

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

VITÓRIA NAOMI SIMÕES MASUDA

FIBROSE OVARIANA E ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO  
FEMININO: REVISÃO DOS MECANISMOS  
FISIOPATOLÓGICOS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS  
EMERGENTES

BOTUCATU – SP

2025

**VITÓRIA NAOMI SIMÕES MASUDA**

**FIBROSE OVARIANA E ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO FEMININO: REVISÃO  
DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS  
EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Área de concentração: Reprodução Humana Assistida

Orientador: Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano

**BOTUCATU – SP**

**2025**

M424f

Masuda, Vitória Naomi Simões

FIBROSE OVARIANA E ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO  
FEMININO: REVISÃO DOS MECANISMOS  
FISIOPATOLÓGICOS E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

EMERGENTES / Vitória Naomi Simões Masuda. -- Botucatu, 2025

31 p. : il., tabs.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências  
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de  
Biociências, Botucatu

Orientador: Wellerson Rodrigo Scarano

1. Sistema genital feminino. 2. Inflamação. 3. Medicina  
reprodutiva. 4. Ovarios. 5. Folículo ovariano. I. Título.

VITÓRIA NAOMI SIMÕES MASUDA

**FIBROSE OVARIANA E ENVELHECIMENTO REPRODUTIVO  
FEMININO: REVISÃO DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E  
INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS EMERGENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado a Universidade Estadual  
Paulista, como parte das exigências para  
a obtenção do título de Bacharel, do curso  
de Graduação em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 10 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA



Assinado de forma digital por Wellerson  
Rodrigo Scarano:18932210837  
Dados: 2025.12.16 16:03:58 -03'00'

---

Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano  
Instituto de Biociências, UNESP-Botucatu



Documento assinado digitalmente  
THAISY TINO DELLAQUA  
Data: 18/12/2025 17:21:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Dra. Thaisy Tino Dellaqua  
Instituto de Biociências, UNESP-Botucatu

## SUMÁRIO

RESUMO .....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUÇÃO .....	3
1. Desenvolvimento dos ovários .....	3
2. Ovogênese.....	4
3. Ciclo menstrual e controle hormonal.....	5
4. Envelhecimento ovariano.....	7
5. Fibrose ovariana .....	8
6. Objetivo .....	10
METODOLOGIA.....	11
1. Procedimentos de busca .....	11
RESULTADOS .....	13
1. Mecanismos fisiopatológicos: .....	13
2. Toxicidade Ambiental:.....	14
2.1 Atrazina .....	14
2.2 Tetracloreto de Carbono .....	15
2.3 Influência do microplástico na Síndrome do Ovário Policístico e na Fibrose Ovariana .....	15
3. Intervenções terapêuticas.....	16
3.1 Baixa Reserva Ovariana e PAI-1.....	16
3.2 Tratamentos com miRNAs.....	17
3.3 Inibição do FSH .....	18
3.4 Células Tronco Mesenquimais .....	18
DISCUSSÃO .....	20
CONCLUSÃO .....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

## AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível graças ao apoio de pessoas muito especiais que fizeram parte da minha trajetória acadêmica e pessoal.

À minha família, agradeço por sempre priorizarem a minha educação, por acreditarem em mim e por estarem presentes em todos os momentos. O apoio e os valores que me transmitiram foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano agradeço a confiança, paciência e por estar ao meu lado durante a construção deste trabalho.

À professora Patricia Fernanda Felipe Pinheiro, que me apresentou o amor pelas Ciências Biomédicas e me acompanhou com dedicação e carinho em cada etapa da graduação. Obrigada por acreditar em mim, mesmo quando eu mesma duvidei.

À Rafaela Aguiar Ferreira, minha orientadora de estágio obrigatório, agradeço por me ensinar tanto todos os dias, com paciência, dedicação e compromisso. Sua orientação tem sido essencial para minha formação profissional.

À toda equipe CITI – Medicina Reprodutiva agradeço por me permitirem fazer parte desta família e celebrar junto a vocês a alegria que é fazer a diferença na vida de tantas famílias.

À toda família do Congrebio agradeço a oportunidade de liderar e fazer parte deste congresso incrível.

Ao grupo de pesquisa em Neurocisticercose da Faculdade de Medicina, liderado pelo professor Pedro Tadao Hamamoto Filho, e à Tatiane, deixo minha gratidão por todo o conhecimento compartilhado e pelas experiências que contribuíram imensamente para a minha formação.

À Verônica, minha companheira de casa e de vida universitária, que dividiu comigo alegrias, desafios e tantas memórias inesquecíveis. Obrigada por ser minha outra metade.

Aos meus amigos, que fizeram de Botucatu o meu lar. Obrigada por cada momento compartilhado, pelas risadas, acolhimento e incentivo.

A todos vocês, meu sincero muito obrigada.

## RESUMO

A fibrose ovariana é um processo central do envelhecimento reprodutivo feminino, caracterizada pelo acúmulo de colágeno, inflamação crônica e estresse oxidativo, que prejudicam a foliculogênese, reduzem a competência oocitária e aceleram o declínio da fertilidade. Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura realizada nas bases PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico (2021–2025), selecionando 9 estudos sobre os mecanismos fisiopatológicos, influências ambientais e terapias emergentes relacionadas à fibrose ovariana. Os resultados mostram que vias como TGF- $\beta$ /Smad, NF- $\kappa$ B, alterações epigenéticas e até níveis elevados de FSH contribuem para o remodelamento fibrótico, enquanto agentes ambientais como atrazina, Tetracloreto de Carbono (CCl<sub>4</sub>) e microplásticos podem antecipar esse processo. Também foram identificadas intervenções promissoras, como nanopartículas com siRNA anti-PAI-1, células-tronco mesenquimais e anticorpos anti-FSH, capazes de reduzir a fibrose e melhorar a função ovariana em modelos experimentais. Conclui-se que a fibrose é um alvo crítico para compreender, monitorar e potencialmente retardar o envelhecimento ovariano, embora ainda sejam necessários estudos clínicos que confirmem a eficácia dessas abordagens em humanos.

## **ABSTRACT**

Ovarian fibrosis is a central process in female reproductive aging, characterized by collagen accumulation, chronic inflammation, and oxidative stress, which impair folliculogenesis, reduce oocyte competence, and accelerate the decline in fertility. This study consisted of a literature review conducted in PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar (2021–2025), selecting 9 studies addressing pathophysiological mechanisms, environmental influences, and emerging therapies related to ovarian fibrosis. The findings show that options such as TGF- $\beta$ /Smad, NF- $\kappa$ B, epigenetic alterations, and even elevated FSH levels contribute to fibrotic remodeling, while environmental agents such as atrazine, carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), and microplastics may accelerate this process. Promising interventions were also identified, including nanoparticles carrying anti-PAI-1 siRNA, mesenchymal stem cells, and anti-FSH antibodies, which were able to reduce fibrosis and improve ovarian function in experimental models. It is concluded that fibrosis is a critical target for understanding, monitoring, and potentially slowing ovarian aging, although clinical studies are still needed to confirm the effectiveness of these approaches in humans.

## INTRODUÇÃO

### 1. Desenvolvimento dos ovários

O desenvolvimento gonadal em embriões/fetos femininos transcorre de forma gradual (conforme Figura 1). Somente por volta da décima semana é que o ovário se torna identificável histologicamente. No ovário em formação, os cordões gonadais não são muito evidentes; eles se aprofundam na medula, originando uma rete ovarii rudimentar. Geralmente, essa rede de canais e os cordões gonadais acabam por regredir e desaparecer (MOORE, 2020).

