar que tais proteínas possam interferir na fertilidade feminina, visto que diante da vontade tardia de mulheres engravidarem, o estresse exposto pela sociedade, substâncias químicas presentes nos alimentos, medicamentos fazem com que a reserva ovariana tenha um declínio cada vez maior, justificando a necessidade de um maior levantamento de informações para tentar trazer uma solução diante desse tema.

Além disso, também é sabido que a utilização de plantas medicinais está tendo uma visibilidade cada vez maior, principalmente por mulheres, pois elas têm o potencial para modular a resposta inflamatória, equilibrando as citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias e, assim, favorecendo um ambiente ovariano mais saudável. Compostos bioativos presentes em plantas como flavonóides, terpenóides e alcalóides possuem propriedades anti-inflamatórias comprovadas, sendo capazes de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , e reduzir a atividade de enzimas inflamatórias, como COX-2, justifica-se mais ainda a escolha do tema que consistiu na realização de uma revisão integrativa sobre como a utilização de plantas medicinais podem modular as proteínas inflamatórias e evitar que tragam efeitos negativos na foliculogênese ovariana.

Dessa forma, a condução desta pesquisa, ainda, justifica-se pelos benefícios que os resultados trarão, pois, ao promover um equilíbrio entre as proteínas inflamatórias, as plantas medicinais representam uma estratégia promissora na preservação da saúde ovariana, favorecendo a foliculogênese e, conseqüentemente, a fertilidade. Além disso, o uso de plantas medicinais também poderá ser relevante no tratamento de doenças associadas a distúrbios da foliculogênese, como a SOP e a falência ovariana prematura (FOP).

Vendo a relevância do tema proposto, este trabalho propôs realizar duas revisões integrativas que abordaram as seguintes temáticas: a primeira trata-se da influência da IL-1 na foliculogênese ovariana e como o uso de plantas medicinais poderiam contribuir para a conservação da reserva ovariana. Porém, ao realizar a busca nas plataformas de bases de dados, o quantitativo de artigos restringiu-se bastante, fazendo com que não trouxesse com clareza como essa citocina interfere no desenvolvimento folicular. Por esta razão, com o propósito de compreender melhor o mecanismo que ocorre entre as proteínas inflamatórias e a foliculogênese ovariana, optou-se por realizar uma segunda revisão no qual foi trazido o efeito apenas do TNF- α na foliculogênese ovariana, sem acrescentar como descritor plantas medicinais, fazendo com que o leque de informações pudesse ser maior e assim, obter um maior embasamento para sanar as dúvidas sobre esse processo.

4 HIPÓTESE DA PESQUISA

Com base no exposto, foi estabelecida a seguinte hipótese científica:

- I. A utilização de plantas medicinais pode modular os níveis das proteínas inflamatórias, especialmente IL-1 β e TNF- α , no organismo e evitar sua influência na foliculogênese ovariana.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Realizar um levantamento bibliográfico para entender como as plantas medicinais podem modular as proteínas inflamatórias e evitar danos à foliculogênese ovariana.

5.2 Objetivos Específicos

- Averiguar a inter-relação entre a elevação das proteínas inflamatórias, especialmente IL-1 e TNF- α , e o número e a morfologia dos folículos ovarianos;
- Avaliar como as plantas medicinais interferem na inflamação mediada pela IL-1 e TNF- α ;
- Verificar se a redução das proteínas inflamatórias, como a IL-1 e TNF- α , por meio da utilização das plantas medicinais, influencia no desenvolvimento e maturação dos folículos ovarianos.

6 METODOLOGIA

Este trabalho teve como objetivo analisar as produções científicas relacionadas à temática, com o intuito de fornecer referências teóricas para estimular reflexões nos campos teórico e prático sobre a influência das proteínas inflamatórias, especialmente IL-1 e TNF- α , na foliculogênese ovariana.

A revisão integrativa é um método da Prática Baseada em Evidências (PBE) que se concentra no cuidado clínico e no ensino fundamentado no conhecimento e na qualidade da evidência. Dentro das várias abordagens de revisão disponíveis, a revisão integrativa é a mais abrangente, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais sobre o fenômeno em questão. Sua relevância reside na capacidade de integrar dados da literatura teórica e empírica, proporcionando uma visão abrangente do assunto em análise (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014).

Para a elaboração desse estudo, seguiu-se as seguintes etapas metodológicas:

1. Definição do problema de pesquisa - consiste em especificar claramente o problema de pesquisa;
2. Formulação da pergunta norteadora - e compreende a elaboração de uma pergunta de pesquisa fundamentada no problema de pesquisa;
3. Busca e seleção de trabalhos - envolve a realização de busca sistemática em bases de dados científicos e triagem das produções obtidas;
4. Extração e análise dos dados - permite extrair dados relevantes dos estudos selecionados;
5. Síntese dos resultados - constitui a síntese dos resultados dos estudos incluídos;
6. Discussão e conclusão - abrange a discussão dos resultados à luz da literatura, com destaque das implicações para a prática clínica e futuras pesquisas.

Para evitar repetição de informações, os detalhes completos da metodologia das revisões integrativas serão apresentados no capítulo de resultados deste trabalho, o qual conterá os artigos de revisão integrativa conduzidos.

7 RESULTADOS

Com base na metodologia adotada, foram elaboradas revisões integrativas para apresentar os resultados obtidos. Nesse cenário, para atender aos objetivos da pesquisa e às hipóteses formuladas, foram desenvolvidas as seguintes revisões:

Revisão integrativa 1: Efeito das plantas medicinais sobre a Interleucina-1 beta (IL-1 β) e sua influência na foliculogênese ovariana: uma revisão integrativa.

Revisão integrativa 2: O efeito do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) sobre a foliculogênese ovariana: uma revisão integrativa.

7.1 REVISÃO INTEGRATIVA 1

EFEITO DAS PLANTAS MEDICINAIS SOBRE A INTERLEUCINA-1 β (IL-1 β) E SUA INFLUÊNCIA NA FOLICULOGÊNESE OVARIANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão integrativa para analisar como a Interleucina-1 afeta a foliculogênese ovariana e de que maneira os produtos naturais podem exercer um efeito terapêutico na regulação desse processo. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A construção do estudo baseou-se na seguinte questão de pesquisa, construída por meio do acrônimo PVO (População/Contexto/Situação-problema): "Qual o efeito das plantas medicinais sobre a IL-1 na foliculogênese?". Foram incluídos artigos originais, disponíveis na íntegra, dos últimos 5 anos e em qualquer idioma. Quanto aos critérios de exclusão, optou-se por excluir artigos de revisão, publicações duplicadas, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, editoriais, anais de conferências, correspondências, resumos e informações de conferências, discussões, mini-avaliações e comunicações curtas. As buscas foram realizadas em 2024 nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scopus, Web of Science e ScienceDirect (Elsevier). As pesquisas resultantes da busca foram exportadas das fontes de pesquisa e importadas para o *Rayyan*. A seleção dos estudos seguiu as diretrizes do PRISMA. **Resultados e discussões:** Após realizar as estratégias de busca nas fontes de pesquisa, foram encontrados 30.144 artigos, dos quais 5 abordaram diretamente a pergunta central e foram incluídos na amostra final desta revisão. A IL-1 β é a principal interleucina envolvida na função ovariana, sendo secretada pelas células da granulosa (GCs) de folículos pré-ovulatórios e expressa em oócitos, GCs e células da membrana folicular. Ela regula a fisiologia

ovariana, atuando na foliculogênese, desenvolvimento folicular e ovulação. Além disso, promove a diferenciação das GCs e influencia a maturação dos oócitos. A IL-1 influencia a foliculogênese ao ativar vias inflamatórias, como o NF- κ B, aumentando a expressão de genes pró-apoptóticos e o estresse oxidativo, o que pode comprometer a homeostase ovariana. Nesse contexto, produtos naturais, como flavonoides, apresentam potencial anti-inflamatório e antioxidante, ajudando a modular os efeitos da IL-1. **Conclusão:** A IL-1 β regula a foliculogênese ovariana, influenciando a maturação folicular, a esteroidogênese e a comunicação celular. No entanto, sua superexpressão e a ativação de vias inflamatórias, como NF- κ B e NLRP3, podem levar a atresia folicular e disfunções ovarianas. Produtos naturais, como flavonoides e fitoestrogênios, demonstraram potencial terapêutico devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, ajudando a restaurar a homeostase ovariana. A revisão destaca a necessidade de mais estudos para validar esses compostos no tratamento de disfunções ovarianas e infertilidade.

Palavras-chave: IL-1 β . Plantas medicinais. Folículos ovarianos.

ABSTRACT

Objective: to conduct an integrative review to analyze how Interleukin-1 affects ovarian folliculogenesis and how natural products can exert a therapeutic effect in regulating this process.

Method: This is an integrative review of the literature. The study was based on the following research question, constructed using the acronym PVO: "What is the effect of medicinal plants on IL-1 in folliculogenesis?". Original articles, available in full, from the last 5 years and in any language were included. Regarding the exclusion criteria, it was decided to exclude review articles, duplicate publications, theses, dissertations, books, book chapters, editorials, conference proceedings, correspondence, abstracts and information from conferences, exhibitions, mini-reviews and short communications. Searches were conducted in 2024 in the following databases: MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), (BVS), Scopus, Web of Science, and ScienceDirect (Elsevier). The resulting searches were exported from the research sources and imported into Rayyan. The selection of rigorous studies followed the PRISMA guidelines. **Results and discussion:** After performing the search strategies in the research sources, 30,144 articles were found, of which 5 directly addressed the central question and were included in the final sample of

this review. IL-1 β is the main interleukin involved in ovarian function, being secreted by granulosa cells (GCs) of preovulatory follicles and expressed in oocytes, GCs, and follicular membrane cells. It regulates ovarian physiology, acting on folliculogenesis, follicular development, and ovulation. In addition, it promotes GC differentiation and influences oocyte maturation. IL-1 influences folliculogenesis by activating inflammatory pathways, such as NF- κ B, increasing the expression of pro-apoptotic genes and oxidative stress, which can compromise ovarian homeostasis. In this context, natural products, such as flavonoids, have anti-inflammatory and antioxidant potential, helping to modulate the effects of IL-1. **Conclusion:** IL-1 β regulates ovarian folliculogenesis, influencing follicular maturation, steroidogenesis and cellular communication. However, its overexpression and activation of inflammatory pathways, such as NF- κ B and NLRP3, can lead to follicular atresia and ovarian dysfunctions. Natural products, such as flavonoids and phytoestrogens, have demonstrated therapeutic potential due to their anti-inflammatory and antioxidant properties, helping to restore ovarian homeostasis. The review highlights the need for further studies to validate these compounds in the treatment of ovarian dysfunctions and infertility.

Keywords: IL-1 β . Medicinal plants. Ovarian follicles.

INTRODUÇÃO

As pesquisas sobre as propriedades terapêuticas dos produtos naturais têm se consolidado como um campo promissor de estudo, ganhando cada vez mais destaque. Além de suas atividades antioxidantes, extratos vegetais estão associados a uma série de benefícios para a saúde reprodutiva, como a regulação da síntese hormonal, preservação do tecido ovariano e dos folículos, além de ações anti-inflamatórias e antiapoptóticas (Azam *et al.*, 2017).

Corroborando com essa temática, um estudo realizado por Kaygusuzoglu *et al.* (2018) investigou o potencial antiinflamatório e antiapoptótico do zingerona em ovários e úteros de ratos submetidos à quimioterapia com cisplatina, mostrou que houve uma inibição na apoptose e diminuição dos marcadores de dano oxidativo ao DNA. Além disso, o zingerona preservou a arquitetura e a integridade histológica dos tecidos ovariano e uterino, além de reduzir os níveis de marcadores inflamatórios, como Fator nuclear kappa B (NF- κ B), Fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α), Inteleucina 1- beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), Ciclooxygenases 2 (COX-2) e Óxido nítrico sintase induzível (iNOS).

A IL-1 desempenha uma função pirogênica potente e, por muito tempo, foi reconhecida como um elemento essencial para o início eficiente das respostas imunes inatas e adaptativas, contribuindo para a resolução de inflamações agudas. Esta citocina pode ser diferenciada em IL-1 α que é importante para estimular células dendríticas (DC) e IL-1 β que é crucial na contribuição para a maturação das células de Langerhans. A IL-1 β , uma das principais formas dessa citocina, é produzida e liberada rapidamente por diversos tipos de células, tanto imunes quanto não imunes, em resposta a estímulos inflamatórios. Atuando como um amplificador das reações imunológicas, a IL-1 β exerce um papel significativo na regulação do sistema imunológico (Bent; Moll; Grabbe; Bros, 2018).

No entanto, a visão da IL-1 β como exclusivamente benéfica foi contestada por descobertas que associam mutações de ganho de função em componentes inflamatórios à produção excessiva dessa citocina, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes e autoinflamatórias. Além disso, em contextos de inflamação crônica, a produção sustentada de IL-1 β pode favorecer tanto a indução de tumores quanto sua propagação em estágios mais avançados, por meio de diferentes mecanismos (Cordero; Alcocer-Gomez; Ryffel, 2018). Além de favorecer a inflamação, essa proteína inflamatória também desempenha um papel crucial na ovulação e na liberação dos folículos ovarianos (Passos *et al.*, 2016; Silva, 2016).

Um estudo realizado por Passos *et al.* (2016) com folículos pré-ovulatórios, o tratamento com IL-1 β foi associado ao aumento na produção de NO e à inibição da apoptose de maneira dose-dependente. Além disso, a IL-1 β foi identificada como participante no processo de indução da ovulação, facilitando a ruptura folicular. Foi também observado que a IL-1 β suprime a apoptose em folículos iniciais, reforçando seu papel protetor nesse contexto, devido, em grande parte, aos receptores específicos presentes nas células da teca. Diante desse contexto, este estudo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa para analisar como a Interleucina-1 afeta a foliculogênese ovariana e de que maneira os produtos naturais podem exercer um efeito terapêutico na regulação desse processo.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura sobre o efeito das plantas medicinais sobre a IL-1 na foliculogênese. A revisão integrativa é uma abordagem de pesquisa que visa sintetizar os resultados de múltiplos estudos sobre um mesmo tema, com o objetivo de

estabelecer generalizações ou desenvolver explicações mais abrangentes sobre um fenômeno específico. Por meio da análise e síntese dos achados, essa estratégia possibilita uma compreensão mais aprofundada e completa do assunto em questão (Sonaglio *et al.*, 2019).

Para a realização desta revisão, seguiram-se as etapas metodológicas propostas por Pluye e Hong (2014), a saber: 1- Formulação da pergunta norteadora; 2- Definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3- Aplicação da estratégia de busca; 4- Seleção dos artigos por meio da avaliação de títulos e resumos; 5- Seleção dos artigos após a leitura na íntegra; 6- Avaliação da qualidade dos estudos incluídos; e 7- Síntese dos dados obtidos. Na etapa de formulação da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PVO, acrônimo em inglês, cujo significado corresponde à “População/Contexto/Situação-problema; Variáveis ou limites do problema; e Resultado”. Com base nessa estratégia, atribuíram-se, para a letra “P”, Folículos ovarianos, “V”, IL-1 e Plantas medicinais, e “O”, Foliculogênese. Assim, obteve-se a seguinte pergunta norteadora: "Qual o efeito das plantas medicinais sobre a IL-1 na foliculogênese?"

A busca e a análise dos artigos foram feitas por três pesquisadores, de forma independente, em abril de 2024. As fontes de pesquisa foram acessadas por meio da consulta ao Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação (MEC), correspondendo às seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus, Web of Science e ScienceDirect (Elsevier).

Como estratégia de busca, foram utilizados os descritores controlados em inglês “Ovarian Follicle”, “Ovary”, “Interleukin-1 (IL-1)”, “Phytotherapeutic Drugs” e “Medicinal Plants”, indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Relativo ao termo “Folliculogenesis”, optou-se por incluí-lo como palavra-chave, uma vez que é um processo essencial para a condução da revisão associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”. Optou-se por não restringir a busca a campos específicos, adotando-se a opção “all fields” para ampliar o escopo dos resultados. Abaixo, segue a combinação dos descritores e palavra-chave em cada base de dados (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

Base de dados	Descritores
MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine)	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “ovary” AND “interleukin-1” OR “IL-1” AND “Phytotherapeutic Drugs” OR “medicinal plants”
Scopus	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “ovary” AND “interleukin-1” OR “IL-1” AND “Phytotherapeutic Drugs” OR “medicinal plants”
BVS	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “ovary” AND “interleukin-1” OR “IL-1” AND “Phytotherapeutic Drugs” OR “medicinal plants”
ScienceDirect (Elsevier)	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “ovary” AND “interleukin-1” OR “IL-1” AND “Phytotherapeutic Drugs” OR “medicinal plants”
Web of Science	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “ovary” AND “interleukin-1” OR “IL-1” AND “Phytotherapeutic Drugs” OR “medicinal plants”

Fonte: Autora (2024).

