

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
CURSO DE DOUTORADO**

**RESVERATROL E CANJIQUEIRA (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) NO
PROCESSO REPRODUTIVO FEMININO**

Adriana Conceição Guercio Menezes

CAMPO GRANDE, MS
2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
CURSO DE DOUTORADO**

**RESVERATROL E CANJIQUEIRA (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) NO
PROCESSO REPRODUTIVO FEMININO**

*Resveratrol and canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) in the female
reproductive process*

**Adriana Conceição Guercio Menezes
Orientadora: Dr^a Maria Inês Lenz Souza**

Tese apresentada à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como requisito à obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.
Área de concentração: Produção Animal.

CAMPO GRANDE, MS
2019

Certificado de aprovação

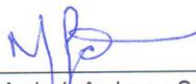
Adriana Conceição Guercio Menezes

Resveratrol e canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) no processo reprodutivo feminino

Resveratrol and canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) in the female reproductive process

Tese apresentada à
Universidade Federal de Mato Grosso
do Sul, como requisito à obtenção do
título de Doutora em Ciência Animal.

Aprovado(a) em: 14-03-2019
BANCA EXAMINADORA:



Dra. Maria Inês Lenz Souza
Orientadora (UFMS)



Dra. Karine de Cassia Freitas Gielow
(UFMS)



Dra. Maria Araújo Teixeira
(UFMS)



Dra. Rita de Cassia Avellaneda Guimarães
(UFMS)



Dra. Viviane Maria Oliveira dos Santos Nieto
(UFMS)

À minha família, a força que me impulsiona mesmo quando há ventos contrários.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus e à Nossa Senhora do Perpétuo Socorro que protegem, iluminam meu caminho e guiam meus passos;

Aos meus pais, Marilza e Custódio, que nunca mediram esforços para que eu realizasse todos os meus sonhos e se hoje, cá estou, justamente é porque eles foram minha mola propulsora;

Ao meu esposo Nei, meu melhor amigo, companheiro, confidente, incentivador; sempre o primeiro a acreditar e a me apoiar. Obrigada pelo amor e paciência;

Aos meus filhos Enzo, Murilo e Marina, meus amores, minhas maiores riquezas. Mesmo com pouca idade, souberam entender e aceitar minhas ausências. Vocês são a força que me faz seguir e acreditar que vale a pena lutar por uma vida e um futuro melhor;

Ao meu irmão Ricardo, minha cunhada Gina, meu cunhado Valnei e cunhada Ewelyn pela amizade, carinho e incentivo;

À minha orientadora Professora Dra. Maria Inês Lenz Souza, pela amizade, incentivo, pelos ensinamentos e, principalmente, por acreditar em mim e neste projeto desde a primeira conversa e, mesmo, após todos os desafios que enfrentamos ao longo desses anos;

À minha amiga e colega de curso, Lorena Rosa, que foi fundamental nessa caminhada; seu apoio, amizade e parceria foram essenciais para que essa ideia se tornasse realidade;

Ao Prof. Dr. Albert Schiaveto de Souza, por todo o carinho e paciência, pois mesmo com uma agenda atribulada, gentilmente se dispôs a analisar todos os dados deste projeto;

À Telma Bazzano da Silva, pela amizade, pelo carinho, pelo apoio incondicional, por acreditar no meu trabalho e por me apresentar à Ciência de Animais de Laboratório; pelo imenso amor ao nosso Biotério; por me ensinar tudo o que sei; por me tornar grande;

À Tamy Ingrid Restel, pela amizade, pelas “mãos de fada”, pelo profissionalismo e pela ajuda essencial na execução deste trabalho;

À Rosalina Rezende, Tuka “cabeção”, pela amizade, parceria, apoio incondicional, por acreditar e confiar no meu trabalho;

À Maria Donizete, pela amizade, pelo apoio, companheirismo, por me ensinar tudo o que sei e por todo o seu amor aos animais;

À Maria Araújo Teixeira, pela amizade, pelo carinho, por todos esses anos de convivência, nem sempre tão pacífica, mas que foram fundamentais para moldar meu trabalho e meu aprendizado; sua história profissional e seu amor incondicional à Ciência de Animais de Laboratório são minha inspiração e estímulo para continuar nessa caminhada;

À Amanda Godoi Navarezi, “minha florzinha”, pela amizade, pelo apoio, pela ajuda fundamental em todas as etapas do experimento; pela parceria, pela dedicação e competência;

À Kely Cristina Neves dos Santos, pela amizade, pelo apoio, por alegrar os meus dias, pelo companheirismo e pela imensa ajuda em todas as etapas do experimento;

Ao Carlos Roberto Rosi, pela amizade, por esses anos de convivência, pelo apoio, companheirismo, profissionalismo e por tornar meus dias mais alegres;