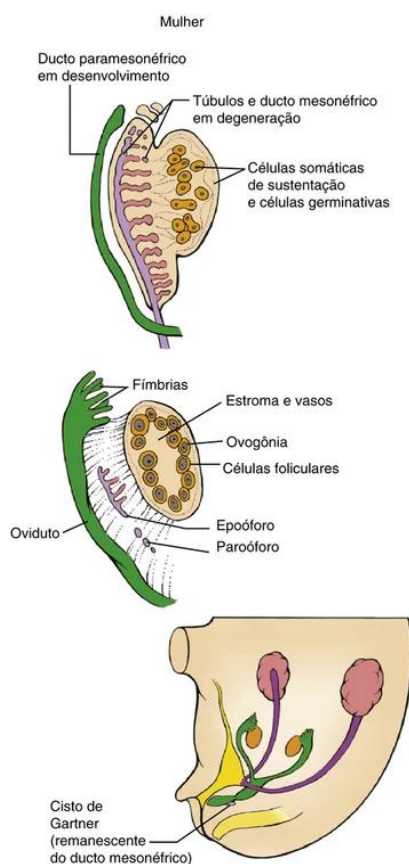


Figura 1: O desenvolvimento do ovário humano, no nível dos tecidos, ocorre na ausência do gene SRY, o que direciona as células somáticas de sustentação à diferenciação em células foliculares. Essas células passam a envolver os oócitos, originando os folículos primordiais, geralmente posicionados na região cortical externa do ovário. Durante esse processo, os ductos e túbulos mesonérficos sofrem regressão, restando apenas estruturas remanescentes, como o epoóforo, o paroóforo e os cistos de Gartner. Paralelamente, os ductos paramesonérficos mantêm seu desenvolvimento e dão origem às tubas uterinas, ao útero e à vagina (Fonte: SCHOENWOLF, 2017).

Enquanto isso, no início do período fetal, cordões corticais emergem do epitélio superficial do ovário em desenvolvimento, projetando-se para o mesênquima subjacente. Este epitélio tem origem no mesotélio do peritônio parietal. À medida que esses cordões corticais crescem, eles englobam as células germinativas primordiais. Por volta da 16ª semana, esses cordões começam a se dividir em grupos celulares isolados, conhecidos como folículos primitivos, cada um contendo uma oogônia (célula germinativa primordial). Uma única camada de células foliculares achatadas, também derivadas do epitélio superficial, envolve esses folículos. A proliferação de oogônias via mitose é intensa durante a vida fetal, resultando na formação desses folículos primitivos (MOORE, 2020).

Após o nascimento, o epitélio superficial do ovário se aplaina, constituindo uma camada celular contínua que se alinha ao mesotélio do peritônio na área do hilo ovariano, por onde nervos e vasos entram e saem. Uma fina cápsula fibrosa, chamada túnica albugínea, separa o epitélio superficial dos folículos localizados no córtex. Finalmente, à medida que os ovários se separam do mesonefro em regressão, eles ficam sustentados por um mesentério, denominado mesovário (MOORE, 2020).

## **2. Ovogênese**

O desenvolvimento das células germinativas femininas começa quando elas são envolvidas por células somáticas de suporte. Inicialmente, essas células passam por múltiplas divisões mitóticas, diferenciando-se em oogônias. Por volta da 12ª semana de gestação, as oogônias localizadas nas cristas genitais dão início à prófase da primeira divisão meiótica, entrando quase que imediatamente em um estado de latência (SCHOENWOLF, 2016).

O núcleo desses oócitos primários em repouso se torna volumoso e aquoso, sendo conhecido como vesícula germinal. Acredita-se que esta condição edemaciada da vesícula germinal sirva para proteger o DNA do oócito durante o prolongado período de parada meiótica. Cada oócito primário é firmemente envolvido por uma única camada de células foliculares epiteliais, derivadas das células de suporte, formando o que é chamado de folículo primordial (SADLER, 2021; SCHOENWOLF, 2016).

O ápice do número de folículos primordiais, que chega a aproximadamente 7 milhões, é atingido por volta do quinto mês da vida fetal, momento em que todas as oogônias já se transformaram em oócitos primários. No entanto, a maioria desses folículos sofrerá degeneração, restando apenas entre 700.000 e 2 milhões no nascimento e cerca de 400.000 na

puberdade. É importante notar que não há produção de novas oogônias após o nascimento (SCHOENWOLF, 2016).

### **3. Ciclo menstrual e controle hormonal**

O ciclo menstrual é um processo biológico cíclico, regulado por hormônios, cuja função principal é possibilitar a maturação de um oócito e preparar o útero para uma possível gestação. O início da vida reprodutiva feminina é marcado pela puberdade, período em que ocorre a ativação gradual do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Antes dessa fase, a criança apresenta baixos níveis de esteroides sexuais e de gonadotrofinas, reflexo da imaturidade funcional do eixo neuroendócrino. Com a puberdade, os neurônios hipotalâmicos aumentam a secreção pulsátil de GnRH, promovendo maior liberação de FSH e LH pela adeno-hipófise e permitindo a maturação das gônadas. Nas meninas, esse processo manifesta-se pelo desenvolvimento mamário e pela ocorrência da menarca, geralmente entre 8 e 13 anos, representando o estabelecimento da ciclicidade menstrual (SILVERTHORN, 2017).

A idade de início da puberdade possui forte componente genético e é modulada por fatores metabólicos. A leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo, desempenha papel essencial ao sinalizar ao organismo que há reservas energéticas suficientes para sustentar a função reprodutiva. Níveis muito baixos de leptina, como em casos de desnutrição ou baixo percentual de gordura corporal, podem atrasar a menarca ou levar à amenorreia, enquanto a melhoria do estado nutricional ao longo das últimas décadas tem sido associada à antecipação da puberdade. Dessa forma, a menarca e a maturação do eixo reprodutivo dependem da integração entre fatores endócrinos, genéticos e metabólicos, estabelecendo as bases para o início do ciclo menstrual e da capacidade reprodutiva feminina (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).

O ciclo menstrual, que em média dura 28 dias. Com a maior liberação dos hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), os ovários produzem estrogênio, progesterona, inibina e o hormônio antimülleriano (AMH), que regulam tanto o ciclo ovariano quanto as mudanças estruturais do endométrio (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).

