

SENOTERAPIAS RELACIONADAS A DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL NA SENESCÊNCIA OVARIANA: UMA REVISÃO DE NARRATIVA

Yasmin Victória Souza Gonçalves¹
Ana Livia Oliveira de Araújo²
Rayanne do Nascimento Rodrigues³
Paulo Eduardo de Lima Lourenço⁴
Vivyanne Falcão Silva da Nóbrega⁵

RESUMO

Com as mudanças sociais no estilo de vida, muitas mulheres optam por engravidar após os 30 anos, idade associada à senescência ovariana com o declínio dos oócitos, e conseqüentemente da fecundidade. Estudos relacionam intimamente a disfunção oocitária à disfunção mitocondrial ovariana, logo meios para amenizar danos e melhorar a qualidade dos oócitos são necessários. Assim, este trabalho objetiva apresentar as principais senoterapias existentes na literatura que atuem na disfunção mitocondrial ovariana. Essa revisão narrativa utilizou o PUBMED e os descritores (mitochondria) AND (ovary aging), critério temporal de 5 anos e retornou 17 resultados. Os resultados mostram que existem diferentes tipos de senoterapias relacionadas às disfunções mitocondriais, as principais são: terapias antioxidantes e terapias de transferência mitocondrial heteróloga e homóloga. As antioxidantes são divididas em: uso de agentes antioxidantes diretos (coenzima Q10, resveratrol, vitamina C e E, e ácido fólico); substâncias que atuam na resposta celular contra o estresse oxidativo (hormônio do crescimento); substâncias que fazem ambas as coisas (melatonina); e NAD⁺ com precursores. As evidências apontam que o uso dessas substâncias diminui o estresse oxidativo nos ovários e aumentam a função mitocondrial, quantidade e qualidade dos oócitos, embora não se saiba descrever o exato mecanismo e conseqüências. Em relação à terapia de transferência mitocondrial heteróloga, usa-se um oócito saudável de um doador, para aproveitar a maquinaria celular no oócito senescente. Atualmente essa técnica é proibida, mas estuda-se a transferência mitocondrial homóloga, que consiste em usar a maquinaria de células saudáveis do próprio indivíduo no oócito senescente. Para concluir, entre os achados na pesquisa atualmente os métodos antioxidantes são mais utilizados para tentativas de prevenir e reverter a senescência ovariana, contudo os estudos que atingiram fase clínica e pós-clínica são escassos. Necessita-se de mais estudos na área dada a tendência da gravidez tardia se manter como padrão.

Palavras-chave: Envelhecimento ovariano, Oócitos, Mitocôndria, Senoterapia.

INTRODUÇÃO

Nos tempos atuais, com as mudanças no estilo de vida inerentes às mudanças socioculturais e econômicas da Era Moderna de nossa sociedade, as mulheres têm sua

¹ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, yasmin.victoria2@academico.ufpb.br;

² Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, analivia504@hotmail.com;

³ Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, rayanne.rodrigues@academico.ufpb.br;

⁴ Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, paulo.eduardo@academico.ufpb.br;

⁵ Professora orientadora: Doutora, Universidade Federal da Paraíba - UFPB, vivyannefalcao@yahoo.com.br.



primeira gestação cada vez mais tarde (COX *et al.*, 2021; CAMAIONI *et al.*, 2022; CRAWFORD *et al.*, 2015 *apud* SECOMANDI *et al.*, 2022). Os motivos para tal são variados e não serão aprofundados neste trabalho, podendo partir desde a crescente conquista do mercado de trabalho e meio acadêmico pela população feminina, conhecimento e disseminação de métodos anticoncepcionais, aumento da expectativa de vida da população geral, entre outras hipóteses que devem ser estudadas e investigadas pela antropologia e sociologia de forma mais consistente. Contudo, é fato que esse aumento da idade materna ao longo dos anos vem se consolidando, segundo Secomandi *et al.* (2022) a maioria dos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico - OCDE -, que possui 35 integrantes pertencentes a América do Norte, América Central, América do Sul, Europa, Ásia, Austrália e Oceania, registraram a idade média das parturientes como sendo acima de 30 anos.