Legenda: MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; BVS - Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde.

Os artigos resultantes das estratégias de busca nas bases de dados foram exportados para o software Rayyan® (Johnson; Phillips, 2018), que consiste em um aplicativo da Web (gratuito) desenvolvido pelo QCRI (Qatar Computing Research Institute) que auxilia os autores de revisão sistemática a realizar seu trabalho de forma rápida, fácil e agradável¹. Após exportação para a plataforma, foi feita a leitura do título e resumo, seguida pela adoção dos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, em qualquer idioma, que respondessem à pergunta norteadora da pesquisa. Foram excluídos artigos de revisão, publicações duplicadas, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, editoriais, anais de conferências, correspondências, resumos e informações de conferências, discussões, mini-avaliações e comunicações curtas.

A leitura completa dos artigos selecionados foi realizada com base nas recomendações do método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page

¹ Fonte: Unesp – Manual manual-rayyan-systematic-review-1. Disponível em <https://www.btu.unesp.br/Home/sobre/biblioteca/manual-rayyan-systematic-review-1.pdf> Acesso em 17 fev. 2025.

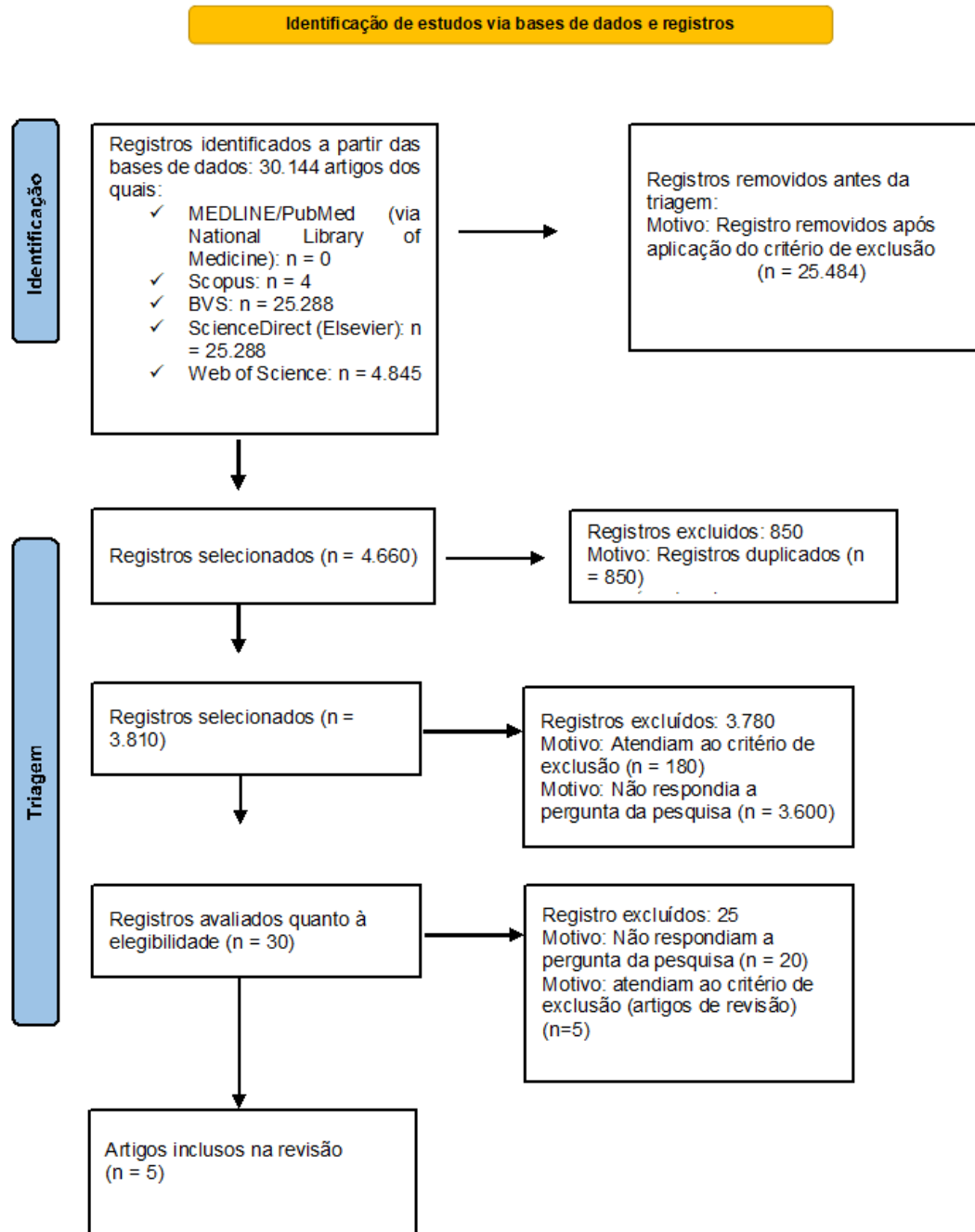
et al., 2021). Para a coleta e categorização dos dados dessas publicações, foi elaborado um instrumento baseado no estudo de Donato *et al.* (2019). Esse possibilitou a organização das informações da seguinte forma: codificação do artigo; título; autor; ano; periódico; idioma; base de dados; objetivo; nível de evidência; relação com a condição (patológica ou fisiológica); principais resultados e conclusão.

A avaliação do nível de evidência dos estudos foi realizada com base na classificação proposta por Moraes, Arantes, Melo e Muccioli (2020), que categoriza os estudos em sete níveis de evidência, a saber: - Nível I: Revisões sistemáticas e metanálises; - Nível II: Ensaio clínico randomizado; - Nível III: Estudos de coorte; - Nível IV: Estudos de caso-controle; - Nível V: Relatos ou séries de casos; - Nível VI: Opiniões ou cartas de especialistas; - Nível VII: Pesquisas animais e estudos *in vitro* (ciências básicas).

RESULTADOS

A partir da estratégia de busca, foram identificadas 30.144 publicações, das quais MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine): n = 0, Scopus: n = 4, BVS: n = 7, ScienceDirect (Elsevier): n = 25.288, Web of Science: n = 4.845. Foram excluídos 25.484 trabalhos devido aos critérios de exclusão, permanecendo um total de 4.660. Destes, 850 foram removidos por duplicidade, totalizando 3.810 artigos únicos. Desses, após a leitura do título e resumo, foram excluídos 3.600 artigos por não responderem à pergunta norteadora. Ademais, 180 publicações foram descartadas por se enquadrarem nos critérios de exclusão previamente definidos. Dos 30 trabalhos lidos na íntegra, 20 foram excluídos por não atenderem diretamente a proposta do estudo, enquanto 5 deles se enquadraram nos critérios de exclusão pré-estabelecidos (estudo de revisão). Assim, a revisão foi composta por 5 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão, de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Com respeito ao ano de publicação dos artigos incluídos na revisão, 2 (40,0%) trabalhos foram publicados em 2022, igual quantitativo para 2023. Ainda, todas as publicações

estavam disponíveis na base de dados ScienceDirect, foram redigidas no idioma inglês e apresentavam nível de evidência VII. Sobre o periódico, 2 (40,0%) artigos tinham sido divulgados no periódico Tissue and Cell (Quadro 2). Quanto aos objetivos dos estudos, eles investigaram diferentes compostos naturais e seus efeitos na disfunção ovariana, com foco na síndrome dos ovários policísticos (SOP) e outros distúrbios inflamatórios e tóxicos.

Quadro 2 - Caracterização dos artigos incluídos na revisão, de acordo com os autores, título, ano, objetivo, base de dados, periódico, idioma e nível de evidência

Código do artigo	Autores	Título	Objetivo	Base de dados/ Periódico/ Idioma	Nível de evidência
A1	Moshfegh, F. <i>et al.</i> (2022)	Crocus sativus (saffron) petals extract and its active ingredient, anthocyanin improves ovarian dysfunction, regulation of inflammatory genes and antioxidant factors in testosterone-induced PCOS mice	Estudar os efeitos do extrato de pétalas de açafrão (SPE) e das antocianinas de pétalas de açafrão (SPA) sobre hormônios ovarianos, enzimas esteroidogênicas, disfunção ovariana, regulação de genes anti-inflamatórios e fatores antioxidantes em camundongos fêmeas com SOP	Sciencedirect/ Journal of Ethnopharmacology/ Inglês	VII
A2	Zheng S. <i>et al.</i> (2021)	Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats	Investigar os efeitos da quercetina no distúrbio da ovulação e na expressão do receptor de andrógeno (AR) e do peptídeo natriurético tipo C (CNP) / receptor de peptídeo natriurético 2 (NPR2) no modelo de síndrome dos ovários policísticos (SOP) induzida por desidroepiandrosterona (DHEA) em ratos	Sciencedirect/ Journal of the Formosan Medical Association / Inglês	VII
A3	Yang, X. <i>et al.</i> (2023)	MNQ derivative D21 protects against LPS-induced inflammatory damage in bovine ovarian follicular GCs <i>in vitro</i> via the steroid biosynthesis signaling pathway	Estudar o efeito protetor de MNQ e seu derivado D 21 em alterações inflamatórias em GCs induzidas por LPS	Sciencedirect/Therio genology/Inglês	VII

A4	Ling-Ling Zhao <i>et al.</i> (2023)	Pinostrobin, a dietary bioflavonoid exerts antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic protective effects against methotrexate-induced ovarian toxicity in rats	Investigar o efeito protetor do PIN na toxicidade ovariana induzida por MTX em ratos	Sciencedirect/ Tissue and Cell/Inglês	VII
A5	Sudhakarn, G. <i>et al.</i> (2024)	Bisphenol A-induced ovarian damage countered by luteolin: Experiments in in vitro CHO cells and in vivo PCOS phenotype zebrafish	Avaliar as propriedades da luteolina contra a SOP em estudos de farmacologia de rede e encaixe molecular e as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias na proteção das células ovarianas de hamster chinês (CHO) de espécies reativas de oxigênio, danos celulares e potencial negativo da membrana mitocondrial	Sciencedirect/ Tissue and Cell/Inglês	VII

Fonte: Autora (2024).

Legenda: Extrato de pétalas de açafrão (SPE), antocianinas de pétalas de açafrão (SPA), Síndrome do ovário policístico (SOP), receptor de andrógeno (AR), peptídeo natriurético tipo C (CNP), receptor de peptídeo natriurético 2 (NPR2), desidroepiandrosterona (DHEA), 2-Metoxi-1,4-naftoquinona (MNQ), células da granulosa (GCs), lipopolissacarídeo (LPS), pinostrobin (PIN), metotrexato (MTX), células ovarianas de hamster chinês (CHO).

No que diz respeito à relação com condição patológica ou fisiológica, constatou-se que 4 (80,0%) publicações abordavam condições patológicas, com destaque para a SOP (n = 3 - 75,0%). Esses estudos analisaram o potencial dos produtos naturais sobre a SOP, além de verificar o impacto dessa doença na saúde ovariana, interferindo na produção de folículos e elevando significativamente os níveis de IL-1 β no organismo, o que prejudica a foliculogênese.

O Quadro 3 a seguir apresenta a caracterização desses estudos, destacando seus principais resultados e conclusões.

Quadro 3 - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa de acordo com os resultados e conclusão

Código do artigo	Relação com condição		Resultados	Conclusão
	Patológica	Fisiológica		
A1	X		O tratamento com Enantato de testosterona (TE) aumentou	Em conclusão, SPE e SPA funcionam como protetores

			significativamente os níveis séricos de marcadores inflamatórios (TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-18 e PCR), enquanto o extrato de açafrão (SPE) e as antocianinas de açafrão (SPA) reduziram esses marcadores de forma dose-dependente ($P < 0,001$). Histologicamente, o TE induziu cisto subcapsulares e impediu folículos pré-antrais, antrais e corpo lúteo ($P < 0,001$). O tratamento com SPE e SPA reverteu parcialmente essas alterações, aumentando os folículos saudáveis e diminuindo a formação de cistos. Não houve diferença significativa entre os grupos de remoção de TE e o controle.	para a melhoria dos sintomas do Síndrome do ovário policístico (SOP) ao corrigir a desregulação de esteróides ovarianos, enzimas esteroidogênicas, antioxidantes e protetores inflamatórios em camundongos com a condição
A2	X		No estudo, o grupo Modelo apresentou um número normal de folículos primordial, mas houve aumento nos folículos atresícos e presença de múltiplos folículos císticos sem cúmulos luteinizados ou oócitos visíveis. Já no grupo Met, os ovários apresentaram folículos em todos os avanços de desenvolvimento sem alterações físicas, mantendo uma estrutura ovariana típica. No grupo Que, os ovários continham folículos em diferentes estágios, com a coroa de radiação visível e presença de corpo lúteo, causando ocorrência de ovulação. Em termos de expressão de marcadores inflamatórios, o grupo Modelo apresentou aumentos significativos de IL-1β ($P < 0,01$), IL-6 e TNF-α ($P < 0,001$), enquanto no	A quercetina pode reverter a resistência à insulina ao melhorar a inflamação ovariana e inibir a apoptose das células da granulosa, além de níveis regulares de superexpressão de andrógenos, ao inibir o receptor de andrógeno (AR) e restaurar a ovulação.

			grupo Quercetina (Que) e no grupo Metformina (Met), essas expressões foram significativamente reduzidas.	
A3	X		As células da granulosa (GCs) foliculares tratados com lipopolissacarídeo (LPS) por 12 h apresentaram aumento na expressão dos fatores inflamatórios IL-6, IL-1 β e TNF- α , de forma dependente da concentração. A qRT-PCR revelou que tanto 2-Metoxi-1,4-naftoquinona (MNQ) quanto D 21 reduziram essa expressão, com D 21 demonstrando um efeito inibitório mais forte.	Tanto MNQ quanto D 21 mostraram efeito protetor contra danos inflamatórios induzidos por LPS em GCs foliculares in vitro, dentro da faixa de concentração máxima não citotóxica. No entanto, D 21 apresentou um efeito anti-inflamatório mais pronunciado que MNQ, possivelmente devido à sua estrutura molecular.
A4		X	O grupo metotrexato (MTX) apresentou níveis elevados de fator nuclear kappa B (NF- κ B), TNF- α , IL-1 β e IL-6, além de redução folicular, infiltração inflamatória e atresia folicular. A administração de pinostrobin (PIN) modulou esses mediadores inflamatórios e promoveu a restauração da histoarquitetura ovariana, aumentando folículos primários e secundários e reduzindo folículos danificados.	O MTX causou toxicidade ovariana, alterando perfis hormonais, aumentando estresse oxidativo, inflamação, apoptose e provocando alterações histopatológicas. O tratamento com pinostrobin reduziu esses efeitos, melhorando o estresse oxidativo, inflamação e apoptose, além de restaurar as enzimas antioxidantes, o perfil hormonal e a estrutura ovariana.
A5	X		A exposição ao Bisfenol A (BPA) aumentou significativamente a expressão de genes pró-inflamatórios. O tratamento com Luteolina reduziu os níveis de mRNA de TNF- α e IL-1 β , além de aliviar a expressão dos genes TOX3 e Dennd1a associados à parada da	A luteolina, um fitoestrogênio, apresenta efeito terapêutico contra os danos ovarianos causados pelo BPA, incluindo estresse oxidativo, inflamação e apoptose. O BPA compromete a função ovariana, promovendo atresia folicular e

			maturação folicular induzida pelo BPA. Isso sugere que a Luteolina protege os ovários de danos inflamatórios causados pelo BPA. Enquanto o grupo exposto ao BPA mostrou danos ovarianos, como folículos atresícos e inflamação, o tratamento com Luteolina preservou a saúde ovariana, com menos danos e folículos maduros.	desequilíbrio hormonal. A luteolina protege as células ovarianas, modulando vias de sinalização, preservando a integridade mitocondrial e reduzindo neurotoxicidade. Em modelos de SOP de peixe-zebra, seu efeito protetor inclui a diminuição de folículos atresícos, corpos apoptóticos e estresse oxidativo.
--	--	--	--	--

Fonte: Autora (2024).

Legenda: Enantato de testosterona (TE), extrato de açafrão (SPE), antocianinas de açafrão (SPA), Fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), interleucina- 6 (IL-6), Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 18 (IL-18), Proteína C reativa (PCR), Síndrome do ovário policístico (SOP), Metformina (Met), Quercetina (Que), receptor de andrógeno (AR), células da granulosa (GCs), lipopolissacarídeo (LPS), 2-Metoxi-1,4-naftoquinona (MNQ), metotrexato (MTX), fator nuclear kappa B (NF- κ B), pinostrobin (PIN), Bisfenol A (BPA)

DISCUSSÃO

A IL-1 desempenha um papel fundamental na regulação da foliculogênese ovariana, processo crucial para a maturação e o desenvolvimento dos folículos ovarianos. A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória que, embora essencial para a resposta imune e defesa do organismo, também pode ter efeitos adversos quando sua produção é excessiva. Com relação aos resultados desta revisão, a predominância de artigos publicados em 2022 e 2023 destaca a relevância e a atualidade da temática abordada. Em 2022, ano de maior publicação desde 1997, mostra um total de mais de 10 mil artigos publicados neste ano. Embora 2022 tenha sido considerado um ano de grandes publicações, o declínio observado em 2023 foi bastante considerável. Essa queda, segundo o relatório elaborado pela Elsevier/Bori², deve-se ao fato de nesse período o mundo está vivenciando a pandemia desencadeada pelo COVID-19, afetando diretamente os editoriais de todo o mundo.