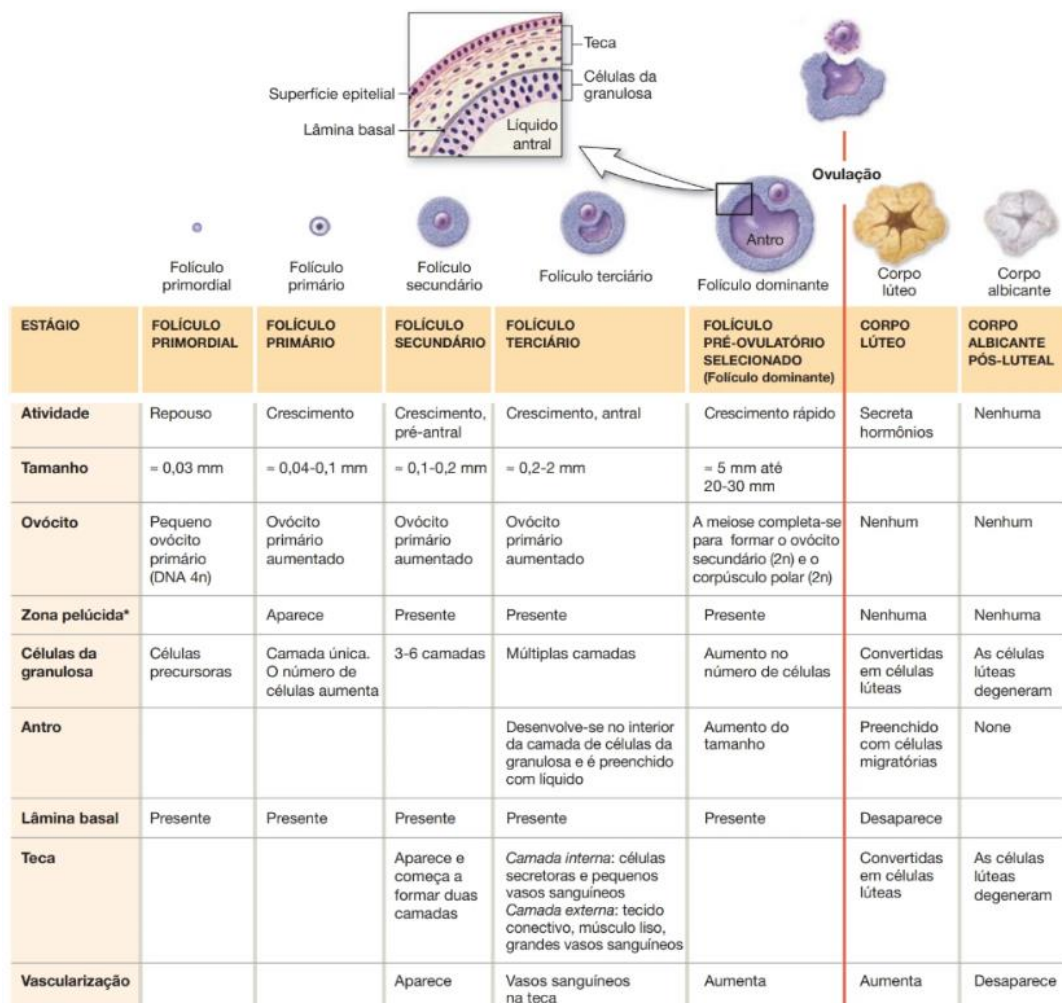
O ciclo inicia-se com a fase folicular, marcada pelo primeiro dia da menstruação. Nesse momento, a queda dos níveis de progesterona e estrogênio permite um aumento na

liberação de GnRH, o que eleva os níveis de FSH e inicia o crescimento de um grupo de folículos ovarianos. As células da granulosa começam a produzir estrogênio e AMH; este, por sua vez, reduz a sensibilidade dos folículos ao FSH, evitando a ativação simultânea de muitos folículos. Paralelamente, o estrogênio estimula a proliferação do endométrio, que volta a espessar-se após a descamação menstrual. Ao final da fase folicular, apenas um folículo se torna dominante, enquanto os demais sofrem atresia. À medida que o folículo dominante amadurece, ocorre um aumento expressivo na produção de estrogênio, que passa a exercer retroalimentação positiva sobre a hipófise (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).

Quando os níveis de estrogênio atingem seu pico, ocorre um aumento súbito de LH, conhecido como pico pré-ovulatório, fundamental para desencadear a ovulação. Aproximadamente 16 a 24 horas após o pico de LH, o folículo dominante rompe e libera o oócito em direção à tuba uterina. Esse processo é auxiliado pela ação de prostaglandinas e enzimas que enfraquecem a parede folicular. A ovulação marca a transição para a fase lútea (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).

Após a liberação do oócito, as células remanescentes do folículo transformam-se em corpo lúteo, uma estrutura temporária responsável pela produção de progesterona, além de estrogênio e inibina. A progesterona torna-se o hormônio predominante dessa fase e é essencial para tornar o endométrio secretor e receptivo à implantação embrionária, bem como para espessar o muco cervical, dificultando a entrada de agentes externos no útero. A progesterona também provoca um leve aumento da temperatura corporal basal, característica observada em ciclos ovulatórios (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).

Caso a fecundação não ocorra, o corpo lúteo degenera após aproximadamente 12 dias, reduzindo abruptamente a produção de progesterona e estrogênio. A queda hormonal leva à interrupção do suporte vascular do endométrio, ocasionando sua descamação e o início de um novo sangramento menstrual. Assim, a redução dos hormônios ovarianos permite o aumento novamente de FSH e LH, reiniciando o ciclo. Em síntese, o ciclo menstrual resulta de um delicado equilíbrio entre os hormônios do hipotálamo, da hipófise e dos ovários, coordenando a liberação de um oócito e a preparação uterina para uma possível gestação (SCHOENWOLF, 2016; SILVERTHORN, 2017).



\*A zona pelúcida é uma capa de glicoproteínas que protege o ovócito.

*Figura 2: Desenvolvimento folicular. O crescimento de um folículo secundário até a ovulação requer vários ciclos ovarianos (Fonte: SILVERTHORN, 2017).*

#### 4. Envelhecimento ovariano

O envelhecimento ovariano representa um processo biológico complexo, no qual o sistema genital feminino é um dos primeiros a manifestar sinais de desgaste funcional. A literatura destaca que, mesmo com o aumento da expectativa de vida devido às melhorias no estilo de vida e no acesso à saúde, a menopausa ocorre inevitavelmente por volta dos 50 anos em mulheres saudáveis, restringindo a vida reprodutiva e gerando desregulações endócrinas que afetam o bem-estar geral (CAMAIONI et al., 2022; GU et al., 2024; BRILEY et al., 2016).

Após a menarca, os ovários passam a apresentar uma morfologia mais compacta e irregular, resultado do recrutamento cíclico dos folículos primordiais por estímulos

hormonais. Entretanto, apenas uma pequena parcela dos folículos alcança maturação, enquanto a maioria sofre atresia, processo que envolve degeneração celular e formação de cicatrizes hialinas no estroma ovariano. Esse padrão se intensifica ao longo da vida, reduzindo progressivamente a capacidade funcional dos ovários (SMITH, 2015).

A arquitetura celular ovariana é composta por um estroma rico em componentes da matriz extracelular, além de células imunes, células endoteliais, células musculares lisas, células nervosas e populações celulares heterogêneas que sustentam o desenvolvimento folicular. Com o envelhecimento, o ovário passa a apresentar um ambiente pró-inflamatório, com aumento da expressão de citocinas, como IL-6 e TNF- $\alpha$ . A inflamação precede e impulsiona o processo de fibrose, resultando em maior acúmulo de colágeno tipo I e III e diminuição de componentes como o hialuronano, o que promove maior rigidez tecidual (CAMAIONI et al., 2022; GU et al., 2024; MONSLOW et al., 2015).

Assim, o envelhecimento ovariano não se resume apenas à perda de folículos, mas envolve um cenário de fibroinflamação caracterizado por inflamação crônica e acúmulo de matriz extracelular. Esse processo compromete a função folicular, altera a produção hormonal e reduz de forma progressiva o potencial reprodutivo, sendo considerado um dos principais mecanismos de desenvolvimento da fibrose ovariana (AMARGANT et al., 2015; TAGLER et al., 2014).

## **5. Fibrose ovariana**

A fibrose é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo excessivo de matriz extracelular (MEC) e pela proliferação de fibroblastos, levando à alteração da arquitetura e da função tecidual. Na fibrose ovariana ocorre depósito exagerado de colágeno e rigidez do estroma, substituindo tecido funcional por tecido fibroso, o que pode comprometer a função reprodutiva (GU; WANG; YU, 2024).

O estroma ovariano é composto por matriz extracelular, fibroblastos, células imunes e células da teca, formando um microambiente essencial para o crescimento e maturação folicular. Quando esse microambiente é alterado, especialmente pela deposição de colágeno I e III, há perda da elasticidade e da capacidade de suporte folicular, tornando o ovário mais rígido. Essas alterações estruturais são consideradas um dos primeiros marcadores do

envelhecimento ovariano, já que a fibrose aumenta progressivamente com a idade (BRILEY et al., 2016).