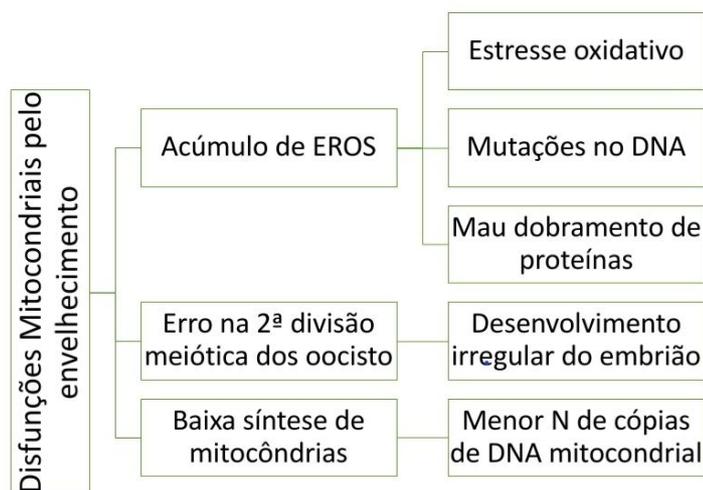
Em contrapartida, apesar do aumento da idade média das parturientes por motivos de origem socioculturais, é consolidado na literatura científica que o avançar da idade materna é acompanhado do declínio da quantidade e da qualidade do oócitos disponíveis e, conseqüentemente, da fecundidade, trazendo maior chances de complicações na gravidez e até mesmo infertilidade (SECOMANDI *et al.*, 2022). Segundo Camaioni *et al.* (2022), esse declínio da fertilidade feminina começa a ocorrer em média aos 30 anos, seguindo progressivamente até a infertilidade. Com isso, Secomandi *et al.* (2022) e Reiter *et al.* (2023) consideram idade materna avançada para mulheres grávidas após os 35 anos de idade. Complicações associadas ao avançar da idade materna podem ser citadas como: abortos espontâneos, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto, diabetes gestacional, trombose venosa profunda, aneuploidias e defeitos congênitos de origem não cromossômica no feto; tudo isso convergendo para o maior risco de mortalidade materna e fetal (BABAYEV *et al.*, 2022). Tendo em vista que a gravidez tardia está se tornando comum e tendo em vista todas as complicações que ela pode trazer, estudos nessa área são necessários para permitir uma gravidez mais segura para essas mulheres e seus conceitos.

A etiologia da senescência ainda não é totalmente conhecida e tem aspecto multifatorial. Assim, estudos na área da senescência ovariana propõe-se a debruçar-se nas diversas relações negativas que ocorrem a nível celular durante esse processo. As principais relações conhecidas são: o encurtamento dos telômeros, dano ao material genético, fatores de inflamação, acúmulo de produtos finais de glicação avançada, apoptose celular, estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial. Os estudos buscam entender a microbiologia e mecanismo de senescência a fim de encontrar formas de retardar esse envelhecimento,



amenizar danos e melhorar a qualidade dos oócitos (CAMAIONI *et al.*, 2022; SECOMANDI *et al.*, 2022). Contudo, o objetivo desse trabalho é se deter no aspecto mitocondrial na senescência ovariana em busca de apresentar as principais senoterapias existentes na literatura que atuem na disfunção mitocondrial ovariana.