² O relatório Bori-Elsevier está disponível em: <https://abori.com.br/relatorios/2022-um-ano-de-queda-na-producao-cientifica-para-23-paises-inclusive-brasil/> Acesso em 12 jan 2024.

Com relação à base de dados mais predominante nos artigos, segundo o Jornal da USP³, a ScienceDirect, da Elsevier, é uma das maiores bases de dados acadêmicos do mundo, reunindo milhares de revistas revisadas por pares desde 1997. Sua ampla cobertura multidisciplinar, padrões rigorosos de revisão e parcerias com instituições acadêmicas, garantem alta qualidade e relevância das publicações. Além disso, a plataforma oferece acessibilidade global e reflete o crescimento da ciência ao atender demandas emergentes, como inteligência artificial e mudanças climáticas. Esse conjunto de fatores consolida a ScienceDirect como uma referência essencial para pesquisadores e profissionais em diversas áreas do conhecimento.

Quanto ao predomínio do idioma inglês, a predominância do inglês nas publicações científicas deve-se a fatores históricos, como o domínio de países de língua inglesa na produção acadêmica após a Segunda Guerra Mundial, e práticos, incluindo sua função como língua franca da ciência. Publicar em inglês amplia a visibilidade e o impacto global dos trabalhos, pois a maioria das revistas de alto impacto utiliza o idioma como padrão. Além disso, programas de formação acadêmica, eventos científicos e a necessidade de colaboração internacional, reforçam o inglês como o idioma principal da ciência, conectando pesquisadores de diversas origens e promovendo o avanço do conhecimento em escala global (Cintra; Silva; Furnival, 2020).

Quanto ao nível de evidência predominante nos estudos analisados, o nível 7 foi predominante. Como descrito anteriormente nos procedimentos metodológicos, embora classificados como de baixo nível de evidência e posicionados na base da pirâmide para Moraes, Arantes, Melo e Muccioli (2019), esses estudos científicos básicos desempenham um papel crucial. Eles investigam as relações de causa e efeito entre variáveis dependentes e independentes por meio de experimentos com animais, análises genéticas e pesquisas celulares, além de se concentrarem no desenvolvimento e aprimoramento de técnicas bioquímicas. Apesar de sua classificação, eles fornecem subsídios indispensáveis para avanços clínicos, contribuindo significativamente para a melhoria das condições de saúde e qualidade de vida de organismos afetados por diferentes condições.

Quando analisados os resultados dos artigos utilizados nesta revisão, a SOP se destaca como fator predominante quando relacionado à alteração folicular (Bakhshalizadeh *et al.*, 2018; Mohammadi *et al.*, 2017). A SOP é um distúrbio endócrino prevalente e multifacetado, responsável

³ Jornal da UPS está disponível em: <https://jornal.usp.br/universidade/publicacoes-academicas-de-todo-o-mundo-estao-disponiveis-para-a-comunidade-usp/> Acesso em 12 jan 2024.

por cerca de 75% dos casos de infertilidade relacionados à anovulação. Suas características principais incluem anovulação crônica, hiperandrogenismo e a presença de ovários com morfologia policística. As manifestações clínicas mais comuns abrangem irregularidades menstruais, infertilidade, hirsutismo e uma série de condições metabólicas, como obesidade, dislipidemia e diabetes tipo 2 (Hu *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, tem surgido uma nova perspectiva sobre a SOP, que vai além de sua definição clássica. Pesquisas recentes apontam para um componente inflamatório crônico de baixo grau na fisiopatologia da doença, independente da presença de obesidade (Ghowsi *et al.*, 2018; Hussein Al-Musawy *et al.*, 2018). Evidências científicas revelam níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios, incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-18 em pacientes com SOP. Essa compreensão abre novos horizontes para compreender a SOP não apenas como um desequilíbrio hormonal, mas também como um distúrbio com profunda interação com o sistema imunológico e processos inflamatórios (Shao *et al.*, 2019; Demir *et al.*, 2019), visto que a SOP também prejudica o desenvolvimento folicular e aumenta a produção de andrógenos no ovário (Migliaccio *et al.* 2018)

Diversos métodos terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da SOP, incluindo mudanças no estilo de vida, intervenções cirúrgicas e medicamentos como citrato de clomifeno, metformina, letrozol e tamoxifeno (Jelodar *et al.*, 2018; Sathyapalan *et al.*, 2019). No entanto, esses medicamentos estão associados a uma série de efeitos colaterais, como acidose láctica, episódios tromboembólicos, toxicidade hepática, aumento do risco de câncer e perda gestacional.

Diante dessas limitações, tem crescido o interesse no desenvolvimento de terapias alternativas, especialmente com o uso de plantas medicinais e seus derivados. Essas abordagens são consideradas não invasivas, mais acessíveis e, muitas vezes, mais seguras e eficazes em comparação com os métodos convencionais (Darabi *et al.*, 2019). O uso de medicamentos fitoterápicos por mulheres apresentou um aumento significativo nos últimos 10 anos, destacando-se como fontes ricas de compostos farmacológicos ativos com efeitos benéficos na reprodução feminina. Esses compostos possuem propriedades antioxidantes e capacidade de neutralizar radicais livres, além de promoverem potenciais interações sinérgicas e antagônicas entre seus componentes bioativos, o que pode potencializar seus efeitos terapêuticos (Ardalan *et al.*, 2012).

Além de gerar uma condição desfavorável, a SOP também induz a elevação das citocinas pró-inflamatórias como as ILs que são produzidas por diversos tipos celulares e desempenham um papel essencial na regulação do sistema imunológico e na mediação da resposta

inflamatória. Além disso, as ILs têm uma conexão direta e significativa com a função ovariana (Zhu *et al.*, 2022a; Zhu *et al.*, 2022b; Zhu *et al.*, 2022).

Dentre as ILs, a IL-1 β é a que mais prevalece nas funções ovarianas. A IL-1 β é secretada pelas CGs de folículos pré-ovulatórios e está expressa em oócitos (OCs), CGs e células da membrana folicular. Essa citocina desempenha um papel central na regulação da fisiologia ovariana, especialmente nos processos de foliculogênese, desenvolvimento folicular e ovulação. A IL-1 β promove a transição das CGs da fase de proliferação para a diferenciação e regula a maturação e o desenvolvimento dos OCs, influenciando diretamente o desenvolvimento e a função das CGs (Silva; Lima; Souza; Silva, 2020).

Além disso, a IL-1 β aumenta a atividade esteroidogênica das CGs, estimulando a secreção de E2 e progesterona (P) e contribuindo para o desenvolvimento folicular (Fattahi *et al.*, 2023; Hortal *et al.*, 2023; Silva; Lima; Souza; Silva, 2020). Entretanto, a expressão elevada da via NF- κ B/TLR4 pode induzir a liberação de IL-1 β , reduzindo a secreção de E2. Simultaneamente, a IL-1 β ativa o complexo NF- κ B, promovendo a resposta imunológica e ativando o inflamassoma NLRP3, desempenhando um papel crucial na homeostase inflamatória do ovário ((Tabandeh *et al.*, 2022).

No contexto ovariano, a IL-1 pode influenciar a dinâmica da foliculogênese ao modular a síndrome das células da granulosa, a atresia folicular e a apoptose dos oócitos. A presença elevada de IL-1 nos ovários está associada a distúrbios na maturação folicular, levando a um número reduzido de folículos maduros e comprometendo a fertilidade (Spears *et al.*, 2019).

O efeito da IL-1 na foliculogênese ovariana ocorre, em parte, pela ativação de vias inflamatórias, como o NF- κ B, que aponta para o aumento da expressão de genes pró-apoptóticos e a indução do estresse oxidativo nas células ovarianas. Esse ambiente inflamatório pode perturbar a comunicação entre os diferentes tipos de células no ovário, prejudicando a homeostase necessária para a formação de folículos saudáveis. Diante desse cenário, o uso de produtos naturais surge como uma estratégia promissora para modular os efeitos adversos da IL-1 na foliculogênese ovariana (Spears *et al.*, 2019).

Muitos produtos naturais possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e reguladoras, capazes de interferir diretamente nas vias de sinalização que envolvem a IL-1. Por exemplo, os flavonoides, como a luteolina, demonstraram potencial na redução da expressão de citocinas inflamatórias, incluindo a IL-1 β , e na proteção contra o estresse oxidativo nos tecidos

ovarianos. Esses compostos podem ajudar a restaurar o equilíbrio celular no ovário, promovendo a preservação de folículos saudáveis e prevenindo a atresia folicular excessiva (Sudhakaran *et al.* 2024).

Além disso, outros produtos naturais, como ácidos graxos essenciais, antioxidantes e fitonutrientes, podem agir diretamente na modulação do microambiente ovariano, influenciando a atividade das células da granulosa, oócitos e células da teca. Alguns compostos naturais também podem regular a produção de hormônios essenciais à foliculogênese, como os estrogênios, ajudando a promover o desenvolvimento adequado dos folículos e da função ovariana (Carneiro *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise realizada nesta revisão integrativa, ficou evidente que a IL-1 β desempenha um papel significativo na regulação da foliculogênese ovariana, influenciando processos como a maturação folicular, a esteroidogênese e a comunicação celular no microambiente ovariano. Contudo, a superexpressão da IL-1 β , associada à ativação de vias inflamatórias, como NF- κ B e inflamassoma NLRP3, pode levar a alterações patológicas, incluindo atresia folicular e comprometimento da função ovariana.

Por outro lado, os produtos naturais se mostraram promissores como intervenções terapêuticas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, capazes de regular a expressão da IL-1 β e mitigar os impactos negativos do ambiente inflamatório nos ovários. Compostos como flavonoides, fitoestrogênios e antioxidantes destacaram-se por restaurar o equilíbrio homeostático e promover a saúde reprodutiva. Assim, a revisão aponta para o potencial terapêutico dos produtos naturais na modulação dos efeitos da IL-1 β na foliculogênese, sugerindo a necessidade de estudos adicionais para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos e validar suas aplicações clínicas no tratamento de disfunções ovarianas e infertilidade.

REFERÊNCIAS

ARDALAN, T. *et al.* Kinetic study of free radicals scavenging by saffron petal extracts **J. Chem. Health Risks**, v. 2, n. 4, p. 29-36, 2012.

AZAM, H, et al. Ovarian protection in cyclophosphamide-treated mice by fennel, **Toxicology Reports**, v. 4, p. 160-164, 2017.

BAKHSALIZADEH, S. *et al.* Vitamin D3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. **Cell Biochem. Funct.**, v. 36, n. 4, pp. 183-193, 2018.

BENT, R.; MOLL, L.; GRABBE, S.; BROS, M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? **Int J Mol Sci.** v.19, n. 8, p. 2155, 2018.

CINTRA, P. R.; SILVA, M. D.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso. **Revista Scielo Brasil**, v. 26, n. 1, p. 17-41, 2020.

CARNEIRO, N. S. *et al.* Essential oil of flowers from *Eugenia klotzschiana* (Myrtaceae): chemical composition and in vitro trypanocidal and cytotoxic activities. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 3, p.1381-1392, 2017.

CORDERO, M. D.; ALCOCER-GOMEZ, E.; RYFFEL, B. Gain of function mutation and inflammasome driven diseases in human and mouse models. **J. Autoimmun**, v. 91, p. 13–22, 2018.

DARABI, P. *et al.* Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro-inflammatory cytokines and antioxidant activity. **Gynecol. Endocrinol.**, v. 36, n. 7, p. 582-587, 2019.

DEMIR, I. *et al.* Fractalkine: an inflammatory chemokine elevated in subjects with polycystic ovary syndrome. **Endocrine**, v. 65, n. 1, p. 175-183, 2019.

FATTAHI, A. *et al.* Expression of interleukin-1beta and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis **Tissue Cell**, v. 85, 2023.

GHOWSI, M. *et al.* Evaluation of TNF- α and IL-6 mRNAs expressions in visceral and subcutaneous adipose tissues of polycystic ovarian rats and effects of resveratrol Iran. **J. Basic Med.**, v. 21, n. 2, p. 165-174, 2018.

HORTAL, M. *et al.* IL-6/IL-10 and IL-1beta/IL-4 ratios associated with poor ovarian response in women undergoing in-vitro fertilization. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 280, p. 68-72, 2023.

HU, Q. *et al.* Crocetin attenuates DHT-induced polycystic ovary syndrome in mice via revising kisspeptin neurons Biomed. **Pharmacother.**, v. 107, pp. 1363-1369, 2018.

HUSSEIN AL-MUSAWY, S.H. *et al.* Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. **Med. J. Babylon**, v. 15, n. 2, p. 124-128, 2018.

JELODAR, G. *et al.* Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model Iran. **J Basic Med Sci**, v. 21, n. 6, p. 645-650, 2018.

KAYGUSUZOGLU, E, *et al.* Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. **Biomed Pharmacother**. v. 102, p. 517-530, 2018.

MIGLIACCIO, M. *et al.* Characterization of follicular atresia responsive to BPA in zebrafish by morphometric analysis of follicular stage progression. **Int J. Endocrinol.**, 2018.

MOHAMMADI, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats. **Cell J.**, v.19, n. 3, pp. 425-433, 2017.

MORAIS, F.B.; ARANTES, T. E. F.; MELO, G.B.; MUCCIOLI C. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know? **Rev Bras Oftalmol**. v. 78, n. 6, p. 413-7, 2019.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, art. n71, 2021

PASSOS, J. R. S. *et al.* Protein and messenger RNA expression of interleukin 1 system members in bovine ovarian follicles and effects of interleukin 1 β on primordial follicle activation and survival in vitro. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 54, p. 48–59, 2016.

PLUYE, P.; HONG, Q. N. Combining the power of stories and the power of numbers: mixed methods research and mixed studies reviews. **Ann Rev of Pub Heal.**, v. 35, n. 1, p. 29-45, 2014.

SATHYAPALAN, T. *et al.* The effect of atorvastatin (and subsequent metformin) on adipose tissue acylation-stimulatory-protein concentration and inflammatory biomarkers in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. **Front. Endocrinol.**, v. 10, n. 394, p. 1-7, 2019.

SHAO, Y. *et al.* Shaoyao-Gancao Decoction alleviated hyperandrogenism in a letrozole-induced rat model of polycystic ovary syndrome by inhibition of NF- κ B activation. **Biosci. Rep.**, v. 39, n. 1, p. 1-14, 2019.

SILVA, J. R.; VAN DEN HURK, R.; FIGUEIREDO, J. R. Ovarian follicle development in vitro and oocyte competence: advances and challenges for farm. **Domestic Animals Endocrinology**, v. 55, p. 123-35, 2016.

SILVA, J.R.V.; LIMA, F.E.O.; SOUZA, A.L.P. ; SILVA, A.W.B. Interleukin-1 β and TNF- α systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation. **Zygote**, v. 28, n. 4, p. 270-277, 2020.

SONAGLIO, R. G. *et al.* Promoção da saúde: revisão integrativa sobre conceitos e experiências no Brasil. **Journal of Nursing and Health**, v. 9, n. 3, 2019.

SPEARS, N. *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. **Hum Reprod Update**, v. 25, n. 6, p. 673-693, 2019.

SUDHAKARAN, G. *et al.* Bisphenol A-induced ovarian damage countered by luteolin: Experiments in in vitro CHO cells and in vivo PCOS phenotype zebrafish, **Tissue and Cell**, v. 91, 2024,

TABANDEH, M.R; JOZAIE, S.; GHOTBEDIN, Z.; GORANI, S. Dimethyl itaconic acid improves viability and steroidogenesis and suppresses cytokine production in LPS-treated bovine ovarian granulosa cells by regulating TLR4/nfkbeta, NLRP3, JNK signaling pathways. **Res. Vet. Sci.**, v. 152, p. 89-98, 2022.

ZHU, H. *et al.* Effect of siwutang on diminished ovarian reserve in rats based on 16S rRNA sequencing of intestinal flora 2022. **Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae**, v. 28, n. 17, p. 25-32, 2022a.

ZHU, H. *et al.* Qiu Interleukins and ischemic stroke Front. **Immunol.**, v. 13, 2022b.

ZHU, P. *et al.* The clinical effectiveness and safety of traditional Chinese medicine Jinfeng pill in adjuvant treatment of infertility with polycystic ovary syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltim.)**, v. 101, n. 4, 2022.