O envelhecimento ovariano não envolve apenas queda no número de folículos, mas também alterações na matriz extracelular, presença de inflamação crônica e estresse oxidativo. Tais mudanças levam à desorganização do estroma e prejudicam a comunicação celular essencial para a foliculogênese, contribuindo para a perda da função ao longo do tempo (CAMAIONI et al., 2022).

Em nível celular e molecular, a inflamação e o estresse oxidativo têm papel central na progressão do processo fibrótico. A literatura demonstra que ambientes inflamatórios contínuos promovem apoptose e disfunção celular, favorecendo a deposição exagerada de MEC. Essa inflamação sustentada contribui para a ativação de vias como TGF- $\beta$ /Smad, reconhecida como uma das principais reguladoras do processo fibrótico (GU; WANG; YU, 2024; LI et al., 2021).

Dessa forma, a fibrose ovariana não é apenas consequência de alterações hormonais ou do envelhecimento, mas um processo ativo que contribui para a disfunção ovariana, podendo influenciar fertilidade, reserva ovariana e resposta às técnicas de reprodução assistida (GU; WANG; YU, 2024).

A literatura evidencia que, apesar de a fibrose ser amplamente estudada em órgãos como fígado, rim e pulmão, a fibrose ovariana permanece subestimada e pouco explorada. Há consenso de que seus mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. Estudos reforçam que, historicamente, o ovário não era incluído em investigações sobre processos fibróticos, e que a presença de fibrose no estroma ovariano nem sequer havia sido sistematicamente investigada (BRILEY et al., 2016; CAMAIONI et al., 2022; GU; WANG; YU, 2024).

Além disso, evidências recentes demonstraram que fatores como estresse crônico e inflamação podem ativar vias pró-fibróticas, mas os mecanismos envolvidos ainda não são completamente compreendidos. Assim, compreender a fibrose ovariana é relevante não apenas para elucidar o processo de envelhecimento do ovário, mas também para identificar potenciais estratégias terapêuticas e novas intervenções na infertilidade (LI et al., 2021; MA et al., 2024; GU; WANG; YU, 2024).

## **6. Objetivo**

Analisar o envelhecimento do sistema genital feminino com ênfase no processo de fibrose ovariana, discutindo sua relevância fisiológica, seus impactos sobre a fertilidade e as principais intervenções terapêuticas propostas na literatura recente.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho de conclusão de curso caracteriza-se como uma revisão de literatura, de abordagem descritiva e qualitativa, com o objetivo de identificar e analisar as evidências disponíveis na literatura científica acerca da fibrose ovariana e sua relação com fertilidade e envelhecimento reprodutivo.

### **1. Procedimentos de busca**

A presente pesquisa consiste em uma revisão de literatura de caráter descritivo e qualitativo, cujo objetivo foi identificar e analisar as evidências disponíveis na literatura científica sobre a fibrose ovariana, sua relação com a fertilidade e o envelhecimento reprodutivo. O levantamento dos estudos foi realizado nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, selecionadas por sua relevância e abrangência no campo das ciências biomédicas.

A busca foi conduzida entre os meses de março e julho de 2025, utilizando descritores em inglês com base no vocabulário MeSH (Medical Subject Headings), combinados por meio de operadores booleanos (AND e OR) para refinar os resultados. Na base PubMed, empregou-se a seguinte combinação de termos com truncagem por asterisco: Fibrosis AND (Disease, Ovarian\* OR Diseases, Ovarian\* OR Ovarian Disease\*) AND Fertility\* AND Aging\*. Essa pesquisa resultou em 14 artigos publicados entre os anos de 2021 e 2025. Já na base ScienceDirect, devido à configuração específica do sistema, os descritores foram utilizados com o símbolo de interrogação como forma de truncagem: Fibrosis? AND (Disease, Ovarian? OR Diseases, Ovarian? OR Ovarian Disease?) AND Fertility? AND Aging?; resultando em 1602 artigos no mesmo período. No Google Acadêmico a busca deve ser mais direcionada e por isso os descritores escolhidos foram: "ovarian fibrosis" and "aging" and "fertility"; que resultou em 628 resultados.

Após a coleta inicial, procedeu-se à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão para delimitar o corpus de análise. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2021 e julho de 2025, disponíveis na íntegra, escritos em inglês ou português, que tivessem as palavras “fibrose/ fibrosis” e “ovariana/ ovarian” no título e que abordassem aspectos relacionados à fibrose ovariana, à matriz extracelular, ao microambiente ovariano, à fertilidade ou ao envelhecimento reprodutivo. Foram aceitos artigos originais, experimentais

(in vivo ou in vitro), ensaios clínicos, revisões sistemáticas e revisões narrativas pertinentes ao tema.

Em contrapartida, foram excluídos os estudos duplicados entre as bases, aqueles que tratavam de fibrose em outros órgãos (como fígado, pulmão ou coração) e os que abordavam doenças ovarianas sem relação direta com a fibrose, como neoplasias não associadas a alterações fibróticas. Também foram desconsiderados trabalhos de baixo nível de evidência, como cartas ao editor, resumos de congresso e comentários, bem como artigos sem acesso ao texto completo.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas: inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos para a exclusão imediata de trabalhos sem relação com o tema; em seguida, efetuou-se a leitura dos resumos, descartando-se os que não abordavam de forma direta a associação entre fibrose ovariana, fertilidade e envelhecimento; por fim, os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra, sendo incluídos apenas aqueles que apresentavam dados experimentais ou revisões relevantes ao objetivo da pesquisa. Ainda que não se trate de uma revisão sistemática, o processo de triagem seguiu a lógica do fluxograma PRISMA, a fim de garantir maior transparência e rigor metodológico na seleção das publicações.

Os 9 estudos finais selecionados foram organizados em uma planilha contendo informações sobre autores, ano de publicação, objetivos, metodologia, principais resultados e conclusões. A análise dos achados foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa, buscando identificar convergências, tendências e lacunas existentes na literatura recente sobre fibrose ovariana e suas implicações na fertilidade e no envelhecimento reprodutivo.

## RESULTADOS

A patogênese da fibrose é multifatorial, sendo impulsionada pela interação de diversas vias. É mediada pela combinação de respostas inflamatórias crônicas e pelo aumento do estresse oxidativo, que juntos promovem o remodelamento aberrante da matriz extracelular (MEC) e a ativação dos fibroblastos (ZHANG; PAN, 2025).

### 1.Mecanismos fisiopatológicos:

Um achado distintivo da revisão de Zhang e Pan (2025) é a ênfase nas modificações epigenéticas como fatores cruciais, incluindo a metilação do DNA e a acetilação de histonas, que regulam a expressão de genes pró-fibróticos e, conseqüentemente, impulsionam a progressão da doença.

O estudo de Zhu et al. (2025) forneceu insights moleculares cruciais, diretamente aplicáveis à compreensão do envelhecimento reprodutivo feminino e da fibrose. A análise transcriptômica confirmou que o envelhecimento ovariano não se resume à perda folicular, mas é caracterizado por um remodelamento estromal progressivo, evidenciado pela superegulação de marcadores de células estromais, como THY1 e CD44. Crucialmente, foi identificada a riqueza de genes ligados à via MAPK e à resposta inflamatória nos ovários envelhecidos. Este achado estabelece uma clara conexão entre o envelhecimento fisiológico e o surgimento de um estado de inflamação crônica, atuando como um driver principal para o remodelamento tecidual e a fibrose.