Figura 1 - Disfunções mitocondriais pelo envelhecimento ovariano



Fonte: elaborado pela autora (2023)

As mitocôndrias são responsáveis pela maior parte do suprimento energético do corpo humano por meio da fosforilação oxidativa, fase final da respiração celular, essas reações oxidativas além de produzirem Trifosfato de Adenosina - ATP -, também produzem espécies reativas derivadas do oxigênio - EROs. Essas EROs podem atuar como mensageiros na sinalização celular, entretanto em grandes quantidades, promovem dano oxidativo. É observado que as mitocôndrias são particularmente sensíveis a danos pelas EROs (DI EMIDIO *et al.*, 2021). Acúmulo de EROs nas mitocôndrias leva a mutações, proteínas mal dobradas e aumenta o estresse oxidativo, tornando essas mitocôndrias disfuncionais (COLELLA *et al.*, 2021). As mitocôndrias disfuncionais são associadas a maior probabilidade de erro na segunda divisão meiótica do oócito e desenvolvimento irregular do embrião. Essa disfuncionalidade pode levar a uma baixa síntese de mitocôndrias que é associada a aneuploidias no embrião. É consolidado que o aumento da idade diminui a quantidade de mitocôndrias na células ovarianas, deleções no DNA - Ácido Desoxirribonucleico - mitocondrial ovariano e ao menor número de cópias desse DNA. (LABARTA *et al.*, 2019). Essa relação das mitocôndrias com o dano oxidativo é um pouco paradoxal uma vez que elas produzem a substância as quais são sensíveis. Diante dos estudos é possível inferir que com o envelhecimento as mitocôndrias diminuem sua capacidade de eliminar os EROs e como sua



produção não para, esses metabólitos vão se acumulando na célula até atingir um nível de toxicidade. Na figura 1 apresento todas essas complicações de forma esquemática.

Acredita-se que senoterapias direcionadas à retardar a disfunção mitocondrial ovariana, traria benefícios para a fertilidade e a viabilidade do conceito das mulheres após os 30 anos, uma vez que iria agir prevenindo todos os efeitos deletérios citados. A revisão de literatura nos trouxe diferentes tipos de senoterapias direcionadas, as principais são terapias antioxidantes e terapias de transferência mitocondrial heteróloga e homóloga, porém mais estudos na área ainda são necessários para avaliar a efetividade e segurança das técnicas.

METODOLOGIA

Esse trabalho é uma revisão narrativa da literatura. A base de dados utilizada foi o PUBMED. Utilizamos os descritores do DeCS/MeSH - descritores em ciência da saúde - (mitochondria) e (ovary aging) conectados pelo operador booleano AND. Sobre os critérios de inclusão: temos o critério de inclusão temporal de 5 anos; artigos em inglês e português; artigos que disponibilizaram o texto completo em livre acesso; testes clínicos; e todos os tipos de revisão. A respeito dos critérios de exclusão, excluímos do estudo artigos fora do recorte temático. A pesquisa inicial, sem utilizar os critérios, retornou 147 resultados; após utilizar o critério de inclusão temporal, retornou 78 resultados; após utilizar o restante dos critérios de inclusão, retornou 17 resultados. Em relação aos critérios de exclusão, todos os trabalhos se encontravam dentro do recorte temático e nenhum foi excluído.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados nos mostram que existem dois principais tipos de senoterapias direcionadas a disfunção mitocondrial: as **terapias antioxidantes** e todas as substância antioxidantes mencionadas nos diferentes estudos estão expressas no esquema da figura 2, assim como a **terapia de transferência mitocondrial** e seus subtipos, também expressos na figura 2. A seguir teremos a explicação de cada categoria.