7.2 REVISÃO INTEGRATIVA 2

O EFEITO DO TNF- α SOBRE A FOLICULOGÊNESE OVARIANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESUMO

O Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina inflamatória pleiotrópica identificada em 1973, apresentando diversas funções fisiológicas celulares e associações patológicas, como doenças infecciosas, autoimunes e inflamatórias. No contexto ovariano, o TNF- α regula a foliculogênese, ovulação e função do corpo lúteo, além de estar envolvido na atresia folicular e resistência à insulina, impactando diretamente a saúde reprodutiva. Estudos *in vitro* destacam sua capacidade de reduzir a maturação oocitária, ressaltando a importância de investigar seus mecanismos com maior profundidade. Esta revisão integrativa buscou analisar o efeito do TNF- α na foliculogênese ovariana. Para isto, utilizando a estratégia PVO e os descritores "ovarian follicle", "tumor necrosis factor-alpha" e "ovary", complementados por "folliculogenesis",

realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Portal Regional da BVS, Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier) e Embase, totalizando inicialmente 30.737 publicações. Após filtros específicos, 4.275 artigos únicos foram identificados, dos quais 57 foram selecionados para leitura completa e 13 incluídos na amostra final da revisão, por responderem à pergunta central. Ao analisar os estudos revisados, pode-se concluir que a elevação aos níveis de TNF- α no organismo pode resultar em anovulação, hiperandrogenismo, resistência à insulina e alterações foliculares, implicando em maior risco de infertilidade, principalmente quando associado à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), além de poder estar relacionado a possível desenvolvimento de câncer ovariano. Também pode-se concluir que o uso de plantas medicinais tem demonstrado potencial em mitigar os efeitos do TNF- α , promovendo melhorias na saúde reprodutiva, embora mais pesquisas sejam necessárias para aprimorar intervenções clínicas.

PALAVRAS-CHAVE: TNF- α ; foliculogênese; folículos ovarianos.

ABSTRACT

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) is a pleiotropic inflammatory cytokine with diverse cellular functions and pathological associations, such as infectious, autoimmune and inflammatory diseases, identified in 1973. In the ovarian context, TNF- α regulates folliculogenesis, ovulation and function of the corpus luteum, in addition to being involved in follicular atresia and insulin resistance, directly impacting reproductive health. In vitro studies highlight its ability to reduce oocyte maturation, highlighting the importance of investigating its mechanisms in greater depth. This integrative review sought to analyze the effect of TNF- α on ovarian folliculogenesis. For this, using the PVO strategy and the descriptors "ovarian follicle", "tumor necrosis factor-alpha" and "ovary", complemented by "folliculogenesis", a search was carried out in the MEDLINE/PubMed databases, VHL Regional Portal, Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier) and Embase, initially totaling 30,737 publications. After specific filters, 4,275 unique articles were identified, of which 57 were selected for full reading and 13 included in the final review sample, as they answered the central question. When analyzing the studies reviewed, it can be concluded that increased levels of TNF- α in the body can result in anovulation, hyperandrogenism, insulin resistance and follicular changes, implying a greater risk of infertility, especially when associated with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), in addition to being able to relate to the possible

development of ovarian cancer. It can also be concluded that the use of medicinal plants has demonstrated potential in mitigating the effects of TNF- α , promoting improvements in reproductive health, although more research is needed to improve clinical interventions.

KEYWORDS: TNF- α ; folliculogenesis; ovarian follicles.

INTRODUÇÃO

Identificado em 1975, o Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que, embora relevante para a resposta imunológica, ao ser produzida de forma inadequada ou excessiva, pode promover doenças inflamatórias e autoimunes (Jang *et al.*, 2021). Sua produção ocorre principalmente via macrófagos, células T e células *natural killer*, resultando na forma TNF transmembrânica (TNF- α tm), a qual é processada pela enzima conversora de TNF- α no estado solúvel (TNF- α s) (Jang *et al.*, 2021).

Relativo à atuação, o TNF- α age sobre diferentes tipos celulares, por meio da ligação a receptores específicos presentes na membrana celular. Suas funções são exercidas por meio da ligação a dois receptores, denominados de receptor do fator de necrose tumoral tipo 1 (TNFR1 ou CD120a) e tipo 2 (TNFR2 ou CD120b). O primeiro, expresso em grande parte das células que interagem rapidamente com o TNF- α , liga-se a TNF- α tm e TNF- α , induzindo respostas citotóxicas e pró-inflamatórias (Jang *et al.*, 2021). Quanto ao TNFR2, esse, presente em células T e células endoteliais é ativado especialmente por TNF- α tm, promovendo ativação, proliferação e migração celular (Jang *et al.*, 2021).

Além dessas funções, a literatura tem apontado uma atuação do TNF- α como regulador intraovariano importante, capaz de modular ações relacionadas à foliculogênese, ovulação e função do corpo lúteo (Passos *et al.*, 2016; Silva; Van Den Hurk; Figueiredo, 2016). Em particular, o TNF- α diminui a sobrevivência dos folículos e aumenta a apoptose de células ovarianas bovinas (Silva *et al.* 2017). Ademais, ele é capaz de determinar o crescimento ou atresia do folículo por inibir a secreção de estrogênio das células da granulosa de pequenos folículos ou estimular a secreção de progesterona nas células da granulosa de grandes folículos. Ainda, o efeito de TNF- α sobre o quantitativo de oócitos/folículo e a proliferação das células da granulosa pode variar de acordo com a sua concentração (Silva *et al.* 2017).

Nesse sentido, vale ressaltar que a foliculogênese é um fenômeno que envolve a ativação de um folículo primordial quiescente, contendo um oócito, cujo processo resulta em desenvolvimento dessa estrutura até o estágio ovulatório maduro (Morohaku, 2019; Zangirolamo *et al.* 2021). Essa ação altamente complexa é regulada por fatores de sinalização extra e intra ovarianos. De fato, a atresia das células da granulosa observada na foliculogênese, embora não clara em termos de sinais, receptores e vias de sinalização, parece envolver múltiplas moléculas, como caspases, TNF- α , Interleucina-1 β (IL-1 β) e fatores de crescimento (Hussein, 2005; Lima Neto, 2023).

Baseado na importância e no papel dual do TNF- α sobre a foliculogênese, o estudo objetivou reunir a literatura sobre o efeito dessa citocina sobre esse fenômeno ovariano.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura sobre o efeito do TNF- α sobre a foliculogênese. A revisão integrativa é uma estratégia de pesquisa, na qual o pesquisador busca resumir os resultados de um conjunto de estudos sobre um mesmo tema, com o objetivo de estabelecer generalizações ou desenvolver explicações mais abrangentes de um fenômeno específico. Isso é feito por meio da síntese ou análise dos achados desses estudos, possibilitando uma compreensão mais completa e aprofundada do tema em questão (Sonaglio *et al.*, 2019).

Para a realização desta revisão, foram seguidas as etapas metodológicas propostas por Pluye e Hong (2014), a saber: 1- Formulação da pergunta norteadora; 2- Definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3- Aplicação da estratégia de busca; 4- Seleção dos artigos por meio da avaliação de títulos e resumos; 5- Seleção dos artigos após a leitura na íntegra; 6- Avaliação da qualidade dos estudos incluídos; e 7- Síntese dos dados obtidos.

Na etapa de formulação da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PVO, acrônimo em inglês, cujo significado corresponde à “População/Contexto/Situação-problema; Variáveis ou limites do problema; e Resultado”. Com base nessa estratégia, atribuíram-se, para a letra “P”, Folículos ovarianos, “V”, TNF- α , e “O”, Foliculogênese. Assim, obteve-se a seguinte pergunta norteadora: "Qual o efeito do TNF- α na foliculogênese?"

A busca e a análise dos artigos foram feitas por três pesquisadores, de forma independente, em julho de 2024. As fontes de pesquisa foram acessadas por meio da consulta ao Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do

Ministério da Educação (MEC), correspondendo às seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier) e Embase.

Como estratégia de busca, foram utilizados os descritores controlados em inglês “Ovarian Follicle”, “Tumor Necrosis Factor-alpha” e “Ovary” indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Relativo ao termo “Folliculogenesis”, optou-se por incluí-lo como palavra-chave, uma vez que é um processo essencial para a condução da revisão. O Quadro 1 trás a descrição dos descritores de acordo com a estratégia PVO.

Quadro 1 - Descrição dos descritores de acordo com a estratégia PVO

Objetivo/ Problema	Qual o efeito do TNF- α sobre a foliculogênese ovariana?		
	P	V	O
Extração	Folículos ovarianos	Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- α)	Foliculogênese
Conversão	Ovarian follicles	Tumor Necrosis Factor-alpha	Folliculogenesis
Descritor/Palavra-chave	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” (palavra-chave) AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”		

Fonte: Autora (2024).

No que diz respeito aos critérios de inclusão, admitiu-se inserir artigos dos últimos 5 anos, publicados em qualquer idioma e que respondessem à pergunta norteadora. Quanto à exclusão, foram suprimidos artigos de revisão, publicações duplicadas, teses, dissertações, livros, capítulos de livros, editoriais, anais, correspondência, resumos de conferência, informação de conferência, discussão, mini-avaliação e comunicação curta.

A busca e a análise dos artigos foram feitas por três pesquisadores, de forma independente, em julho de 2024. As fontes de pesquisa foram acessadas por meio da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), utilizando o portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), vinculado ao Ministério da Educação

(MEC). Das bases de dados, foram incluídas a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)/PubMed (via National Library of Medicine), Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus, Web of Science, ScienceDirect (Elsevier) e Embase. A estratégia de busca ocorreu por meio da utilização dos descritores/palavras-chave “ovarian follicle”, “folliculogenesis”, “tumor necrosis factor-alpha”, “ovary” correlacionados com o operador booleano "AND" e “OR”, sem determinar um campo específico de busca, optando por “all fields”. As combinações realizadas em cada base de dados estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

Base de dados	Descritores
MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine)	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.
Scopus	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.
BVS	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.
ScienceDirect (Elsevier)	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.
Web of Science	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.
Embase	“ovarian follicle” OR “folliculogenesis” AND “tumor necrosis factor-alpha” AND “ovary”.

Fonte: Autora (2024).

Legenda: MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, BVS - Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde.

Os artigos resultantes da estratégia de busca foram obtidos das bases de dados e transferidos para o Rayyan® (Johnson; Phillips, 2018). A seleção dos estudos foi realizada inicialmente com a análise dos títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos selecionados. O processo seguiu as diretrizes do checklist do PRISMA (Page *et al.*, 2021), com três revisores independentes conduzindo a seleção, levando em consideração o alinhamento com a pergunta norteadora e a disponibilidade para download. Esse processo ocorreu simultaneamente à organização dos dados na plataforma Excel do pacote Office 2019.

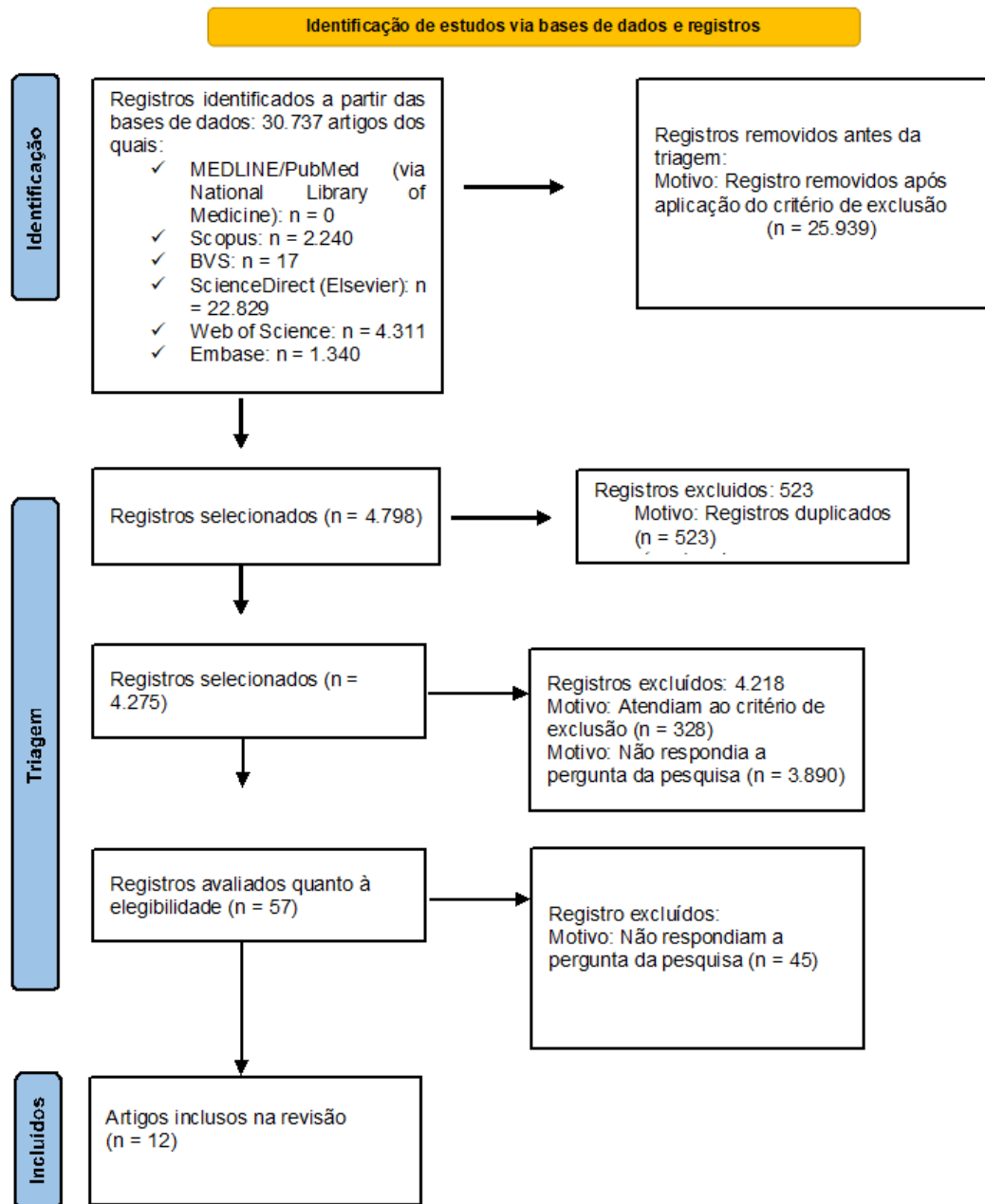
Quanto à coleta dos dados, foram obtidas informações nas publicações sobre as seguintes variáveis bibliográficas: autor, ano, país, idioma, título, periódico, base de dados, desenho do estudo e nível de evidência. Em seguida, coletaram-se os principais resultados e as conclusões que cada artigo obteve a partir de suas investigações. Os dados obtidos foram importados para confecção de quadros produzidos pela autora para uma melhor sintetização das informações.

A avaliação do nível de evidência dos estudos foi realizada de acordo com a categorização proposta por Moraes, Arantes, Melo, Muccioli (2020) na qual classifica os estudos em 7 níveis de evidências: Nível 1 - Revisão Sistemática e Metanálise; Nível 2 - Ensaio clínico randomizado. Nível 3 - Estudos de coorte; Nível IV - Estudos de caso-controle; Nível V - Relatos de Casos/Séries de Casos; Nível VI - Opinião/Cartas de Especialistas; Nível VII - Pesquisa Animal / Estudos *In Vitro* (estudos de ciências básicas).

RESULTADOS

Após a realização das estratégias de busca nas bases de dados, foram encontradas 30.737 publicações. Destas, 25.939 foram excluídas após a aplicação de filtros específicos como mencionados nos critérios de exclusão. Com isso, restaram 4.798 artigos, dos quais 523 foram removidos por duplicação, resultando em 4.275 artigos. Após a análise dos títulos e resumos, 3.890 artigos foram excluídos por não atenderem a pergunta norteadora e outros 328 por atenderem aos critérios de exclusão. Assim, restaram 57 artigos para leitura na íntegra, dos quais 12 abordavam diretamente a pergunta central e foram incluídos na amostra final desta revisão. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA presente na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão, de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Legenda: MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, BVS - Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde.

Com relação ao ano de publicação dos artigos, optou-se selecionar registros dos últimos 5 anos, 2019 a 2024, e dentre estes, o ano de 2022 destacou-se pelo maior quantitativo de

exemplares (n = 6) equivalente a cerca de 46,1% aproximadamente. Referente à base de dados e periódico, o maior percentual de artigos incluídos na revisão foram de 5 (41,6%) e 4 (33,3%) publicações, respectivamente, disponibilizados na Embase e publicados em periódicos referentes à área da reprodução. Todos os registros selecionados estavam escritos na língua inglesa. Quanto ao nível de evidência (NE), houve um predomínio de estudos referentes a Pesquisa Animal / Estudos *In Vitro* (estudos de ciências básicas), n = 10 (83,3%), que de acordo com Moraes, Arantes, Melo, Muccioli (2020), os classifica como sendo de nível de evidência 7, ou seja, com NE baixo. O Quadro 3 abaixo traz as demais informações sobre os artigos incluídos na revisão.