O estudo de Grzeczka et al. (2025) posiciona as Sirtuínas (SIRTs) como reguladores moleculares centrais na patogênese da fibrose ovariana e do envelhecimento. As SIRTs são um grupo de proteínas dependentes de NAD<sup>+</sup> e, tende a diminuir com o avanço da idade, o que está associado a um desequilíbrio metabólico e ao aumento da vulnerabilidade a doenças relacionadas à idade. O achado principal é que a disfunção das SIRTs é diretamente implicada na progressão da fibrose, atuando como um sensor que, ao sinalizar o estresse metabólico e o envelhecimento, altera o perfil de acetilação de proteínas, resultando na ativação persistente de vias pró-fibróticas como TGF -  $\beta$ / Smad. Essa desregulação epigenética contribui para o acúmulo de matriz extracelular (MEC), caracterizando a fibrose (GRZECZKA et al. 2025).

Já o estudo de Zhang e Zhang (2023), demonstrou que os níveis elevados de FSH, característicos da falência ovariana, promovem a fibrose no ovário, alterando a visão clássica de que o aumento hormonal seria apenas um marcador passivo do declínio da função.

## **2. Toxicidade Ambiental:**

Além do envelhecimento natural, fatores externos como a toxicidade ambiental foram citados como agravantes da fibrose ovariana. Evidências científicas prévias demonstraram os efeitos prejudiciais da atrazina na saúde reprodutiva feminina, abrangendo a desregulação da secreção hormonal e o comprometimento da maturação dos oócitos. O fator decisivo para Yang et al. (2024) desenvolverem o seguinte estudo experimental foi a existência de uma lacuna no conhecimento. O mecanismo específico pelo qual a atrazina induz a disfunção ovariana permanecia desconhecido, sendo assim o estudo propôs-se a elucidar o mecanismo fisiopatológico e molecular subjacente, focando na inflamação e fibrose acumuladas como vias-chave para a toxicidade ovariana induzida pela exposição a esse herbicida (YANG et al., 2024).

### **2.1 Atrazina**

A atrazina é um herbicida de baixo custo e possui amplo espectro de controle de plantas, é o segundo herbicida mais utilizado no Brasil. O estudo de Yang et al. (2024) estabelece um modelo de toxicidade ambiental para a disfunção ovariana, demonstrando que a exposição à atrazina induz uma cascata patológica que culmina em fibrose ovariana. Os resultados indicam que o evento inicial é uma inflamação significativa nos ovários, atuando como um gatilho direto para o processo fibrótico. Essa inflamação está ligada à ativação das vias de sinalização pró-inflamatórias e pró-fibróticas centrais, notadamente a via NF- $\kappa$ B, reforçando o papel desta via molecular como mediadoras da lesão ovariana crônica. O aumento da expressão de NF- $\kappa$ B está associado à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que por sua vez induzem a fibrose tecidual no ovário (SOUZA, 2024; YANG et al., 2024).

O estudo demonstrou a contribuição da perda da integridade da barreira intestinal para a toxicidade ovariana induzida pela atrazina. Consequentemente, a fibrose e a inflamação acumuladas observadas foram diretamente correlacionadas com um grave comprometimento do desenvolvimento dos oócitos e embriões, evidenciando que o dano estrutural do tecido fibrótico interfere diretamente na função reprodutiva (YANG et al., 2024)

## **2.2 Tetracloreto de Carbono**

Segundo dados da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo publicados em 2023, no passado o tetracloreto de carbono foi extensivamente utilizado "na fabricação de fluidos de refrigeração, retardantes de chama e propelentes em aerossóis em latas". No Brasil o seu uso não foi banido completamente, apesar de ser reconhecido como um agente agressor da camada de ozônio e tóxico para humanos, o IBAMA segue o cronograma do Protocolo de Montreal para comercialização e uso da substância no país (CETESB, 2023).

De acordo com Xue et al. (2022), a exposição ao tetracloreto de carbono induz fibrose ovariana mediada por estresse oxidativo e inflamação. O estudo foi conduzido com o objetivo de elucidar o mecanismo pelo qual a exposição ao Tetracloreto de Carbono (CCL4) causa danos ovarianos, focando na hipótese de que o estresse oxidativo e a inflamação seriam mediadores-chave da patologia.

Metodologicamente, camundongos fêmeas foram submetidos à exposição ao CCL4, e os ovários foram avaliados quanto à disfunção endócrina e o declínio da reserva folicular (contagem de folículos saudáveis). O mecanismo patológico foi analisado por meio de marcadores de estresse oxidativo (atividade de enzimas antioxidantes como SOD e GSH e marcadores de inflamação (citocinas como IL-6 e TNF-  $\alpha$ ). A fibrose foi quantificada usando a coloração tricrômica de Masson e pela análise molecular de marcadores pró-fibróticos (TGF-  $\beta$ 1, Colágeno I e III). O estudo concluiu que a exposição ao CCL4 induz rapidamente o estresse oxidativo, o qual desencadeia uma resposta inflamatória acentuada que, por sua vez, leva à fibrose ovariana e ao consequente bloqueio do desenvolvimento e maturação dos oócitos (XUE et al.,2022).

## **2.3 Influência do microplástico na síndrome do ovário policístico e na fibrose ovariana**

O estudo de Adhikari et al. (2024) demonstrou que a ingestão diária de microplásticos de poliestireno, em concentração equivalente à estimada para consumo humano via água potável, foi capaz de induzir um quadro semelhante à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em fêmeas de zebrafish. A exposição contínua resultou em alterações hormonais compatíveis com hiperandrogenismo, redução dos níveis de FSH e estradiol, além de anovulação e acúmulo de lipídios no estroma ovariano, características típicas da SOP.

Associado a isso, observou-se aumento do estresse oxidativo, inflamação e ativação de vias celulares relacionadas à mitofagia, mecanismos reconhecidos como gatilhos de dano

tecidual e progressão para fibrose. Quando a exposição foi prolongada, o processo evoluiu para fibrose ovariana estabelecida, evidenciada pela deposição aumentada de colágeno no córtex ovariano e pela regulação positiva de genes pró-fibróticos, como TGF- $\beta$ 1, CTGF, fibronectina e colágeno tipo I (ADHIKARI et al., 2024).

Os autores também mostraram que os resultados obtidos foram comparáveis ao modelo clássico de indução de SOP com letrozol, reforçando o potencial dos microplásticos como agentes desreguladores endócrinos capazes de comprometer a função ovariana e acelerar a deterioração da reserva folicular. Em síntese, o estudo indica que a exposição contínua aos microplásticos pode desencadear SOP e favorecer sua progressão para fibrose ovariana, sugerindo uma possível ligação entre fatores ambientais, disfunção reprodutiva e envelhecimento ovariano acelerado (ADHIKARI et al., 2024).

### **3. Intervenções terapêuticas**

O futuro das intervenções terapêuticas para a fibrose ovariana aponta para uma transição de tratamentos paliativos e sistêmicos para abordagens que atuam nos níveis moleculares e genéticos da doença. Essa nova geração de terapias busca a reversão da fibrose, e não apenas a sua estabilização (ZHANG; PAN, 2025).

#### **3.1 Baixa Reserva Ovariana e PAI-1**

O estudo de Guo et al. (2024) forneceu evidências robustas para o papel do Inibidor do Ativador de Plasminogênio 1 (PAI-1) como um mecanismo fisiopatológico central na fibrose ovariana associada à Baixa Reserva Ovariana (BRO/DOR), e validou uma intervenção terapêutica emergente.

A análise de amostras humanas estabeleceu a correlação entre a BRO e a superexpressão de PAI-1 e Colágeno-1 no córtex ovariano, confirmando o estado de fibrose patológica (GUO et al., 2024).