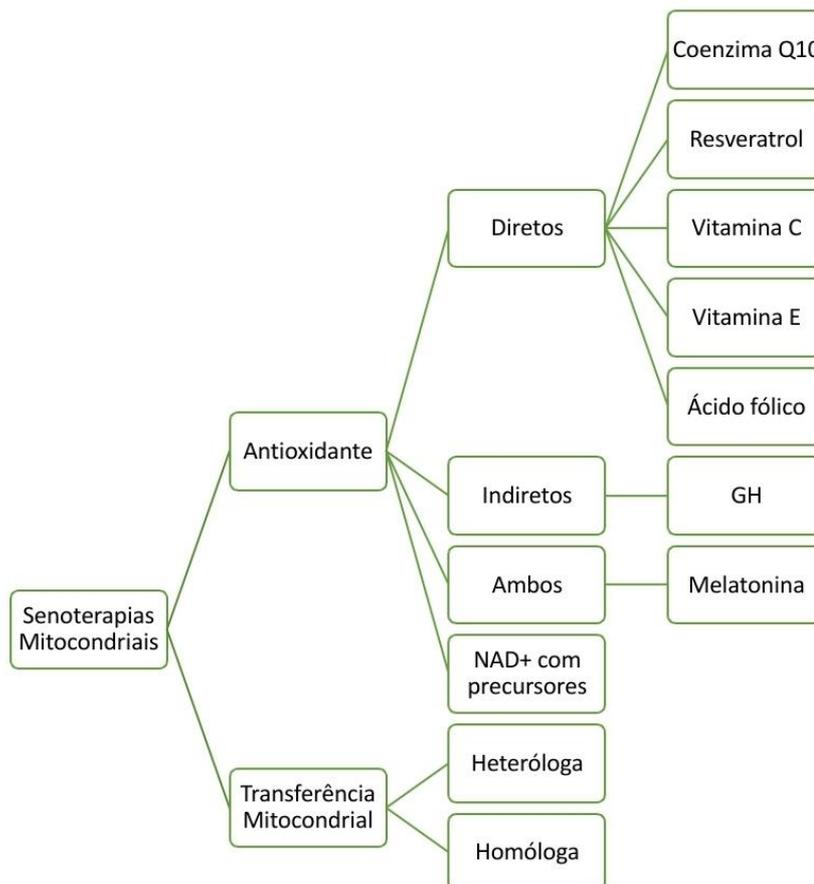
Terapias Antioxidantes

As Terapias antioxidantes consistem no uso de agentes antioxidantes, as evidências apontam que o uso dessas substâncias diminui o estresse oxidativo aumentando a função



mitocondrial, embora não se saiba descrever o exato mecanismo e consequências. Segundo Tesarik *et al.* (2021) as substâncias mencionadas nos estudos podem ser classificadas em agentes antioxidantes diretos, indiretos e Secomandi *et al.* (2022) também fala sobre NAD⁺ e seus precursores. Este presente estudo faz uma extrapolação da classificação desses dois autores e classifica as substâncias de outros estudos nessas categorias, como visto no esquema da figura 2.

Figura 2 - Senoterapias Mitocondriais



Fonte: elaborado pela autora (2023)

Coenzima Q10: A Q10 é uma coenzima que participa do processo da fosforilação oxidativa das mitocôndrias, estudos em modelos não humanos envelhecidos relacionam sua suplementação na dieta à maior viabilidade dos oócitos; para ter sua aplicabilidade na medicina humana mais estudos precisam ser feitos. (LI *et al.*, 2021). *Resveratrol*: Essa substância é um antioxidante natural presente em grande quantidade em alimentos comuns, como a uva, estudos em modelos não humanos com insuficiência ovariana primária induzida demonstraram potencial benéfico diminuindo a inflamação ovariana e tornando o ambiente menos propício ao dano oxidativo; novamente mais estudos são necessários para avaliar sua aplicabilidade na reprodução humana (YANG *et al.*, 2021). *Vitamina C*, *vitamina E* e *ácido*