QUADRO 3 - Caracterização dos artigos incluídos na revisão, de acordo com os autores, título, ano, objetivo, base de dados, periódico, idioma e nível de evidência

Código do artigo	Autores	Título	Objetivo	Base de dados/ Periódico/ Idioma	Nível de evidência
A1	Akhigbe, R. E.; Ebiwonjumi, O.S.; Ajayi, L.O.; Ajayi, A.F. (2022)	Codeine alters female reproductive function by targeting ovarian steroidogenesis and folliculogenesis via the induction of oxidative stress, inflammation, and apoptosis	Avaliar o impacto da codeína na função reprodutiva feminina.	Sciencedirect/ Reproductive Toxicology/ Inglês	VII
A2	Topcu A. <i>et al.</i> (2019)	An investigation of the effects of metformin on ovarian ischemia-reperfusion injury in rats	Determinar se a metformina pode reduzir o estresse oxidativo e a inflamação resultante de I/R no ovário, e elucidar seu mecanismo de ação utilizando métodos bioquímicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos.	Scopus/ European Journal of Pharmacology/ Inglês	VII

A3	Liang, H. <i>et al.</i> (2022)	Biphasic Effect of TNF- α on the Survival and Endocrine Function of Human Ovarian Granulosa Cells	Avaliar o efeito do TNF- α na proliferação de células da granulosa humana, na expressão da aromatase P450 e da inibina A/B e na síntese de estradiol e inibina.	Embase/ Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology/ Inglês	IV
A4	Rajabi, A. <i>et al.</i> (2023)	Effect of direct therapeutic ultrasound exposure of ovaries on histopathology, inflammatory response, and oxidative stress in dogs	Investigar o impacto da radiação ultrassônica nas respostas inflamatórias e no estresse oxidativo na primeira semana e nas alterações do tecido ovariano durante dois meses após a exposição direta às ondas ultrassônicas	Scopus/BMC Veterinary Research/ Inglês	VII
A5	Shen, H. <i>et al.</i> (2021)	Berberine exerts a protective effect on rats with polycystic ovary syndrome by inhibiting the inflammatory response and cell apoptosis	Investigar o efeito da berberina (BBR) na síndrome dos ovários policísticos (SOP) e explorar seus mecanismos relacionados.	Embase/ Reproductive Biology and Endocrinology/ Inglês	VII
A6	Huang, Y. <i>et al.</i> (2023)	Oxidative stress and inflammatory markers in ovarian follicular fluid of women with diminished	Avaliar o estresse oxidativo e os níveis inflamatórios no	Embase/ Journal of Ovarian Research/ Inglês	IV

		ovarian reserve during in vitro fertilization	líquido folicular (FF) e a associação com a qualidade embrionária em pacientes com reserva ovariana diminuída (DOR).		
A7	Lliberos, C. <i>et al.</i> (2021)	Evaluation of inflammation and follicle depletion during ovarian ageing in mice	Determinar se o aumento dos processos inflamatórios coincide com a depleção folicular	Scopus/ Scientific Reports/ Inglês	VII
A8	Biswas, S. <i>et al.</i> (2020)	Bisphenol A impairs reproductive fitness in zebrafish ovary: Potential involvement of oxidative/nitrosative stress, inflammatory and apoptotic mediators	Correlacionar o equilíbrio redox ou sinalização inflamatória e a aptidão reprodutiva após a exposição ao bisfenol A (BPA) no ovário do peixe-zebra (<i>Danio rerio</i>)	Sciencedirect/ Environmental Pollution/ Inglês	VII
A9	Siahaan, S.C.P.T., Santoso, B., Widjiati (2022)	Effectiveness of Moringa oleifera Leaves on TNF- α Expression, Insulin Levels, Glucose Levels and Follicle Count in Rattus norvegicus PCOS Model	Comprovar a eficácia da folha de <i>Moringa oleifera</i> na redução de insulina, níveis de glicose, TNF- α e contagem de folículos na SOP.	Embase/ Diabetes Metab. Syndr. Obes./ Inglês	VII
A10	Deng, D. <i>et al.</i> (2022)	Protective Effect of XinJiaCongRongTuSiZiWan on the Reproductive Toxicity of Female Rats Induced by Triptolide	Investigar os potenciais mecanismos	Embase/ Evid.-Based Complement. Altern. Med./ Inglês	VII

			moleculares da toxicidade reprodutiva induzida por triptólido (TP) e buscar medicamentos eficazes para o tratamento da toxicidade reprodutiva induzida por TP.		
A11	Yang, H. <i>et al.</i> (2022)	The Improvement Effect of D-Chiro-Inositol and Ecklonia cava K. in the Rat Model of Polycystic Ovarian Syndrome	Determinar se <i>Ecklonia cava</i> K. [Alariaceae] (CE) e/ou D-quiro-inositol (DCI) melhoram os níveis hormonais séricos, como LH, FSH, estradiol (E2) e testosterona (T), bem como fatores inflamatórios relacionado aos sintomas da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) no sangue e no tecido ovariano em modelos de ratos.	Embase/ Front. Pharmacol./ Inglês	VII
A12	El-Amrawi, G., El-Karim, D.G., El-Sayed, Y. (2021)	Antioxidant/Oxidant Status, Metabolic Profile Status And Concentration Of Some Inflammatory Cytokines In Egyptian Buffalo-Cows Suffered From Ovarian	Comparar a concentração sérica de alguns biomarcadores de	Scopus/ Buffalo Bulletin/ Inglês	VII

		Inactivity	estresse oxidativo, indicadores metabólicos, algumas citocinas inflamatórias entre vacas búfalas cíclicas e que sofreram de atividade ovariana criadas sob condição de estresse térmico.		
--	--	------------	--	--	--

Fonte: Autora (2024).

Legenda: Berberina (BBR), síndrome dos ovários policísticos (SOP), líquido folicular (FF), reserva ovariana diminuída (DOR), bisfenol A (BPA), Fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), triptólido (TP), estradiol (E2), D-quiro-inositol (DCI), testosterona (T),

Após a leitura completa dos artigos selecionados, observou-se que a maioria (6 artigos, correspondendo a 50%) abordava condições patológicas, e destas, a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) foi a mais frequentemente mencionada, sendo discutida em 4 artigos (33,3%). Esses estudos indicaram que a SOP é uma patologia que afeta negativamente a condição ovariana, influenciando a produção dos folículos ovarianos e elevando significativamente os níveis de TNF- α no organismo, o que, por sua vez, prejudica a foliculogênese. Apesar de as plantas medicinais não terem sido reportadas como descritores nesse estudo, 3 artigos (25%) demonstraram a eficácia delas na redução das alterações foliculares causadas pelo aumento dessa citocina, possibilitando que se abra uma nova perspectiva sobre a utilização delas como forma de tratamento.

O Quadro 4 a seguir apresenta a caracterização desses estudos, destacando seus principais resultados e conclusões.

QUADRO 4 - Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa de acordo com os resultados e a conclusão

Código do artigo	Relação com condição		Relação com produtos naturais		Resultados	Conclusão
	Patológica	Fisiológica	Sim	Não		
A1	-	X	-	X	A codeína em qualquer dose provocou toxicidade ovariana, resultando em supressão da esteroidogênese e foliculogênese. Houve degeneração da citoarquitetura ovariana e folículos, aumento dos radicais hidroxila e estresse oxidativo, evidenciado pelo aumento de malondialdeído e redução de glutathione e antioxidantes enzimáticos. O aumento do estresse oxidativo observado no estudo, deve-se à elevação das proteínas inflamatórias MPO e TNF-α e IL-1β. Assim, a exposição a elevados níveis de codeína pode ter desencadeado a resposta inflamatória ovariana e a liberação de citocinas inflamatórias e assim levando a consequente dano ovariano e folicular.	Em conclusão, o presente estudo fornece algumas das primeiras evidências dos efeitos adversos do uso prolongado de codeína na função sexual feminina, na esteroidogênese ovariana e na foliculogênese devido a elevação das proteínas inflamatórias como TNF- α e IL-1 β e assim levando ao estresse oxidativo. Também enfatiza as consequências do abuso de drogas para a saúde reprodutiva.
A2	X	-	-	X	Os resultados mostraram que a metformina aumentou significativamente os níveis de antioxidantes no tecido ovariano, reduzindo o estresse oxidativo e a	Em conclusão, a isquemia e a lesão de reperfusão (I/R) no tecido ovariano causam inflamação, elevando TNF- α via NF- κ B. A metformina

					inflamação. Houve uma diminuição nos níveis séricos de índices de estresse oxidativo e um efeito protetor nos ovários, fígado e músculos. Metformina exibiu propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias eficazes, sugerindo seu potencial terapêutico para lesões de isquemia-reperfusão ovariana	aplicada a grupos com isquemia e I/R mostrou efeitos anti-inflamatórios, revertendo parcialmente esse mecanismo, mas sem alterar os níveis de TNF-α no curto prazo. A isquemia e a I/R causam danos significativos ao tecido, aumentando estresse oxidativo, inflamação e apoptose, danos estes mitigados pela metformina. Estudos adicionais são necessários para entender as vias de sinalização envolvidas.
A3	X	-	-	X	O nível de TNF-α aumentou gradualmente com o desenvolvimento dos folículos e foi notavelmente maior no Líquido Folicular (FF) de pacientes com SOP do que em mulheres saudáveis. Tratamento com TNF-α tão baixo quanto 0,2 ng/mL promoveu a proliferação de células da granulosa, regulando positivamente a aromatase P450 e a inibina A. Por outro lado, uma alta concentração de TNF-α (0,4, 0,8, 2 e 8 ng/mL) mostrou efeitos inibitórios dependentes da dose e do tempo na viabilidade celular e na secreção de E2 e inibina A. No entanto, não foram observadas diferenças marcantes na expressão de TNFR nem de TNF-α nas células da granulosa	Em conclusão, os dados aqui apresentados verificam um efeito bifásico do TNF-α no desenvolvimento endócrino e folicular ovariano humano.

A4	-	X	-	X	A exposição direta dos ovários às ondas terapêuticas de ultrassom induziu inflamação e estresse oxidativo em comparação com o grupo controle. A avaliação histopatológica dos ovários tratados com ondas de ultrassom indicou uma diminuição do número de folículos primordiais (reserva ovariana) e dos escores de preservação de oócitos em comparação com os ovários do grupo controle.	Em conclusão, as alterações observadas no estudo podem causar subfertilidade a longo prazo. Parece que a resposta inflamatória e o estresse oxidativo são fatores de dano permanente ao tecido ovariano.
A5	X	-	X	-	A Berberina (BBR) reduziu os níveis de resistência à insulina e testosterona em ratos com Síndrome do Ovário Policístico (SOP). Além disso, a taxa de apoptose celular aumentou significativamente em ratos com SOP ($P < 0,05$) e diminuiu após o tratamento com BBR ($P < 0,05$). Os resultados de RT-qPCR e western blotting mostraram que os níveis de expressão de <i>TLR4</i> , <i>LYN</i> , <i>PI3K</i> , <i>Akt</i> , <i>NF-κB</i> , <i>TNF-α</i> , <i>IL-1</i> , <i>IL-6</i> e <i>caspase-3</i> aumentaram significativamente em ratos com SOP, enquanto A BBR suprimiu seus níveis de expressão.	Em conclusão, a BBR pode aliviar a patologia da SOP e os valores de IR inibindo a apoptose celular e regulando os níveis de expressão de <i>TLR4</i> , <i>LYN</i> , <i>PI3K</i> , <i>Akt</i> , <i>NF-κB</i> , <i>TNF-α</i> , <i>IL-1</i> , <i>IL-6</i> e <i>caspase-3</i>
A6	X	-	-	X	Os marcadores de estresse oxidativo GSH total (T-GSH) diminuíram no Líquido Folicular (FF) de mulheres com Reserva Ovariana Diminuída (DOR) em	Em conclusão, o FF em pacientes com DOR foi acompanhado por aumento do estresse oxidativo e dos níveis inflamatórios. O

					comparação com o grupo reserva ovariana normal (NOR). Mulheres com DOR em comparação aos controles apresentaram níveis mais elevados de TNF- α e níveis mais baixos de IL-18. A análise de correlação revelou que o GSSG foi negativamente correlacionado com a taxa de fertilização normal no grupo NOR e o GSH reduzido foi negativamente correlacionado com a taxa de fertilização normal no grupo DOR.	desenvolvimento folicular de mulheres com DOR pode ser influenciado por níveis incomuns de IL-18 e TNF- α na FF. E o marcador de estresse oxidativo GSSG no grupo NOR foi um preditor negativo para a qualidade do embrião.
A7	-	X	-	X	A diminuição no número de folículos ao longo da vida reprodutiva foi associada a um aumento na porcentagem intra-ovariana de células T CD4 +, células B e macrófagos. A concentração sérica e os níveis de mRNA intra-ovariano de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 α/β , TNF- α , IL-6 e genes do inflamassoma ASC e NLRP3, aumentaram significativamente com a idade. Os níveis de fibrose, determinados pela coloração picrosirius red para colágeno I e III, permaneceram inalterados até os 18 meses de idade.	Em conclusão, a inflamação pode ser um dos mecanismos responsáveis pela regulação do número de folículos relacionada à idade, mas o papel da fibrose não é claro. Mais estudos são agora necessários para determinar se existe uma relação causal entre inflamação e depleção folicular à medida que as mulheres envelhecem.
A8	-	X	-	X	O bisfenol A (BPA) promove um aumento das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-1 β), os marcadores confiáveis para	Em conclusão, a resposta inflamatória mediada por estresse oxidativo/nitrosativo elevada e a expressão alterada

					resposta inflamatória. Congruente com um número aumentado de folículos atrésicos, o ovário do peixe-zebra exposto ao BPA revela uma relação Bax/Bcl2 elevada, ativação de caspase-8, -3 e quebra de DNA sugerindo aumento da morte celular.	de ER podem influenciar a saúde ovariana e a aptidão reprodutiva em organismos expostos ao ambiente de BPA
A9	X	-	X	-	O grupo controle com SOP apresentou aumento no nível de expressão de TNF- α e diminuição na contagem de folículos em comparação ao grupo controle normal. O nível TNF- α e a contagem de folículos atrésicos no grupo de tratamento com <i>Moringa oleifera</i> 500 mg/kg de PC foram significativamente mais baixos do que no grupo de controle com SOP.	Em conclusão, as folhas de <i>Moringa oleifera</i> têm potencial na redução dos níveis de TNF- α e contagem de folículos atrésicos em pacientes com SOP.
A10	-	X	X	-	A administração de XinJiaCongRongTuSiZiWan (XJCRTSZW), composto de medicina tradicional chinesa, teve um impacto positivo nos sintomas patológicos tratados com triptólido (TP), uma substância que afeta o funcionamento ovariano. Foram observadas melhorias em diversos aspectos, como a quantidade e qualidade dos folículos ovarianos, na presença de células inflamatórias, na necrose e em outras alterações estruturais no ovário. Além disso, o tratamento	Em conclusão, XJCRTSZW pode aliviar a toxicidade reprodutiva induzida por TP através de apoptose, inflamação e estresse oxidativo tanto <i>in vivo</i> quanto <i>in vitro</i> . Além disso, o XJCRTSZW melhora a toxicidade reprodutiva induzida por TP através da autofagia mediada pelo eixo de sinalização AMPK / SIRT e Akt, tanto <i>in vivo</i> como <i>in vitro</i>

					com XJCRTSZW mostrou benefícios na regulação de diferentes marcadores biológicos, como à inflamação (IL-1 β , IL-6, TNF- α), à apoptose (caspase-3), à autofagia (beclin-1, LC3-II/LC3-I), e ao nível de hormônios sexuais (E2, AMH, LNH-B). Esses efeitos foram observados tanto em testes <i>in vivo</i> quanto <i>in vitro</i> , indicando um potencial terapêutico abrangente do XJCRTSZW no tratamento de desordens ovarianas induzidas por TP.	
A11	X	-	-	X	Como inibidor não esteróide da aromatase, o letrozol inibe a conversão da testosterona em estrogênio, e subsequentemente, causa Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Em nosso estudo, ratos com SOP tratados com EC e DCI (D-qui-ro-inositol) apresentaram baixos níveis séricos de LH e T e baixos níveis séricos de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6. Esses tratamentos também pareciam regular a produção de fatores que afetam a formação de folículos e a inflamação nos ovários.	Em conclusão, a administração de extrato de EC e/ou DCI influenciou a produção de aromatase e reduziu a estimulação de LH e T, e o cotratamento com EC e DCI, consequentemente restaurou a disfunção ovariana ou respostas anti-inflamatórias em ratas com sintomas semelhantes aos da SOP.
A12	-	X	-	X	Em comparação com vacas búfalas cíclicas normais, vacas búfalas com inatividade ovariana apresentaram maior concentração de AOOP (produtos de proteína	Em conclusão, o estado antioxidante/oxidante e as citocinas informativas podem estar implicados fundamentalmente no

					oxidada avançada), TNF- α , IL-1 β , IL-6, proteína C reativa, ceruplasmina e NEFA (ácido graxo não esterificado), mas apresentaram menor concentração de TAC (capacidade antioxidante total sérica) e leptina.	desenvolvimento da inatividade ovariana.
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Autora (2024)

Legenda: Mieloperoxidase (MPO), Fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), Interleucina 1 beta (IL-1 β), fator nuclear kappa B (NF- κ B), isquemia e a lesão de reperfusão (I/R), Líquido Folicular (FF), Síndrome do ovário policístico (SOP), Receptor de Fator de necrose tumoral (TNFR), Berberina (BBR), Reserva Ovariana Diminuída (DOR), estresse oxidativo GSH total (T-GSH), interleucina- 6 (IL-6), Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 18 (IL-18), reserva ovariana normal (NOR), bisfenol A (BPA), estrogênio (ER), XinJiaCongRongTuSiZiWan (XJCRTSZW), triptólido (TP), DCI (D-qui-ro-inositol), produtos de proteína oxidada avançada (AOOP)

DISCUSSÃO

Ao analisar este estudo, observa-se que tanto as condições fisiológicas quanto as patológicas desencadeiam a elevação dos níveis de TNF- α no organismo, contribuindo para alterações nos folículos ovarianos durante a foliculogênese. Além disso, a análise dos artigos revelou que o tratamento das condições patológicas contribui significativamente para a redução dos níveis dessa citocina.