Como intervenção terapêutica, os pesquisadores desenvolveram nanopartículas biomiméticas (siPAI-1@PLGA@M-FSHL) para o silenciamento gênico direcionado. Os resultados in vivo demonstraram a alta especificidade dessas nanopartículas, que se acumularam nos ovários de camundongos com BRO, promovendo o knockdown eficiente da expressão de PAI-1 (GUO et al., 2024).

O principal achado terapêutico foi a reversão da fibrose estromal após o tratamento, evidenciada pela redução significativa dos níveis de PAI-1,  $\alpha$ -SMA e Colágeno-1 no tecido ovariano (GUO et al.,2024).

Funcionalmente, a supressão da fibrose traduziu-se em uma melhora notável na reserva ovariana e função reprodutiva. O estudo quantificou aumentos no número de folículos primordiais, secundários e antrais (aumentos de 62,05%, 54,92% e 64,37%, respectivamente, em comparação com o grupo DOR não tratado). Além disso, foi observada a restauração do ciclo estral regular e o aumento do número de oócitos maduros (MII) (GUO et al.,2024).

Em suma, Guo et al. (2024) concluem que a inibição direcionada do PAI-1 por meio dessa nanoterapia alivia a fibrose ovariana e, conseqüentemente, melhora os resultados mesmo com a reserva ovariana diminuída, posicionando a nanotecnologia à base de siRNA PAI-1 como uma estratégia promissora para intervenções futuras.

### **3.2 Tratamentos com miRNAs**

A principal inovação reside no foco em alvos moleculares, com destaque para o uso de microRNAs (miRNAs). Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA capazes de silenciar a expressão de genes específicos. Nesse contexto, a intervenção terapêutica consiste em inibir miRNAs pró-fibróticos ou fornecer miméticos de miRNAs antifibróticos para reequilibrar a regulação gênica. Este conceito já se mostra promissor em modelos pré-clínicos, como evidenciado pelo sucesso de nanopartículas contendo siRNAs (que atuam de forma análoga aos miRNAs) na inibição do PAI-1 e na melhoria da reserva ovariana (GUO et al., 2024; ZHANG; PAN, 2025).

Outro pilar emergente é a modulação das vias epigenéticas. A fibrose ovariana está ligada a uma reprogramação epigenética das células estromais, onde modificações como a metilação do DNA e a acetilação de histonas ativam genes que promovem a produção de colágeno (TGF-  $\beta$ 1) e desativam genes protetores. As terapias epigenéticas visam "reverter" esse estado patológico, utilizando inibidores enzimáticos para restaurar o perfil de expressão gênica saudável dos fibroblastos. O objetivo final é desativar o mecanismo fibrótico na sua origem molecular, promovendo uma maior eficácia na reversão da fibrose e, conseqüentemente, uma melhor preservação da fertilidade a longo prazo (GRZECZKA et al., 2025; ZHANG; PAN, 2025).

### 3.3 Inibição do FSH

O estudo de Zhang e Zhang (2023) contribuiu significativamente para o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos do envelhecimento ovariano ao estabelecer o Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) não apenas como uma consequência, mas como um mediador ativo da fibrose.

O mecanismo central dessa patogênese reside na ativação de uma via de sinalização específica nos fibroblastos ovarianos. Foi identificado que o FSH, ao se ligar ao seu receptor (FSHR), desencadeia a cascata FSH/FSHR/TGF- $\beta$ 1/SMADS. O Fator de Crescimento Transformador Beta 1 (TGF- $\beta$ 1) é um potente promotor de fibrose, e sua ativação por essa via leva à transição de fibroblastos para miofibroblastos, resultando na superexpressão e deposição maciça de matriz extracelular (MEC), notadamente o Colágeno I e  $\alpha$ -SMA. Assim, a fibrose ovariana é intrinsecamente ligada à desregulação hormonal do envelhecimento (ZHANG; ZHANG, 2023).

Diante disso, o estudo propôs uma intervenção terapêutica emergente focada no bloqueio dessa via. O tratamento com anticorpos anti-FSHB (FSHAb) em modelos murinos demonstrou ser uma estratégia eficaz. Ao inibir a ação do FSH, houve uma atenuação significativa da fibrose ovariana e um resgate parcial da função ovariana. Este achado é de grande relevância, pois sugere que os fibroblastos ovarianos (células não germinativas) podem ser um alvo terapêutico promissor para modular o microambiente ovariano e desacelerar o envelhecimento reprodutivo (ZHANG; ZHANG, 2023).

### 3.4 Células Tronco Mesenquimais

Segundo CHEN et al. (2023), o uso de células-tronco mesenquimais modificadas reduziu a fibrose ovariana por inibição da via TGF- $\beta$ /Smad. O estudo demonstrou que a fibrose ovariana contribui diretamente para a perda da reserva ovariana e está associada ao aumento da rigidez do estroma e ao acúmulo de colágeno, prejudicando o desenvolvimento folicular. A aplicação de células-tronco mesenquimais humanas modificadas para expressar HGF reduziu a expressão de genes pró-fibróticos, como PAI-1 e colágeno tipo I, e inibiu a via TGF- $\beta$ /Smad, levando à diminuição da deposição de matriz extracelular. Como consequência, houve melhora da função ovariana, aumento do número de folículos e recuperação parcial da fertilidade.

Abaixo encontra-se uma tabela com os principais achados de cada um dos artigos selecionados evidenciando a sua importância para o estudo.

<b>Classificação de mecanismos</b>	<b>Conteúdo concreto</b>	<b>Referência</b>
Mecanismos fisiopatológicos	Esta revisão sistemática determina que a patogênese da fibrose é multifatorial, sendo impulsionada pela interação de diversas vias.	Zhang e Pan (2025)
Mecanismos fisiopatológicos	Através de análise transcriptômica estuda vias que levam a um estado de inflamação crônica, atuando como um driver principal para o remodelamento tecidual e a fibrose.	Zhu et al. (2025)
Mecanismos fisiopatológicos	Estuda a influência das sirtuínas na alteração do perfil de acetilação de proteínas, que resulta na ativação persistente de vias pró-fibróticas como TGF - $\beta$ Smad.	Grzeczka et al. (2025)
Toxicidade Ambiental	Propõe que a atrazina é um causador de inflamação ovariana que está ligada à ativação das vias de sinalização pró-inflamatórias e pró-fibróticas centrais, notadamente as vias MAPK e NF- $\kappa$ B.	Yang et al. (2024)
Toxicidade Ambiental	A exposição ao Tetracloreto de Carbono induz rapidamente o estresse oxidativo, o qual desencadeia uma resposta inflamatória acentuada que, por sua vez, leva à fibrose ovariana e ao consequente bloqueio do desenvolvimento e maturação dos oócitos.	Xue <i>et al.</i> (2022)
Baixa Reserva Ovariana e PAI-1	Demonstrou o papel do Inibidor PAI-1 como um mecanismo fisiopatológico central na fibrose ovariana associada à baixa reserva ovariana. Validou uma intervenção terapêutica emergente evidenciada pela redução significativa dos níveis de PAI-1, $\alpha$ -SMA e Colágeno-1 no tecido ovariano.	Guo et al. (2024)
Toxicidade Ambiental	Demonstrou que a ingestão diária de microplásticos de poliestireno foi capaz de induzir um quadro semelhante à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em fêmeas de zebrafish, quando a exposição foi prolongada, o processo evoluiu para fibrose ovariana estabelecida.	Adhikari et al. (2024)
Intervenções terapêuticas	O tratamento com anticorpos anti-FSHB (FSHAb) em modelos murinos demonstrou ser uma estratégia eficaz para inibir a via que desencadeia no Fator de Crescimento Transformador Beta 1 (TGF- $\beta$ 1), um potente promotor de fibrose, que quando ativado leva à transição de fibroblastos para miofibroblastos.	Zhang e Zhang (2023)
Intervenções terapêuticas	A aplicação de células-tronco mesenquimais humanas modificadas para expressar HGF reduziu a expressão de genes pró-fibróticos no ovário.	Chen et al. (2023)