fólico: essas vitaminas são consolidadas por sua ação antioxidante e estudos em modelos não humanos mostraram que elas podem prevenir a morte celular programada do parênquima ovariano, contribuindo para a saúde dos oócitos, contudo são necessários mais estudos direcionados a essas substâncias (YANG *et al.*, 2021; CAMAIONI *et al.*, 2022; TESARIK *et al.*, 2021). *GH*: O hormônio do crescimento atua indiretamente nas vias celulares de defesa celular contra o estresse oxidativo, testes em humanos comprovam sua eficácia ao ser usado por via subcutânea em mulheres que apresentam gravidez tardia, aumentou a taxa natalidade em comparação ao grupo placebo. Com isso, o tratamento com GH estende-se atualmente tanto a mulheres em idade avançada para gravidez, quanto para mulheres mais jovens com insuficiência ovariana (TESARIK *et al.*, 2021). *Melatonina*: essa substância utilizada por via oral tem seu efeito comprovado no uso humano para prevenção do envelhecimento ovariano e no tratamento da infertilidade causada por adenomiose e endometriose, sem efeitos colaterais graves. Ela tem efeito direto e indireto na redução do estresse oxidativo, porém seu mecanismo de ação no retardo do envelhecimento ovariano ainda não foi totalmente esclarecido, necessitando de mais estudo na área. (TESARIK *et al.*, 2021; NISHIGAKI *et al.*, 2022). *NAD⁺ e precursores*: O NAD - Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo - é um importante transportador de elétrons que além de atuar no metabolismo energético da fosforilação oxidativa, também medeia o reparo do DNA e da expressão gênica; estudos recentes mostram que a administração de precursores de NAD são usadas para prevenir doenças metabólicas e neurodegenerativas associadas à idade e inclusive ao envelhecimento reprodutivo, entretanto mais estudos com essa substância são necessários (SECOMANDI *et al.*, 2021).

Dentro da literatura percebe-se um número de estudos em não humanos de caráter promissor que associam a diminuição do dano oxidativo causado por essas substâncias antioxidantes a melhora da saúde mitocondrial e conseqüentemente oocitária. Em contrapartida, temos escassos estudos em humanos, entre todos eles, para a saúde humana a melhor substância considerada foi a melatonina. Acrescento a necessidade premente de debruçar-se sobre essa temática para tornar essas técnicas mais conhecidas, seguras e acessíveis. A maioria desses estudos são feitos direcionados para mulheres que buscam técnicas de reprodução assistida, que ainda são muito custosas e distantes da realidade da maioria da população.

Terapias de transferência mitocondrial



As senoterapias de transferência mitocondrial usam fontes externas ao ovários para serem doadoras de mitocôndrias saudáveis a fim de restabelecer a integridade desse órgão, as categorias dessa modalidade estão esquematizadas na figura 2 e serão melhor explicadas abaixo. Todas as transferências são feitas após a primeira divisão meiótica do embrião, nesse caso, elas não conseguem interferir caso tenham aneuploidias previamente ocasionadas, contudo conseguem interferir na maior viabilidade desse oócito. Estudos indicam que o aumento da probabilidade de erro na segunda divisão meiótica está associado a disfunção mitocondrial (LABARTA *et al.*, 2019). Essa técnica é utilizada principalmente nos métodos de reprodução assistida.

Heteróloga: A abordagem heteróloga utiliza mitocôndrias de um organismo doador externo ao organismo receptor e pode ser feita por transferência parcial do citoplasma da célula doadora para o citoplasma da célula receptora, esse mecanismo inclui também outros componentes citoplasmáticos que acabam indo junto na doação. Essa técnica atualmente é proibida em muitos países devido às questões éticas que envolvem doenças de origem mitocondrial do doador sendo repassadas para o futuro conceito. *Homóloga:* a abordagem homóloga é mais recente e inclui achar uma fonte de mitocôndrias no próprio organismo do paciente para serem usadas na transferência, essa técnica resolve os encargos éticos levantados anteriormente, porém os escassos estudos em humanos não demonstram melhoria da qualidade do oócito com essa técnica. (LABARTA *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2021)