Com relação aos resultados dessa revisão, a prevalência dos artigos publicados no ano de 2022 mostra a importância e o quanto a temática abordada é atual. Como retrata Nassi-Calò, no blog Scielo em perspectiva, em 2022, houve um aumento significativo no número de artigos indexados, com aproximadamente 896.000 artigos publicados a mais em comparação com 2016, representando um crescimento anual de cerca de 5,6%. Esse crescimento foi impulsionado principalmente por grandes editoras, como Elsevier, Multidisciplinary Publishing Institute (MDPI), Wiley-Blackwell (Wiley), Springer e Frontiers Media.

Com relação à base de dados mais predominante nos artigos, a Embase consiste em uma base de dados de pesquisa e literatura biomédica internacional, conhecida por sua versatilidade, multipropósito e constante atualização. A partir da utilização dessa base de dados é possível elaborar revisões sistemáticas abrangentes e tomar decisões bem informadas para a medicina baseada em evidências. Além disso, a plataforma permite acompanhar estudos de

farmacovigilância e toxicologia, bem como o desenvolvimento de dispositivos médicos, entre outros tópicos. Todos os artigos são indexados em profundidade por meio do Emtree®, o tesauro de Ciências da Vida da Elsevier (SIB/UFG, 2022)⁴. Como os artigos selecionados tinham predominância nas áreas de reprodução e farmacológicas, justifica-se o predomínio dessa plataforma.

Quanto ao predomínio do idioma inglês, esse dado pode ser consequência da necessidade e do incentivo à divulgação do conhecimento científico relacionado ao assunto abordado neste trabalho, sendo o inglês mais amplamente utilizável para essa finalidade. De fato, por ser uma linguagem universal no âmbito científico, pressupõe-se que seu uso proporciona maior visibilidade e impacto às descobertas no contexto mundial (Cintra; Silva; Furnival, 2020). Essa suposição pode explicar o fato de todos os artigos incluídos nesta revisão terem sido publicados em periódicos internacionais.

Com relação ao nível de evidência predominante nos estudos selecionados, o nível de evidência 7 apresentou o maior percentual. Embora esses estudos científicos básicos investiguem as relações de causa e efeito entre variáveis dependentes e independentes, incluindo experimentos com animais, estudos genéticos e pesquisas celulares, também se concentrem no desenvolvimento e aprimoramento de técnicas bioquímicas, eles ainda são classificados como baixo nível de evidência, situando-se na base da pirâmide (Morais; Arantes; Melo; Muccioli, 2019). No entanto, mesmo com essa classificação, é importante destacar que esses estudos fornecem subsídios essenciais para o avanço e melhoria das condições clínicas, possibilitando uma melhor qualidade de vida para os organismos afetados por causas específicas.

Quando analisados os resultados dos artigos utilizados nesta revisão, a SOP se destaca como fator predominante quando relacionado à alteração folicular. Ela consiste em uma doença complexa com sinais e sintomas clínicos heterogêneos, caracterizada por anovulação crônica e hiperandrogenismo (Spritzer *et al.*, 2019). Entre as manifestações e consequências clínicas da SOP estão ciclos menstruais irregulares, disfunção ovariana, hiperandrogenismo, anovulação, oligovulação, hirsutismo, acne, presença de múltiplos cistos nos ovários, hiperinsulinemia, alopecia, diminuição do potencial de implantação embrionário, ganho ponderal significativo e

⁴ SIBI/UFG. Treinamentos em base de dados: ScienceDirect, Compendex, Scopus e Embase. Goiás, [2022]. Disponível em: <https://bc.ufg.br/n/89510-treinamentos-em-base-de-dados-sciencedirect-compindex-scopus-e-embase>. Acesso em: 01 jul. 2024.

maior prevalência de síndrome metabólica em comparação às mulheres que não têm a síndrome (Alves; Donne; Romano; Romano, 2022).

Ao realizar a relação dessa patologia com a foliculogênese ovariana, em mulheres com essa condição ocorre uma maturação incompleta dos folículos ovarianos devido a uma produção excessiva de LH e uma baixa produção de FSH, as quais são substâncias primordiais para o crescimento folicular (Gnanadass; Prabhu; Gopalakrishnan, 2021).

Outro fator que interfere na produtividade de folículos ovarianos nas portadoras de SOP é o hiperandrogenismo. A produção de andrógenos ovarianos regulada por LH é a principal fonte de hipersecreção de andrógenos em mulheres com SOP, embora o excesso de andrógenos adrenais regulado pelo Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também ocorra. Os níveis elevados de andrógenos, principalmente testosterona e androstenediona, causam atresia prematura dos folículos, resultando na formação de vários cistos e na anovulação (Stener-Victorin *et al.*, 2020).

Os andrógenos promovem a deposição de gordura abdominal, por isso mulheres com síndrome dos ovários policísticos tendem a ganhar peso. Esses hormônios também afetam a secreção de adipocinas, exacerbando a resistência à insulina. Além de interferirem no perfil lipídico, os andrógenos afetam as células endoteliais, induzindo inflamação e estresse oxidativo (Krentowska *et al.*, 2021).

A elevação dos marcadores inflamatórios na SOP, patologia inflamatória crônica sistêmica de baixo grau, é evidenciada pelo aumento dos níveis de proteína C-reativa (PCR), aumento do número de leucócitos e maior concentração de citocinas pró-inflamatórias (Luan *et al.*, 2022). Como as proteínas inflamatórias estão intimamente relacionadas ao funcionamento adequado dos ovários, quaisquer alterações quantitativas nessas proteínas podem levar à disfunção ovariana, causando uma alteração folicular (Gnanadass; Prabhu; Gopalakrishnan, 2021). Dentre essas citocinas, o TNF- α é bastante visualizado na SOP e seu aumento dentro do organismo pode trazer efeitos negativos na foliculogênese ovariana (Gao; Gu; Yin, 2016).

Um estudo feito por Ma *et al.* (2010) ao observar a exposição de TNF- α (200 ng/mL) em oócitos suínos foi possível verificar uma diminuição na maturação oocitária e anormalidades no alinhamento cromossômico. Corroborando com esses achados, Yamamoto *et al.* (2015) destacaram que o TNF- α regula a ovulação ao reduzir o número de folículos liberados, promovendo a morte das células da granulosa por apoptose e autofagia. Além disso, um estudo feito por Lima (2018) aponta que o TNF- α inibe a secreção de estradiol e progesterona em células da granulosa

de ratos, suínos, bovinos e humanos, evidenciando a controvérsia sobre seus efeitos benéficos na foliculogênese. Silva *et al.* (2017) mostraram em seus estudos que a intensidade da expressão de TNF- α e de seus receptores em folículos ovarianos bovinos mostrou-se capaz de aumentar o número de células apoptóticas no tecido ovariano e reduzir a sobrevivência folicular.

Um levantamento bibliográfico realizado por Gnanadass, Prabhu e Gopalakrishnan (2021) mostrou que o TNF- α é detectado no fluido folicular (FF) de bovinos e humanos durante a ovulação, bem como nas células da teca (TC), oócitos e células da granulosa (GC). Além disso, ele também pode estar envolvido na atresia folicular, pois bloqueia a produção de andrógenos induzida por LH, aumenta a síntese de progesterona nas células da teca e inibe o processo de aromatase induzido por FSH nas células da granulosa. Esses achados corroboram com o objetivo principal dessa pesquisa que consiste em avaliar a influência do TNF- α na foliculogênese ovariana, no qual sua elevação no organismo pode trazer alterações na quantidade e qualidade dos folículos ovarianos.

Como a SOP é uma condição que vem sendo um dos maiores motivos da infertilidade na atualidade, a utilização de medicamentos para minimizar seus efeitos é primordial. Porém, o uso dessas terapias está, muitas vezes, associado a efeitos colaterais adversos (Pecoraro; Sousa, 2023). Diante disso, um estudo recente realizado por Alves, Donne, Romano e Romano (2022) mostrou que a utilização de plantas medicinais possui um efeito protetor e restaurador nos ovários, melhorando os níveis de TNF- α quando utilizado para o tratamento da SOP, resultando em um aumento na produção dos folículos. Além deles, Marconato *et al.* (2019) em suas pesquisas evidenciaram que as plantas medicinais são reconhecidas como fontes ricas de metabólitos secundários que desempenham papéis significativos durante a foliculogênese e esteroidogênese ovariana em diversas espécies animais.

Os autores ainda relatam que alguns desses metabólitos secundários atuam como antioxidantes, eliminando espécies reativas de oxigênio (ROS), podendo regular a produção hormonal dos ovários. Essas propriedades medicinais são essenciais no tratamento de distúrbios de infertilidade feminina, sendo que certas plantas contêm substâncias biologicamente ativas utilizadas historicamente para tratar disfunções reprodutivas. No entanto, até recentemente, havia pouco conhecimento sobre o papel das plantas e seus metabólitos secundários na foliculogênese e esteroidogênese *in vitro*.

Além da inflamação propriamente dita, o estresse oxidativo, presente em várias condições clínicas assim como na SOP, também é um fator desencadeante para alterações foliculares devido a elevação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α . Nos estudos de Costa (2020), ao avaliar o efeito da *Aloe vera* no cultivo *in vitro* e na criopreservação de folículos pré-antrais inclusos no tecido ovariano de bovinos, ele observou que a adição de *Aloe vera* ao meio de cultivo demonstrou eficácia na manutenção da morfologia folicular ao longo do período experimental, além de reduzir significativamente a ocorrência de apoptose nas células da granulosa, criando um ambiente mais favorável para o desenvolvimento folicular. Além disso, o extrato apresentou uma possível ação antioxidante, atenuando o impacto do estresse oxidativo, um dos principais fatores que comprometem a sobrevivência folicular durante o cultivo. Ademais, a planta exerce uma ação anti-inflamatória, contribuindo para um microambiente mais estável para a sobrevivência folicular.

Embora o termo plantas medicinais não tenham sido utilizadas como descritores nessa revisão, ao observar a literatura, abre-se uma prerrogativa de que elas possuem propriedades que podem melhorar a condição reprodutiva e evitar repercussões negativas na foliculogênese ovariana e nas funções reprodutivas, podendo servir de subsídio para novos estudos e práticas clínicas diante dessa temática. Portanto, com os avanços tecnológicos, novas pesquisas são necessárias para aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação das plantas e/ou metabólitos secundários na modulação dos níveis de TNF- α no organismo, e como elas podem contribuir com a preservação e manutenção dos folículos ovarianos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TNF- α é uma citocina altamente inflamatória, desempenhando várias funções em diferentes tipos celulares e estando associada a diversas condições fisiológicas e patológicas. No contexto ovariano, o TNF- α regula a foliculogênese, a ovulação e a função do corpo lúteo. Foi ainda observado que o TNF- α modula a esteroidogênese, participa na regressão luteal e na apoptose ovariana.

Com base na análise realizada, conclui-se que o TNF- α desempenha um papel significativo na regulação da foliculogênese ovariana, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas. Ele está envolvido em processos como a maturação folicular, a apoptose das células da granulosa e o equilíbrio entre proliferação e atresia folicular. No entanto, níveis elevados de

TNF- α , frequentemente associados a estados inflamatórios crônicos, podem prejudicar a homeostase ovariana, levando a disfunções na maturação folicular e na ovulação, com impacto direto na fertilidade.

Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos específicos pelos quais o TNF- α influencia a foliculogênese em diferentes contextos clínicos, bem como para explorar estratégias terapêuticas que possam modular sua atividade, promovendo a saúde reprodutiva e o manejo de condições relacionadas a desequilíbrios hormonais e inflamatórios.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. L. S.; DONNE, R. D. D; ROMANO, R. M.; ROMANO, M. A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), pathophysiology and treatment, a review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. 1-12, 2022.

CINTRA, P. R.; SILVA, M. D.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso. **Revista Scielo Brasil**, v. 26, n. 1, p. 17-41, 2020.

COSTA, F. C. **Efeito da Aloe Vera no Cultivo *in vitro* e na criopreservação de folículos Pré-Antrais Inclusos no tecido ovariano de bovinos**. 2020. 120f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2020.

GAO, L.; GU, Y.; YIN, X. High serum tumor necrosis factoralpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. **PLOS ONE**, v. 11, p. 1–18, 2016.

GNANADASS, A. S.; PRABHU, D. Y.; GOPALAKRISHNAN, V. A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. **Arch Gynecol Obstet**. v. 303, n. 3, p. 631-643, 2021.

HUSSEIN, M. R. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. **Hum Reprod Update**. v.11, n. 2, p.162-77, 2005.

JANG D. I. *et al*. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. **Int J Mol Sci**. v. 22, n. 5, p. 2719, 2021.

JOHNSON, N.; PHILLIPS, M. Rayyan for systematic reviews. **Journal of Electronic Resources Librarianship**, v. 30, n. 1, p. 46-48, 2018.

KRENTOWSKA, A. *et al*. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Endocrine**, v. 72, n. 2, p. 400–410, 2021.

- LIMA, F. E. O. **Influência Da Interleucina 1 Beta (IL-1 B) E Do Fator De Necrose Tumoral Alfa (TNF-A) sobre o crescimento e maturação in vitro de oócitos bovinos provenientes de folículos antrais pequenos.** 2018. 92f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2018.
- LIMA NETO, M. F. **Extrato de *Actaea racemosa* (L.) como agente protetor do tecido ovariano de camundongos fêmeas induzidas à quimioterapia com doxorrubicina.** 2023. 94 f. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2023.
- LUAN, Y.Y. *et al.* Yin Immune regulation in polycystic ovary syndrome. **Clin. Chim. Acta**, v. 531, p. 265-272, 2022.
- MA, C. H. *et al.* Effects of tumor necrosis factor-alpha on porcine oocyte meiosis progression, spindle organization, and chromosome alignment. **Fertil Steril**, v. 93, p. 920-926, 2010.
- MARCONATO, A. M. *et al.* Relação dos Fitoterápicos e Compostos Bioativos na Fertilidade e Infertilidade Humana Id on Line **Rev. Mult. Psic.** v.13, n. 44, p. 132-139, 2019.
- MORAIS, F.B.; ARANTES, T. E. F.; MELO, G.B.; MUCCIOLI C. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know? **Rev Bras Oftalmol.** v. 78, n. 6, p. 413-7, 2019.
- MOROHAKU, K. A way for in vitro/ex vivo egg production in mammals. **Journal of Reproduction and Development**, v.65, n.4, p.281–287, 2019.
- NASSI-CALÒ, L. A comunidade científica está publicando (muito) mais e isso é um problema [online]. SciELO em Perspectiva, [2023]. Disponível em: <https://blog.scielo.org/blog/2023/11/29/a-comunidade-cientifica-esta-publicando-muito-mais-e-isso-e-um-problema/> Acesso em 01 jul. 2024.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.
- PASSOS, J.R.S. *et al.* Protein and messenger RNA expression of interleukin 1 system members in bovine ovarian follicles and effects of interleukin 1 β on primordial follicle activation and survival in vitro. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 54, p. 48–59, 2016.
- PAULINO, L. R. F. M. **Efeito do fator de necrose tumoral alfa (tnf- α) e da Interleucina-1 beta (il-1 β) sobre o desenvolvimento de folículos secundários bovinos cultivados in vitro.** 2017. 83f. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2017.
- PECORARO, L. M.; SOUSA, M. N. A. Abordagens terapêuticas na síndrome do ovário policístico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 2 p. 1-15, 2023.