À Profa. Dra. Rita de Cássia Avellaneda Guimarães, pela amizade, pelo apoio, por fornecer o extrato da canjiqueira, por acreditar neste trabalho e por todas suas valiosas contribuições;

À Profa. Dra. Karine de Cássia Freitas Gielow, pela amizade, pelo apoio, pela parceria e por toda a paciência e carinho em me atender nos meus momentos de angústia;

À Profa. Dra. Joice Stein, por todas suas valiosas contribuições ao longo desses anos e por todos os ensinamentos durante os anos de convivência na CEUA;

À Profa. Dra. Eliane Vianna da Costa e Silva, por todos os seus ensinamentos ao longo dos meus anos de formação na graduação, mestrado e doutorado; e por suas valiosas contribuições a esta tese;

À Profa. Dra. Viviane Maria Oliveira dos Santos Nieto por sua gentil participação na banca de defesa de doutoramento e por suas valiosas contribuições a esta tese;

À Profa. Dra. Luciane Candeloro Portugal pela preciosa ajuda com as análises histológicas desta tese;

Agradeço à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, por autorizar meu afastamento das atividades laborais e, dessa forma, possibilitar minha dedicação integral a essa tese de doutorado neste último ano;

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, pela oportunidade de realização do Curso de Doutorado;

E, por fim, mas não menos importante, aos nossos animais, que não são meros coadjuvantes, mas sim as estrelas principais desse trabalho e de todos os demais que possibilitaram a evolução da ciência e que nos trouxeram importantes curas para os mais diversos males.

*“O que vale na vida não é o ponto de partida
e sim a caminhada.
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”*

Cora Coralina

Resumo

MENEZES, A.C.G. Resveratrol e canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) no processo reprodutivo feminino. 2019. 125f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2019.

Buscou-se avaliar os efeitos do resveratrol e do extrato de frutos de canjiqueira sobre a prolificidade das fêmeas suplementadas e possíveis implicações na capacidade reprodutiva de sua prole feminina. Para tanto, realizou-se um experimento a fim de verificar se o resveratrol melhora o desempenho reprodutivo de fêmeas gestantes mediando liberação de citocinas, número e sexo da ninhada e peso dos filhotes, avaliado ao nascimento, 21 e 60 dias de idade. Foram utilizadas fêmeas de camundongo SWISS com 40 dias de idade, separadas aleatoriamente em três grupos: (1) grupo controle, sem suplementação; (2) grupo tratado com 5 mg/kg de resveratrol (RV5); (3) grupo tratado com 10 mg/kg de resveratrol (RV10), sendo que todos os grupos receberam dieta padrão e água *ad libitum*. Para avaliação da comparação entre grupos sobre a liberação de citocinas, considerou-se o n=4/grupo e, para avaliação do número, sexo e peso dos filhotes, considerou-se o n=5/grupo. As fêmeas receberam antioxidante, extrato ou solução salina por meio de gavagem, uma vez ao dia, dos 40 aos 84 dias de idade (momentos pré e pós-suplementação, respectivamente) e foram acasaladas aos 60 dias de idade com macho de mesma idade, na proporção de duas fêmeas para cada macho (2:1), sendo separadas de seus pares após confirmação da gestação (presença de tampão vaginal) e mantidas em gaiolas individuais até o momento do parto. Observou-se que não houve diferença quanto à liberação de citocinas na comparação entre os momentos pré e pós-suplementação, bem como entre grupos. O número e sexo das ninhadas também não diferiram estatisticamente entre grupos. Já o peso dos filhotes aos 60 dias de idade, mostrou-se maior para o grupo suplementado com 5 mg/kg de resveratrol (RV5) com relação aos grupos controle e suplementado com 10 mg/kg de resveratrol (RV10), sugerindo que a suplementação das mães com resveratrol durante a gestação pode influenciar positivamente no peso da prole na fase adulta, sendo que a suplementação com antioxidante proporcionou desenvolvimento saudável para os descendentes. Em sequência, foi conduzido o segundo experimento para avaliar se a suplementação materna (fêmeas F0) com 5 e 10 mg/kg de resveratrol (RV) ou 150 mg/kg de extrato hidroetanólico de frutos de canjiqueira (CJ), dos 40 aos 84 dias de idade, influenciam nos níveis de colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicerídeos na prole feminina (F1), na taxa de gestação e número e taxa de implantações embrionárias dessas fêmeas. Foram utilizadas fêmeas descendentes dos grupos maternos (fêmeas F0), considerando-se quatro grupos: (1) grupo controle, n=18; (2) grupo RV5, n= 15; (3) grupo RV10, n= 16 e grupo CJ, n= 14, totalizando 63 fêmeas. Essas fêmeas, aos 60 dias de idade, foram acasaladas com macho de mesma idade, na proporção de duas fêmeas para cada macho (2:1), sendo submetidas à eutanásia oito dias após confirmação da gestação (presença de tampão vaginal), para colheita de materiais biológicos – soro, para mensuração de colesterol total, triglicerídeos e HDL; ovários e úteros, para análise histológica, com contagem de corpos lúteos e sítios de implantação embrionária, respectivamente, com finalidade de cálculo