*Tabela 1: Relação dos artigos selecionados para compor a análise deste estudo indicados por sua classificação e principal análise.*

## DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia que a fibrose ovariana constitui um processo central no envelhecimento reprodutivo feminino, reforçando a ideia de que o declínio ovariano não se limita à perda quantitativa de folículos, mas inclui uma profunda remodelação do microambiente tecidual. O acúmulo progressivo de colágeno tipo I e III, amplamente descrito na literatura, promove aumento da rigidez estromal e perda da elasticidade ovariana, fenômenos que comprometem a comunicação entre células da granulosa, da teca e oócitos, afetando diretamente a foliculogênese e a ovulação. Esses achados vão ao encontro do que já havia sido descrito em estudos clássicos de Briley et al. (2016) e Camaioni et al. (2022), que situam a fibrose como um dos primeiros marcadores do envelhecimento tecidual ovariano (CHEN *et al.*, 2023).

Um aspecto relevante observado nas publicações revisadas é a forte associação entre inflamação crônica e progressão da fibrose. Os estudos recentes destacam a presença aumentada de citocinas inflamatórias e a ativação de vias como NF- $\kappa$ B e TGF- $\beta$ /Smad, sugerindo que a fibroinflamação constitui uma etapa determinante na transição do envelhecimento fisiológico para a patologia fibrótica. Essa interrelação entre inflamação e remodelamento estrutural reforça a necessidade de considerar a fibrose ovariana como um processo ativo, dinâmico e potencialmente modificável, e não apenas uma consequência inevitável da idade (YANG *et al.*, 2024; ZHANG; ZHANG, 2023).

Outro tópico emergente é o papel de fatores poluentes e metabólicos como aceleradores da fibrose ovariana. Estudos analisados demonstraram que agentes, como atrazina, tetracloreto de carbono e microplásticos, intensificam o estresse oxidativo e a inflamação, provocando alterações semelhantes às observadas no envelhecimento natural. Tais achados ampliam a compreensão dos riscos ambientais sobre a função ovariana e sugerem que exposições cumulativas ao longo da vida podem antecipar o desgaste reprodutivo. No entanto, nota-se que a quantidade de estudos de alta qualidade sobre este tema ainda é limitada, revelando uma lacuna importante para futuras investigações (ADHIKARI et al., 2024; XUE et al., 2022; YANG et al., 2024).

A deposição excessiva de colágeno e a perda da elasticidade estromal alteram a mecânica do ovário, prejudicando processos essenciais como o recrutamento folicular, a expansão das células da granulosa e a ruptura folicular durante a ovulação. Esses fatores dificultam a progressão dos folículos para estágios mais avançados, levando à redução da

quantidade de oócitos competentes e, conseqüentemente, ao declínio da fertilidade (AMARGANT et al., 2015; BRILEY et al., 2016).

Estudos recentes demonstraram que folículos imersos em microambientes mais rígidos tendem a apresentar desenvolvimento assíncrono, maior atresia e menor resposta a gonadotrofinas, reforçando que a integridade do estroma é fundamental para um ciclo ovariano funcional. Somado a isso, a inflamação sustentada promove estresse oxidativo, um dos principais fatores associados a danos no DNA mitocondrial dos oócitos, resultando em menor competência meiótica e maior risco de aneuploidias (ADHIKARI et al., 2024; AMARGANT et al., 2015).

No campo das intervenções terapêuticas, os resultados são promissores e indicam um movimento da literatura em direção a abordagens antifibróticas direcionadas: uso de técnicas de silenciamento gênico, como o uso de nanopartículas para inibição do PAI-1, e com terapias celulares à base de células-tronco mesenquimais, ambas capazes de modular vias epigenéticas e moleculares relacionadas ao TGF- $\beta$  e ao estresse oxidativo (GUO *et al.*, 2024).

À luz desses achados, intervenções direcionadas à inibição do FSHR emergem como estratégias terapêuticas promissoras no contexto da fibrose ovariana. O uso de anticorpos anti-FSHB (FSHAb), demonstrado por Zhang e Zhang (2023), mostrou potencial para bloquear a ativação dessa via e atenuar a progressão da fibrose em modelos animais. Esses dados inauguram uma nova perspectiva no entendimento da fisiopatologia ovariana, sugerindo que o controle da sinalização via FSHR pode não apenas desacelerar o envelhecimento ovariano, mas também contribuir para a preservação da reserva folicular.

A convergência desses dados aponta para um futuro em que o envelhecimento ovariano possa ser monitorado, retardado e, possivelmente, parcialmente revertido.

Apesar dos avanços, existem limitações importantes. A maioria dos estudos foi conduzida em modelos animais, o que restringe a extrapolação direta dos achados para humanos. Além disso, há uma significativa heterogeneidade metodológica entre os trabalhos revisados, especialmente no uso de marcadores de fibrose e protocolos experimentais, dificultando comparações rigorosas. Torna-se evidente a necessidade de padronização dos métodos de avaliação da fibrose ovariana e de estudos clínicos que explorem a aplicabilidade dessas intervenções.

Em conjunto, as evidências reforçam que a fibrose ovariana não deve ser vista apenas como consequência final do envelhecimento, mas como um processo-chave e potencial alvo terapêutico. Esse entendimento amplia as possibilidades de intervenção precoce e fornece bases sólidas para o desenvolvimento de estratégias de preservação da fertilidade.

## CONCLUSÃO

O envelhecimento ovariano envolve alterações estruturais e funcionais que impactam diretamente a fertilidade, sendo a fibrose ovariana um dos mecanismos centrais nesse processo. O acúmulo de colágeno, o aumento da rigidez estromal e a desorganização do microambiente que sustenta o desenvolvimento folicular prejudicam a comunicação entre células somáticas e oócitos, comprometendo a esteroidogênese, a maturação oocitária e a resposta às gonadotrofinas.

Evidências demonstram que a fibrose é impulsionada por inflamação crônica, estresse oxidativo e alterações hormonais, especialmente em contextos de baixa reserva ovariana, além de ser agravada por fatores ambientais como atrazina, microplásticos e tetracloreto de carbono. Esses elementos aceleram o desgaste do tecido ovariano e contribuem para a atresia folicular e o declínio reprodutivo. Paralelamente, terapias emergentes, como inibição de PAI-1 via siRNA, modulação epigenética, células-tronco mesenquimais e bloqueio da via FSH/FSHR, têm mostrado potencial para reduzir a fibrose e restaurar aspectos da função ovariana em modelos experimentais.