Só dois artigos foram encontrados falando sobre transferência mitocondrial dentro do recorte temático escolhido, mostrando que ainda temos muito a descobrir com o avanço da ciência, com novas técnicas de análise e novos estudos. Contudo, dentro do observado, o melhor atualmente são as terapias antioxidantes, principalmente a melatonina por via oral, que demonstrou o melhor resultado entre todos os estudos na melhoria da qualidade oocitária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para concluir, a pesquisa nos mostrou dois principais métodos para combater a senescência ovariana, sendo os métodos antioxidantes os mais utilizados por sua viabilidade, praticidade e repercussões clínicas positivas, contudo os estudos que atingiram fase clínica e pós-clínica são escassos, sendo muitos deles estudos em modelos não humanos. Entre os métodos antioxidantes, a melatonina demonstrou melhor eficácia. A respeito dos métodos de



terapia mitocondrial, não são mais utilizados. Por fim, é premente a necessidade de mais estudos na área dada a tendência da gravidez tardia se manter como padrão.

REFERÊNCIAS

BABAYEV, Elnur; DUNCAN, Francesca E. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. **Biology of reproduction**, v. 106, n. 2, p. 351-365, 2022.

CAMAIONI, Antonella et al. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 39, n. 4, p. 783-792, 2022.

COLELLA, Marco et al. Ovarian aging: role of pituitary-ovarian axis hormones and ncRNAs in regulating ovarian mitochondrial activity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 791071, 2021.

COX, Rachel T.; POULTON, Joanna; WILLIAMS, Suzannah A. The role of mitophagy during oocyte aging in human, mouse, and Drosophila: implications for oocyte quality and mitochondrial disease. **Reproduction and Fertility**, v. 2, n. 4, p. R113-R129, 2021.

DI EMIDIO, Giovanna et al. Mitochondrial sirtuins in reproduction. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, p. 1047, 2021.

DU, Yang et al. Metformin in therapeutic applications in human diseases: Its mechanism of action and clinical study. **Molecular Biomedicine**, v. 3, n. 1, p. 41, 2022.

LABARTA, Elena et al. Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation. **Fertility and sterility**, v. 111, n. 2, p. 219-226, 2019.

LI, Chia-Jung; LIN, Li-Te; TSUI, Kuan-Hao. Dehydroepiandrosterone shifts energy metabolism to increase mitochondrial biogenesis in female fertility with advancing age. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2449, 2021.

NAGANO, Masashi. Acquisition of developmental competence and in vitro growth culture of bovine oocytes. **Journal of Reproduction and Development**, v. 65, n. 3, p. 195-201, 2019.

NISHIGAKI, Akemi et al. Hypoxia: Role of SIRT1 and the protective effect of resveratrol in ovarian function. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 21, n. 1, p. e12428, 2022.

REITER, Russel J. et al. Aging-Related Ovarian Failure and Infertility: Melatonin to the Rescue. **Antioxidants**, v. 12, n. 3, p. 695, 2023.

SECOMANDI, Laura et al. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. **Human reproduction update**, v. 28, n. 2, p. 172-189, 2022.



TESARIK, Jan; GALÁN-LÁZARO, Maribel; MENDOZA-TESARIK, Raquel. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1371, 2021.

TILLY, Jonathan L.; WOODS, Dori C. The obligate need for accuracy in reporting preclinical studies relevant to clinical trials: autologous germline mitochondrial supplementation for assisted human reproduction as a case study. **Therapeutic Advances in Reproductive Health**, v. 14, p. 2633494120917350, 2020.

TRIGGLE, Chris R. et al. Metformin: is it a drug for all reasons and diseases?. **Metabolism**, v. 133, p. 155223, 2022.

WANG, Xiangfei; WANG, Lingjuan; XIANG, Wenpei. Mechanisms of ovarian aging in women: a review. **Journal of Ovarian Research**, v. 16, n. 1, p. 1-22, 2023.

YANG, Liuqing et al. The role of oxidative stress and natural antioxidants in ovarian aging. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 617843, 2021.