PLUYE, P.; HONG, Q. N. Combining the power of stories and the power of numbers: mixed methods research and mixed studies reviews. **Ann Rev of Pub Heal.**, v. 35, n. 1, p. 29-45, 2014.

SPEARS, N. *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. **Hum Reprod Update**, v. 25, n. 6, p. 673-693, 2019.

SILVA, J. R.V.; VAN DEN HURK R.; FIGUEIREDO, J. R. Ovarian follicle development in vitro and oocyte competence: advances and challenges for farm animals. **Domestic Animal Endocrinology**. v. 55, p. 23-135. 2016.

SILVA, A. W. B. *et al.* Expression of TNF α system members in bovine ovarian follicles and the effects of TNF α or dexamethasone on preantral follicle survival, development and ultrastructure in vitro. **Anim. Reprod. Sci.** v. 182, p. 56-68, 2017.

SONAGLIO, R. G. *et al.* Promoção da saúde: revisão integrativa sobre conceitos e experiências no Brasil. **Journal of Nursing and Health**, v. 9, n. 3, 2019.

SPRITZER, P. M. *et al.* Prevalence and characteristics of polycystic ovary syndrome in Brazilian women: Protocol for a nation-wide case-control study. **BMJ Open**, v. 9, n. 10, p. 1–8, 2019.

STENER-VICTORIN, E. *et al.* Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 41, n.4, p. 538–576, 2020.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 14, n. 3, p. 107-115, 2015.

ZANGIROLAMO, A. F. *et al.* Abordagens genéticas e de bioengenharia para o estudo da foliculogênese. **Rev Bras Reprod Anim**, v.45, n.4, p.376-388, 2021.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do levantamento bibliográfico realizado, foi possível compreender que as proteínas inflamatórias, IL-1 β e TNF- α , desempenham um papel crucial na regulação da foliculogênese ovariana, exercendo influências significativas sobre o número, a morfologia, o desenvolvimento e a maturação dos folículos ovarianos. Evidências apontam que o aumento desregulado dessas citocinas pode promover atresia folicular prematura, alterações estruturais nos folículos e comprometimento da reserva ovariana, prejudicando a fertilidade.

Em níveis fisiológicos, a IL-1 β e o TNF- α participam da regulação homeostática da foliculogênese, promovendo eventos como a ruptura folicular e a luteinização. No entanto, em estados de inflamação exacerbada, esses fatores podem induzir disfunções ovulatórias e atresia folicular, impactando nos níveis de fertilidade. Além disso, os mecanismos pelas quais essas proteínas afetam o microambiente folicular, envolvem processos inflamatórios e de sinalização molecular, destacando sua relevância no equilíbrio entre a saúde e a patologia ovariana. Esses achados reforçam a importância de investigações aprofundadas sobre intervenções terapêuticas que podem modular os efeitos das proteínas inflamatórias na foliculogênese, contribuindo para a preservação da fertilidade e o manejo de condições relacionadas à saúde reprodutiva feminina.

Por esta razão, a literatura revisada aponta que produtos naturais, especialmente aqueles provenientes de plantas medicinais, apresentam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem mitigar os danos causados por essas citocinas. Compostos como flavonóides, polifenóis e outras substâncias bioativas apresentam potencial para reduzir o estresse oxidativo, proteger a integridade folicular e melhorar o ambiente ovariano. Conclui-se que o uso de produtos naturais surge como uma alternativa promissora e acessível para minimizar os efeitos adversos de IL-1 β e TNF- α na foliculogênese. Contudo, é necessário realizar mais estudos, tanto experimentais quanto clínicos, para validar a eficácia, determinar doses seguras e estabelecer protocolos terapêuticos que viabilizem uma prática clínica segura.

REFERÊNCIAS

- ABDO, M.; HISHEH, S.; DHARMARAJAN, A. Role of tumor necrosis factor-alpha and the modulating effect of the caspases in rat corpus luteum apoptosis. **Biol Reprod**, v. 68, p. 1241–1248, 2003.
- ALMEIDA, J. Z. *et al.* 5-Fluorouracil disrupts ovarian preantral follicles in young C57BL6J mice. **Cancer Chemother Pharmacol**. v. 87, n. 4, p. 567-578, 2021.
- ALVES, M. L. S.; DONNE, R. D. D; ROMANO, R. M.; ROMANO, M. A. Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. 1-12, 2022.
- ARDALAN, T. *et al.* Kinetic study of free radicals scavenging by saffron petal extracts **J. Chem. Health Risks**, v. 2, n. 4, p. 29-36, 2012.
- AZAM, H, et al. Ovarian protection in cyclophosphamide-treated mice by fennel, **Toxicology Reports**, v. 4, p. 160-164, 2017.
- BAKHSHALIZADEH, S. *et al.* Vitamin D3 regulates steroidogenesis in granulosa cells through AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. **Cell Biochem. Funct.**, v. 36, n. 4, pp. 183-193, 2018.
- BARBALHO, E. C. *et al.* Aquisição da dependência de gonadotrofinas pelos folículos antrais iniciais e os desafios para promover o seu crescimento in vitro. **Ciência Animal Brasileira | Brazilian Animal Science**, v.25, p. 75908, 2024.
- BARNETT, K. R. *et al.* Ovarian follicle development and transgenic mouse models. **Human Reproduction Update**, v. 12, n. 5 p. 537-555, 2006.
- BAUMGARTEM, S. C.; STOCCO, C. Granulosa Cells. **Encyclopedia of Reproduction**. v. 2: p. 8-13, 2018.
- BENT, R.; MOLL, L.; GRABBE, S.; BROS, M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? **Int J Mol Sci**. v.19, n. 8, p. 2155, 2018.
- BERTOLDO, M. J. *et al.* In-vitro regulation of primordial follicle activation: challenges for fertility preservation strategies. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 36, p. 491-499, 2018.
- BERTHELOOT, D.; LATZ, E.; FRANKLIN, B. S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. **Cell Mol Immunol**, v.18, p. 1106–1121 2021.
- BORNSTEIN, S. R.; RUTKOWSKI, H.; VREZAS, I. Cytokines and steroidogenesis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 215, n. 1-2, p. 135–41, 2004.

BRAGA, A. V. **Atividades do ácido 4-((Nitrooxi) Metil)-3-Nitrobenzoico em modelos de dor e inflamação**. 2023. 112 F. Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023.

BRÄNNSTRÖM, M.; MAYRHOFER, G.; ROBERTSON, S. A. Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. **Biol Reprod**; v. 48, n. 2, p. 277-286, 1993.

BRILEY S. M. *et al.* Reproductive age-associated fibrosis in the stroma of the mammalian ovary. **Reproduction**. v. 152, n. 3, p. 245-260, 2016.

BRISTOL-GOULD, S., WOODRUFF, T. K. Folliculogenesis in the domestic cat (*Felis catus*). **Theriogenology**, v. 66, n. 1, p. 5-13, 2006.

CARNEIRO, N. S. *et al.* Essential oil of flowers from *Eugenia klotzschiana* (Myrtaceae): chemical composition and in vitro trypanocidal and cytotoxic activities. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 3, p.1381-1392, 2017.

CARRERA-LANESTOSA, A.; MOGUEL-ORDÓÑEZ, Y.; SEGURA-CAMPOS, M. *Stevia rebaudiana* Bertoni: a natural alternative for treating diseases associated with metabolic syndrome. **J. Med. Food** v. 20, p. 933–943, 2017.

CINTRA, P. R.; SILVA, M. D.; FURNIVAL, A. C. Uso do inglês como estratégia de internacionalização da produção científica em Ciências Sociais Aplicadas: estudo de caso. **Revista Scielo Brasil**, v. 26, n. 1, p. 17-41, 2020.

CHEN, L. *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**. v. 9, p. 7204–7218, 2017.

CORDERO, M. D.; ALCOCER-GOMEZ, E.; RYFFEL, B. Gain of function mutation and inflammasome driven diseases in human and mouse models. **J. Autoimmun**, v. 91, p. 13–22, 2018.

COSTA, F. C. **Efeito da Aloe Vera no Cultivo *in vitro* e na criopreservação de folículos Pré-Antrais Inclusos no tecido ovariano de bovinos**. 2020. 120f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2020.

DARABI, P. *et al.* Therapeutic potentials of the natural plant flavonoid apigenin in polycystic ovary syndrome in rat model: via modulation of pro-inflammatory cytokines and antioxidant activity. **Gynecol. Endocrinol.**, v. 36, n. 7, p. 582-587, 2019.

D'ARCY, M. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. **Cell Biol. Int.** v. 28, n. 6, p. 582–592, 2019.

DEMIR, I. *et al.* Fractalkine: an inflammatory chemokine elevated in subjects with polycystic ovary syndrome. **Endocrine**, v. 65, n. 1, p. 175-183, 2019.

DONATO, H. *et al.* Etapas na condução de uma revisão sistemática, **Acta Med Port** v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. Integrative review versus systematic review. **REME rev. min. enferm.**, Belo Horizonte, v. 18, n. 1, 2014.

FATTAHI, A. *et al.* Expression of interleukin-1beta and its receptor in human granulosa cells and their association with steroidogenesis **Tissue Cell**, v. 85, 2023.

FEEHAN, K. T.; GILROY, D. W. Is Resolution the End of Inflammation? **Trends Molecular Medicine**, v. 25, n. 3, p.198-214, 2019.

FERNANDES, J. V. *et al.* The role of the mediators of inflammation in cancer development. **Pathology & Oncology Research**, v. 21, n. 3, p. 527-534, 2015.

FIGUEIREDO, J. R.; RODRIGUES, A. P. R.; AMORIM, C. A.; SILVA, J. R. V. **Manipulação de Oócitos Inclusos em Folículos Ovarianos Pré-antrais**. In: Gonçalves, P. B. D.; Figueiredo, J. R.; Freitas, V. J. F. Biotécnicas Aplicadas à Reprodução Animal. Roca, 2ª edição, p. 303–327, 2008.

FIGUEIREDO, J. R.; RODRIGUES, A. P. R.; CHRISTIANI, A. A. **Manipulação de oócitos inclusos em folículos ovarianos pré-antrais**. In: GONÇALVES, P.B.D.; FIGUEIREDO, J.R.; FREITAS, V.J.F. Biotécnicas aplicadas à reprodução animal. 2ª ed. São Paulo, SP: Roca, 2008. p. 303-327.

FINK, S. L.; COOKSON, B. T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun.* v. 73, n. 4, p. 1907-16, 2005.

FRASER, H. M.; DUNCAN, W. C. Regulation and manipulation of angiogenesis in the ovary and endometrium. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 2, p. 377–392, 2009.

FULLERTON, J. N.; GILROY, D. W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, p. 551-567, 2016.

GALLINO, L. *et al.* Vasoactive intestinal peptide deficiency promotes ovarian dysfunction associated to a proinflammatory microenvironment reminiscent of premature aging. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.** v. 1869, n. 2, p. 166585, 2023.

GALLUZZI, L. *et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. **Cell Death Differ.** v. 25, n. 3, p. 486–541, 2018.

GAO, L.; GU, Y.; YIN, X. High serum tumor necrosis factoralpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. **PLoS ONE**, v. 11, p. 1–18, 2016.

GHOWSI, M. *et al.* Evaluation of TNF- α and IL-6 mRNAs expressions in visceral and subcutaneous adipose tissues of polycystic ovarian rats and effects of resveratrol Iran. **J. Basic Med.**, v. 21, n. 2, p. 165-174, 2018.

GLISTER, C. *et al.* The global effect of follicle-stimulating hormone and tumour necrosis factor alpha on gene expression in cultured bovine ovarian granulosa cells. **BMC Genomics**, v. 15, p. 72, 2014.

GNANADASS, A. S.; PRABHU, D. Y.; GOPALAKRISHNAN, V. A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. **Arch Gynecol Obstet**. v. 303, n. 3, p. 631-643, 2021.

GOMES, H. A. N. **Efeito da Proteína Morfogênica Óssea 15 (BMP15) no Cultivo in situ de Tecido Ovariano de Catetos (Pecari tajacu LINNAEUS, 1958)**. 2019. 76f. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Mestre. Mossoró, 2019.

GOTTSCH, M. L.; KIRK, E. V.; MURDOCH, W. J. Tumour necrosis factor alpha up-regulates matrix metalloproteinase-2 activity in periovulatory ovine follicles: metamorphic and endocrine implications. **Reproduction Fertility**, v. 12, p. 75-80, 2000.

GUERREIRO, D. D. **Utilização do Processo Biotecnológico do Ovário Artificial para Avaliar a Toxicidade do Vitanolido D e da Quinoxalina sobre os Folículos Pré-Antrais Caprinos**. 2019. 162f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, 2019.

HASEGAWA, T. *et al.* A regulatory role of androgen in ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 172, p. 160-165, 2017.

HASKÓ, G. PACHER, P. Regulation of Macrophage Function by Adenosine. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 32, n. 4, p.865-869, 2012.

HORTAL, M. *et al.* IL-6/IL-10 and IL-1beta/IL-4 ratios associated with poor ovarian response in women undergoing in-vitro fertilization. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 280, p. 68-72, 2023.

HU, Q. *et al.* Crocetin attenuates DHT-induced polycystic ovary syndrome in mice via revising kisspeptin neurons Biomed. **Pharmacother.**, v. 107, pp. 1363-1369, 2018.

HUSSEIN, M. R. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. **Hum Reprod Update**. v.11, n. 2, p.162-77, 2005.

HUSSEIN AL-MUSAWY, S.H. *et al.* Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. **Med. J. Babylon**, v. 15, n. 2, p. 124-128, 2018.

IGNEY, F. H.; KRAMMER, P. H. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. **Nat Rev Cancer**. v. 2, n. 4, p. 277-88, 2002.

INGMAN, W. V.; JONES, R. L. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproductive biology. **Hum Reprod Update**, v. 14, n. 2, p.

179–192, 2008.

JANG D. I. *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. **Int J Mol Sci.** v. 22, n. 5, p. 2719, 2021.

JELODAR, G. *et al.* Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model Iran. **J Basic Med Sci**, v. 21, n. 6, p. 645-650, 2018.

JHA, U. *et al.* Fertility inducing effect of aerial parts of *Cocciniacordifolia* L. in female rats. **J Ethnopharmacol.** v. 127, p. 561–4, 2010.

JOHNSON, N.; PHILLIPS, M. Rayyan for systematic reviews. **Journal of Electronic Resources Librarianship**, v. 30, n. 1, p. 46-48, 2018.

JUNG-TAEK, K. *et al.* Effect of antioxidant flavonoids (quercetin and taxifolin) on in vitro maturation of porcine oocytes. **Asian Australas J. Anim Sci.** v. 29, n. 13, p. 352–8, 2016.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KAYGUSUZOGLU, E. *et al.* Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. **Biomed Pharmacother.** v. 102, p. 517-530, 2018.

KANY, S.; VOLLRATH, J.; RELJA, B. Cytokines in Inflammatory Disease, **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 1-31, 2019.

KHAN, A. *et al.* Cellular and molecular adaptation of bovine granulosa cells and oocytes under heat stress. **Animals**, v. 10, p. 110; 2020.

KOTAS, M. E.; MEDZHITOV, R. Homeostasis, inflammation and disease susceptibility. **Cell.** v. 160, n. 5, p. 816-827, 2015.

KRENTOWSKA, A. *et al.* Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular complications in young patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Endocrine**, v. 72, n. 2, p. 400–410, 2021.

LEE, E. B. *et al.* Regulação ER β das respostas de gonadotrofina durante a foliculogênese. **Int. J. Mol. Ciência.**, v. 22, n. 19, p. 10348, 2021.

LEITÃO, C. C. F. *et al.* Importância dos fatores de crescimento locais na regulação da foliculogênese ovariana em mamíferos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 215, 2009.

LIMA, G. L. *et al.* Morphological Characterization of the Ovarian Preantral Follicle Population of Collared Peccaries (*Tayassu tajacu* Linnaeus, 1758). **Anatomia Histologia e Embryologia**, v. 42, n. 4, p. 304–311, 2013.

LIMA, F. E. O. **Influência da interleucina 1 beta (IL-1B) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-A) sobre o crescimento e maturação in vitro de oócitos bovinos provenientes de folículos antrais pequenos.** 2018. 91f. Dissertação mestrado (Programa de Biotecnologia) – Universidade Federal do Ceará, Sobral, 2018.

LIMA NETO, M. F. **Extrato de *Actaea racemosa* (L.) como agente protetor do tecido ovariano de camundongos fêmeas induzidas à quimioterapia com doxorrubicina.** 2023. 94f. Dissertação Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia) Universidade Federal do Ceará, 2023.