Assim, compreender a fibrose como componente ativo do envelhecimento reprodutivo amplia perspectivas para intervenções futuras e reforça a importância da pesquisa voltada à preservação da fertilidade. Ainda, estudos clínicos são essenciais para validar a eficácia e segurança dessas abordagens em humanos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARI, M.; BISWAS, C.; MAZUMDAR, P.; SARKAR, S.; PRAMANICK, K. Evaluating the potential of daily intake of polystyrene microplastics via drinking water in inducing PCOS and its ovarian fibrosis progression using female zebrafish. **NanoImpact**, v. 34, p. 100507, Apr. 2024. DOI: 10.1016/j.impact.2024.100507. Acesso em: 30 abril 2025.
- AMARGANT, F.; MAGALHÃES, C.; PRITCHARD, M.T.; DUNCAN, F. E. Systemic low-dose anti-fibrotic treatment attenuates ovarian aging in the mouse. **Geroscience**, [S.l.], v. 46, p. 1–13, 16 set. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39285140/>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01322-w>. Acesso em: 10 mai. 2025.
- AMARGANT, F.; MANUEL, S.L.; TU, Q.; PARKES, W.S.; RIVAS, F.; ZHOU, L.T.; ROWLEY, J.E.; VILLANUEVA, C.E.; HORNICK, J.E.; SHEKHAWAT, G.S.; WEI, J.-J.; PAVONE, M.E.; HALL, A.R.; PRITCHARD, M.T.; DUNCAN, F.E. Ovarian stiffness increases with age in the mammalian ovary and depends on collagen and hyaluronan matrices. **Aging Cell**, [S.l.], v. 19, n. 11, p. e13259, nov. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7681059/>. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.13259>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- BRILEY, S.M.; JASTI, S.; McCracken, J.M.; HORNICK, J.E.; FEGLEY, B.; PRITCHARD, M.T.; DUNCAN, F.E. Reproductive age-associated fibrosis in the stroma of the mammalian ovary. **Reproduction**, [S.l.], v. 152, n. 3, p. 245–260, set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491879/>. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0129>. Acesso em: 10 jun. 2025.
- CAMAIONI, A.; UCCI, M.A.; CAMPAGNOLO, L.; DE FELICI, M.; KLINGER, F.G. The process of ovarian aging: it is not just about oocytes and granulosa cells. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 783–792, abr. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9051003/>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02478-0>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- CHEN, J.; JIA, Z.; ZHANG, F.; HAN, C.; ZHAO, L.; JIA, Y.; CUI, M. HGF-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells rescue impaired ovarian reserve function in chemotherapy-induced POI rats by improving angiogenesis while decreasing apoptosis and fibrosis in the ovary. **Tissue & Cell**, v. 82, p. 102121, 2023. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102121. Acesso em: 20 jun 2025.
- DE VOS, M.; DEVROEY, P.; FAUSER, B.C. J. M. Primary ovarian insufficiency. **The Lancet**, [S.l.], v. 376, n. 9744, p. 911–921, 2010. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60310-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60310-5). Acesso em: 21 jun. 2025.
- GRZECZKA, A.; SKOWRONSKA, A.; SEPE, S.; SKOWRONSKI, M. T.; KORDOWITZKI, P.. Sirtuins and their role in aging-related ovarian fibrosis, predisposing to ovarian cancer. **npj Aging**, v. 11, n. 65, 2025. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40664665/>. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41514-025-00256-7>. Acesso em: 13 jun 2025.
- GU, M.; WANG, Y.; YU, Y.. Ovarian fibrosis: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. **Journal of Ovarian Research**, [S.l.], v. 17, p. 139, 5 jul. 2024.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11225137/>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01448-7>. Acesso em: 02 jun. 2025.

GUO, H.; XIAO, C.; LI, X.; LI, J.; CHEN, X.; LIU, B.; HU, R. *GUO, H.; XIAO, C.; LI, X.; LI, J.; CHEN, X.; LIU, B.; HU, R.* PAI-1 siRNA-loaded biomimetic nanoparticles for ameliorating diminished ovarian reserve and inhibiting ovarian fibrosis. *European Journal of Pharmacology*, v. 983, p. 176948, 2024. ISSN 0014-2999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001429992400637X>.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176948>. Acesso em: 13 jun. 2025.

JIAO, Z.X.; WOODRUFF, T.K. Follicle microenvironment-associated alterations in gene expression in the mouse oocyte and its polar body. *Fertility and Sterility*, [S.l.], v. 99, n. 5, p. 1453–1459.e1, abr. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312223/>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.009>. Acesso em: 21 abr. 2025.

MA, J.; WANG, L.; YANG, D.; LUO, J.; GAO, J. Chronic stress causes ovarian fibrosis to impair female fertility in mice. *Cellular Signalling*, 3 ago. 2024. DOI: [10.1016/j.cellsig.2024.111334](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2024.111334). Acesso em: 09 jun. 2025.

MONSLOW, J.; GOVINDARAJU, P.; PURÉ, E. Hyaluronan – a functional and structural sweet spot in the tissue microenvironment. *Frontiers in Immunology*, [S.l.], v. 6, p. 231, jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432798/>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00231>. Acesso em: 11 jun. 2025.

SÃO PAULO (Estado). Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB). **Ficha de Informação Toxicológica: Tetracloreto de Carbono**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/laboratorios/wp-content/uploads/sites/24/2023/06/Tetracloreto-de-carbono.pdf>. Acesso em: 24 abril 2025.

SOUZA, Victor Ventura de. **Efeitos ecogenotóxicos e reprodutivos da Atrazina em ambientes aquáticos: avaliação dos impactos atuais e futuros**. 2024. 142 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Biologia Celular) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/81198252-b5ec-4378-83f7-695a34c35f82>. Acesso em: 14 abril 2025.

TAGLER, D.; MAKANJI, Y.; TU, T.; BERNABE, B.P.; LEE, R.; ZHU, J.; KNIAZEVA, E.; HORNICK, J.E.; WOODRUFF, T.K.; SHEA, L.D. Promoting extracellular matrix remodeling via ascorbic acid enhances the survival of primary ovarian follicles encapsulated in alginate hydrogels. *Biotechnology and Bioengineering*, [S.l.], v. 111, n. 7, p. 1407–1419, jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375265>. DOI: [10.1002/bit.25181](https://doi.org/10.1002/bit.25181). Acesso em: 25 mai. 2025

XUE, L.; LI, X.; ZHU, X.; ZHANG, J.; ZHOU, S.; TANG, W.; CHEN, D.; CHEN, Y.; DAI, J.; WU, M.; WU, M.; WANG, S.. Carbon tetrachloride exposure induces ovarian damage through oxidative stress and inflammatory mediated ovarian fibrosis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 242, p. 113859, 2022. ISSN 0147-6513. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651322006996>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113859>. Acesso em: 20 jun. 2025.

YANG, Y. F.; CHENG, S. Y.; WANG, Y. L.; YUE, Z. P.; YU, Y. X.; CHEN, Y. Z.; WANG, W. K.; XU, Z. R.; QI, Z. Q.; LIU, Y.. Accumulated inflammation and fibrosis participate in atrazine induced ovary toxicity in mice. **Environmental Pollution**, v. 360, 2024, 124672. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.124672>. Acesso em: 21 jun 2025.

ZHANG, Y.; ZHANG, D.. The FSH/FSHR/TGF-  $\beta$  1/SMADS signaling cascade mediates ovarian fibrosis, resulting in ovarian aging. **Fertility and Sterility**, New York, v. 120, n. 4, Suplemento, p. 233, out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.129>. Acesso em: 21 jun 2025.

ZHANG, Y.; PAN, Z.. Ovarian fibrosis: mechanistic insights and emerging therapeutic horizons. **Gene**, v. 940, 10 mar. 2025, 149190. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.149190>. Acesso em: 20 jun 2025

ZHAO, C.; WANG, X.; CHENG, K.; ZHANG, Y.; LI, Y.; XU, B.; LI, B.. Nickel sulfate exposure induces ovarian inflammation and fibrosis. **Toxicology**, [S.l.], v. 462, p. 152957, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321007466>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152957>. Acesso em: 20 jun. 2025

ZHU, Y.; SUN, H.; GAO, T.; HOU, S.; LI, Y.; XU, Y.; ZHANG, Q.; FENG, D.. Ovarian remodeling and aging-related chronic inflammation and fibrosis in the mammalian ovary. **Journal of Ovarian Research**, v. 18, n. 133, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01715-1>. Acesso em: Acesso em: 20 jun 2025