LINS, T. L. B. G. *et al.* Rutin can replace the use of three other antioxidants in the culture medium, maintaining the viability of sheep isolated secondary follicles. **Theriogenology**, v. 89, p. 263-270, 2017.

LINS, T. L. B. G. **Influência da rutina sobre a ativação in vitro de folículos primordiais ovinos e contra toxicidade ovariana induzida pela cisplatina e doxorrubicina em camundongos.** 2021. 147f. Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Petrolina, 2021.

LIU, T.; ZHANG, L.; JOO, D.; SUN, S.C. NF-kappaB signaling in inflammation. **Signal Transduct Target.** v. 2, 2017.

LUAN, Y.Y. *et al.* Yin Immune regulation in polycystic ovary syndrome. **Clin. Chim. Acta**, v. 531, p. 265-272, 2022.

MA, C. H. *et al.* Effects of tumor necrosis factor-alpha on porcine oocyte meiosis progression, spindle organization, and chromosome alignment. **Fertil Steril**, v. 93, p. 920-926, 2010.

MANABE, N. *et al.* Role of cell death ligand and receptor system on regulation of follicular atresia in pig ovaries. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, n. 2, p. 268–72, 2008.

MARCONATO, A. M. *et al.* Relação dos Fitoterápicos e Compostos Bioativos na Fertilidade e Infertilidade Humana. **Id on Line Rev. Mult. Psic.** v.13, n. 44, p.132-139, 2019.

MBEMYA, G. T. *et al.* Justicia insularis Improves the in vitro Survival and Development of Ovine Preantral Follicles Enclosed in Ovarian Tissue. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** v. 5, p. 668-680, 2017.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, p. 428-435, 2008.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Cell**, v. 144, n.6, p. 771-776, 2010.

MENG, L. *et al.* Preantral follicular atresia occurs mainly through autophagy, while antral follicles degenerate mostly through apoptosis. **Biology of Reproduction**; v. 99, n. 4, p. 853-863, 2018.

- MIGLIACCIO, M. *et al.* Characterization of follicular atresia responsive to BPA in zebrafish by morphometric analysis of follicular stage progression. **Int J. Endocrinol.**, 2018.
- MIZUSHIMA, N.; LEVINE, B.; CUERVO, A. M.; KLIONSKY, D. J. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. **Nature**. v. 451, n. 7182, p. 1069-75, 2008.
- MOELLER, A. *et al.* Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 179, n. 7, p. 588-594, 2009.
- MOHAMMADI, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats. **Cell J.**, v.19, n. 3, pp. 425-433, 2017.
- MONTANARI, T.; FARRET, A. B. Efeito de Artemisia L. (Asteraceae) no ciclo reprodutivo feminino: uma revisão. **Revista Fitos**, v. 13, n. 2, p. 163-17, 2019.
- MORAIS, F.B.; ARANTES, T. E. F.; MELO, G.B.; MUCCIOLI C. Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know? **Rev Bras Oftalmol**. v. 78, n. 6, p. 413-7, 2019.
- MOROHAKU, K. A way for in vitro/ex vivo egg production in mammals. **Journal of Reproduction and Development**, v.65, n.4, p.281–287, 2019.
- MOROHAKU, K. A way for in vitro/ex vivo egg production in mammals. **Journal of Reproduction and Development**, 2019. v.65, n.4, p.281–287.
- MORRISON, L.J.; MARCINKIEWICZ, J. L. Tumor necrosis factor alpha enhances oocyte/follicle apoptosis in the neonatal rat ovary. **Biology of Reproduction**, v. 66, n. 2, p.450-457, 2002.
- MORSI, A. A. *et al.* Histomorphological Changes in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome and the Contribution of Stevia Leaf Extract in Modulating the Ovarian Fibrosis, VEGF, and TGF- β Immunoexpressions: Comparison with Metformin. **Acta Histochem Cytochem**. v. 55, n. 1, p. 9-23, 2022.
- MUNN, L. L. Cancer and inflammation. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 9, n. 2, p. e1370, 2017.
- NASSI-CALÒ, L. A comunidade científica está publicando (muito) mais e isso é um problema [online]. SciELO em Perspectiva, [2023]. Disponível em: <https://blog.scielo.org/blog/2023/11/29/a-comunidade-cientifica-esta-publicando-muito-mais-e-isso-e-um-problema/> Acesso em 01 jul. 2024.
- NILSSON, E.; ZHANG, B.; SKINNER, MK. Gene bionetworks that regulate ovarian primordial follicle assembly. **BMC Genomics**, v. 14, n. 496, p. 1-18, 2013.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, art. n71, 2021.

PAJOKH, M.; MESBAH, F.; BORDBAR, H.; TALAEI-KHOZANI, T. Different cell death types determination in juvenile mice ovarian follicles. **Iranian Journal of Veterinary Research**. v. 19, n. 4, p. 298-303, 2018.

PASSOS, J. R. S. *et al.* Protein and messenger RNA expression of interleukin 1 system members in bovine ovarian follicles and effects of interleukin 1 β on primordial follicle activation and survival in vitro. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 54, p. 48–59, 2016.

PAULINO, L. R. F. M. **Efeito do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-A) e da Interleucina-1 Beta (IL-1 β) sobre o desenvolvimento de folículos secundários bovinos cultivados in vitro.** 2017. 83f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, , Sobral, 2017

PAULINO, L. R. F. M. *et al.* Why Is It So Difficult To Have Competent Oocytes from In vitro Cultured Preantral Follicles? **Reproductive Sciences**. v. 29, n. 12, p. 3321-3334, 2022.

PARK, S.U.; WALSH, L.; BERKOWITZ, K.M. Mechanisms of ovarian aging. **Reproduction**. v. 162, n. 2, p. 19-33, 2021.

PAZ, M. P. **Transfecção De Folículos Secundários Ovinos para atenuação da Aquaporina 3 por Rnai e seu efeito sobre o desenvolvimento folicular in vitro.** VETTESSES | ID: vtt-203233 Dissertação (Mestrado). Univerdidade Estadual do Ceará. 2016.

PECORARO, L. M.; SOUSA, M. N. A. Abordagens terapêuticas na síndrome do ovário policístico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 2 p. 1-15, 2023.

PETERSON, C. M. *et al.* Interleukin-1 beta (IL-1 beta) modulates prostaglandin production and the natural IL-1 receptor antagonist inhibits ovulation in the optimally stimulated rat ovarian perfusion model. **Endocrinology**, v. 133, n. 5, p. 2301-2306, 1993.

PICTON, H. M. Activation of follicle development: The primordial follicle. **Theriogenology**, v. 55, n. 6, p. 1193–1210, 2001.

PICTON, H. M.; GOSDEN, R. G. In vitro growth of human primordial follicles from frozen-banked ovarian tissue. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 166, n. 1, p. 27–35, 2000.

PLAZAS, D.C.S. **Efeito dos extratos de Spirulina Maxima e Kefir no cultivo de folículos préantrais de suíno.** 2015. 60f. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

PLUYE, P.; HONG, Q. N. Combining the power of stories and the power of numbers: mixed methods research and mixed studies reviews. **Ann Rev of Pub Heal.**, v. 35, n. 1, p. 29-45, 2014.

- QIAO, J.; FENG, H. L. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. **Hum Reprod Update**, v. 17, p. 17–33, 2011.
- RADHIKA, N. S. *et al.* Neonatal exposure to estradiol-17 β modulates tumour necrosis factor alpha and cyclooxygenase-2 expression in brain and also in ovaries of adult female rats. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 25, n. 2, p. 149–156, 2016.
- RICHARDS, J. S.; PANGAS, S.A. The ovary: basic biology and clinical implications. **J Clin Invest**. v. 120, p. 963–72, 2010.
- RIMON-DAHARI, N.; HEINEMANN, L.Y.; ALYAGOR, L.; DEKEL, N. Ovarian folliculogenesis in: Molecular Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development, Results and Problems in Cell Differentiation. **Springer International Publishing Switzerland**. v. 58. 2016.
- RISSE A.; DONOVAN D.; HEINTZMAN J.; PAGE T. NSAID prescribing precautions. **Am. Fam. Physician**. v. 15, p. 1371–1378, 2009.
- ROCHA, C. D. *et al.* Positive effect of resveratrol against preantral follicles degeneration after ovarian tissue vitrification. **Theriogenology**, v.114, p. 244-251, 2018.
- SAADIA, S. *et al.* Recent advances in food biopeptides: Production, biological functionalities and therapeutic applications. **Biotechnology Advances**. v. 33, n. 1, p.80–116, 2015.
- SAKAGUCHI. K. *et al.* Relationship between in vitro growth of bovine oocytes and steroidogenesis of granulosa cells cultured in medium supplemented with bone morphogenetic protein-4 and follicle stimulating hormone. **Theriogenology**; v. 97, p. 113-123, 2017.
- SASSON, R. *et al.* Induction of apoptosis in granulosa cells by TNF alpha and its attenuation by glucocorticoids involve modulation of Bcl-2. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 294, n. 1, p. 51-59, 2002.
- SATHYAPALAN, T. *et al.* The effect of atorvastatin (and subsequent metformin) on adipose tissue acylation-stimulatory-protein concentration and inflammatory biomarkers in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. **Front. Endocrinol.**, v. 10, n. 394, p. 1-7, 2019.
- SCRIVO, R.; VASILE, M.; BARTOSIEWICZ, I.; VALESIN, G. Inflammation as “common soil” of the multifactorial diseases. **Autoimmunity Reviews**, v.10, p. 369–374, 2011.
- SHAO, Y. *et al.* Shaoyao-Gancao Decoction alleviated hyperandrogenism in a letrozole-induced rat model of polycystic ovary syndrome by inhibition of NF- κ B activation. **Biosci. Rep.**, v. 39, n. 1, p. 1-14, 2019.

SHLIAPINA, V.L.; YURTAEVA, S.V.; RUBTSOVA, M. P.; DONTSOVA, O. A. At the Crossroads: Mechanisms of Apoptosis and Autophagy in Cell Life and Death. **Acta Naturae**. v. 13, n. 2, p.106-115, 2021.

SILVA, J. R. *et al.* Morphological and ultrastructural changes occurring during degeneration of goat preantral follicles preserved in vitro. **Animal Reproduction Science**; v. 66, n. 3-4, p. 209-223, 2001.

SILVA, J. R. V.; VAN DEN HURK, R.; FIGUEIREDO, J. R. Ovarian follicle development in vitro and oocyte competence: advances and challenges for farm animals. **Domestic Animal Endocrinology**. v. 55, p. 23-135. 2016.

SILVA, A. W. B. *et al.* Expression of TNF α system members in bovine ovarian follicles and the effects of TNF α or dexamethasone on preantral follicle survival, development and ultrastructure in vitro. **Anim. Reprod. Sci.** v. 182, p. 56-68, 2017.

SILVA, A. W. B. **Localização de proteínas, quantificação de RNAm e papel das citocinas TNF- α e IL-1 β no desenvolvimento folicular in vivo e in vitro em bovinos**. 2016. 204f. Doutorado em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO, Universidade Federal do Ceará – UFC. 2016.

SILVA, J.R.V.; LIMA, F.E.O.; SOUZA, A.L.P. ; SILVA, A.W.B. Interleukin-1beta and TNF-alpha systems in ovarian follicles and their roles during follicular development, oocyte maturation and ovulation. **Zygote**, v. 28, n. 4, p. 270-277, 2020.

SILVA, M. N.; MARTINS, W. K. Modulação da autofagia como estratégia terapêutica contra o câncer. **Arq. Catarin. Med.** v. 49, n. 3, p. 125-143, 2020.

SPEARS, N. *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. **Hum Reprod Update**, v. 25, n. 6, p. 673-693, 2019.

SIROTKIN, A. V. Cytokines: signalling molecules controlling ovarian functions. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 43, n. 6, p. 857-861, 2011.

SOBRINHO, C. M. F. **Avaliação da técnica de vitrificação de ovários de camundongos da linhagem B6D2F1 pertencente ao Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos – ICTB/Fiocruz-RJ**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pósgraduação em Ciências em Animais de Laboratório, Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos–FIOCRUZ, 2018.

SAKUMOTO, R. *et al.* Tumor necrosis factor- α and its receptor in bovine corpus luteum throughout the estrous cycle. **Biology of Reproduction**, v. 62, n. 1, p. 192-199, 2000.

SONAGLIO, R. G. *et al.* Promoção da saúde: revisão integrativa sobre conceitos e experiências no Brasil. **Journal of Nursing and Health**, v. 9, n. 3, 2019.

SPANEL-BOROWSKI, K. Footmarks of innate immunity in the ovary and cytokeratinpositive cells as potential dendritic cells. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, 2011.

SPANEL-BOROWSKI, K. Follicle stages and follicular atresia. In *Atlas of the Mammalian Ovary Morphological Dynamics and Potential Role of Innate Immunity*. **Spanel-Borowski K**, Germany, pp. 9-22, 2012.

SPEARS, N. *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. **Hum Reprod Update**, v. 25, n. 6, p. 673-693, 2019.

SPRITZER, P. M. *et al.* Prevalence and characteristics of polycystic ovary syndrome in Brazilian women: Protocol for a nation-wide case-control study. **BMJ Open**, v. 9, n. 10, p. 1–8, 2019.

STENER-VICTORIN, E. *et al.* Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 41, n.4, p. 538–576, 2020.

SUDHAKARAN, G. *et al.* Bisphenol A-induced ovarian damage countered by luteolin: Experiments in in vitro CHO cells and in vivo PCOS phenotype zebrafish, **Tissue and Cell**, v. 91, 2024.

SUGIMOTO, M.A. *et al.* Resolution of inflammation: what Controls its Onset? **Frontiers in Immunology**, v. 7, p.1-18, 2016.

TABANDEH, M.R ; JOZAIE, S.; GHOTBEDIN, Z.; GORANI, S. Dimethyl itaconic acid improves viability and steroidogenesis and suppresses cytokine production in LPS-treated bovine ovarian granulosa cells by regulating TLR4/nfkbeta, NLRP3, JNK signaling pathways. **Res. Vet. Sci.**, v. 152, p. 89-98, 2022.

TARASCONI, B. V. **Influência dos androgênios na foliculogênese em pacientes com diminuição da reserva ovariana**. 2022. 103f. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2022.

TAKEHARA, Y.; DHARMARAJAN, A. M.; KAUFMAN, G.; WALLACH, E. E. Effect of interleukin-1 beta on ovulation in the in vitro perfused rabbit ovary. **Endocrinology** v. 134, p. 1788-1793, 1994.

TE VELDE, E. R.; PEARSON, P. L. The variability of female reproductive ageing. **Hum Reprod Update**. v. 8, n. 2, p. 141-54, 2002.

VAN DEN HURK, R.; ZHAO, J. Formation of mammalian oocytes and their growth, differentiation and maturation within ovarian follicles. **Theriogenology**, v. 63, n. 6, p. 1717-1751, 2005.

VITAL, V. S. *et al.* Serum levels of IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha in infertile patients with ovarian dysfunction. **Ginecologia Obstetricia de Mexico**, v. 73, n. 11, p. 604–10, 2005.

WANG, J.J. *et al.* Complete in vitro oogenesis: retrospects and prospects. **Cell Death Differ.** v. 24, p.1845-1852, 2017.

WANG, C.; ZHOU, B.; XIA, G. Mechanisms controlling germline cyst breakdown and primordial follicle formation. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 14, p.2547-2566, 2017.

WAJANT, H.; PFIZENMAIER, K.; SCHEURICH, P. Tumor necrosis factor signaling. **Cell Death Differ**, v. 10, p. 45-65, 2003.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 14, n. 3, p. 107-115, 2015.

YESHI K, TURPIN G, JAMTSO T, WANGCHUK P. Indigenous Uses, Phytochemical Analysis, and Anti-Inflammatory Properties of Australian Tropical Medicinal Plants. **Molecules**. v. 27, n. 12, p. 3849, 2022.

ZANGIROLAMO, A. F. *et al.* Abordagens genéticas e de bioengenharia para o estudo da foliculogênese. **Rev Bras Reprod Anim**, v.45, n.4, p.376-388, 2021.

ZUO, T.; ZHU, M.; XU, W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. **Oxid. Med. Cell. Longev.** 2016.

ZOU, X. *et al.* ‘Sweeter’ than its name: anti-inflammatory activities of *Stevia rebaudiana*. **All Life** v. 13, p. 286–309, 2020.

ZHU, H. *et al.* Effect of siwutang on diminished ovarian reserve in rats based on 16S rRNA sequencing of intestinal flora 2022. **Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae**, v. 28, n. 17, p. 25-32, 2022a.

ZHU, H. *et al.* Qiu Interleukins and ischemic stroke Front. **Immunol.**, v. 13, 2022b.

ZHU, P. *et al.* The clinical effectiveness and safety of traditional Chinese medicine Jinfeng pill in adjuvant treatment of infertility with polycystic ovary syndrome: a protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltim.)**, v. 101, n. 4, 2022.