de taxas de gestação e implantação embrionária. Verificou-se que as fêmeas F1 descendentes do grupo CJ apresentaram melhor perfil lipídico quando comparadas às fêmeas F1 do grupo RV10; entretanto, as fêmeas F1 do grupo RV10 mostraram desempenho reprodutivo superior aos demais grupos. Concluiu-se que o consumo materno de canjiqueira por fêmeas de camundongo SWISS influenciou positivamente no perfil metabólico das fêmeas F1, porém não interferiu no desempenho reprodutivo dessas descendentes, enquanto que a suplementação materna com resveratrol, em especial na concentração de 10 mg/kg, alterou o perfil lipídico das fêmeas F1 e trouxe melhores resultados para o desempenho reprodutivo delas.

Palavras-chave: antioxidantes, fêmeas, prole, reprodução, metabolismo

Abstract

MENEZES, A.C.G. *Resveratrol and canjiqueira (Byrsonima cydoniifolia A. Juss) in the female reproductive process*. 2019. 125f. Thesis (Doctorate) - Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, State University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, 2019.

The effects of resveratrol and extracts of canjiqueira fruits on the prolificacy of the supplemented females and possible implications on the reproductive capacity of the female offspring of these females were evaluated. For that, an experiment was carried out to verify if resveratrol improves the reproductive performance of pregnant females mediating the release of cytokines, number and sex of the litter and the weight of the pups, evaluated at birth, 21 and 60 days of age. Females of 40-day-old SWISS mice were randomly divided into three groups: (1) control group, without supplementation; (2) 5 mg / kg resveratrol treated group (RV5); (3) group treated with 10 mg / kg resveratrol (RV10), all groups receiving standard diet and water ad libitum. To evaluate the comparison between groups on the release of cytokines, n = 4 / group was considered and n = 5 / group was used to evaluate the number, sex and weight of the pups. The females received the antioxidant, extract or saline solution by gavage, once a day, from 40 to 84 days of age (pre and post-supplementation moments, respectively) and were mated at 60 days of age with male of the same age, proportion of two females for each male (2: 1), being separated from their pairs after confirmation of gestation (presence of vaginal buffer) and kept in individual cages until the time of delivery. It was observed that there was no difference in the release of cytokines in the comparison between the pre and post-supplementation moments, as well as between groups. The number and sex of litters also did not differ statistically between groups. The weight of the pups at 60 days of age was higher for the group supplemented with 5 mg / kg of resveratrol (RV5) compared to the control groups and supplemented with 10 mg / kg of resveratrol (RV10), suggesting that supplementation of mothers with resveratrol during gestation can positively influence offspring weight in adulthood, and supplementation with the antioxidant provided healthy development for the offspring. The second experiment was carried out to evaluate whether maternal supplementation (Females F0) with 5 and 10 mg / kg of resveratrol (RV) or 150 mg / kg of hydroethanolic extract of canjiqueira (CJ) fruits from 40 to 84 (HDL) and triglycerides in the female offspring (F1), the gestation rate and the number and rate of embryo implantation of these females. Females descended from the maternal groups (females F0) were used, considering four groups: (1) control group, n = 18; (2) RV5 group, n = 15; (3) RV10 group, n = 16 and CJ group, n = 14, totaling 63 females. These females, at 60 days of age, were mated with male of the same age, in the proportion of two females for each male (2: 1) and were submitted to euthanasia eight days after confirmation of gestation (presence of vaginal buffer) to collect biological materials - serum, for measurement of total cholesterol, triglycerides and HDL; ovaries and uterus, by histological analysis, to count luteal bodies and embryo implantation sites, respectively, for the purpose of calculating pregnancy rates and embryo implantation. It was verified that F1 female offspring of the CJ group had a better lipid profile when compared to F1 females of the RV10 group; however, F1 females of the RV10 group showed higher reproductive

performance than the other groups. It was concluded that the maternal consumption of canjiqueira by SWISS mouse females influenced positively the metabolic profile of F1 females, but did not interfere in the reproductive performance of these descendants, whereas maternal supplementation with resveratrol, especially at 10 mg / kg, altered the lipid profile of F1 females and brought better results for the reproductive performance of these females.

Keywords: antioxidants, female, offspring, reproduction, metabolism

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1	Estrutura química do <i>trans</i> - e <i>cis</i> Resveratrol..... 28
Figura 2	Ativação da SIRT1 pelo resveratrol melhora saúde metabólica e aumenta longevidade..... 31
Figura 3	<i>Byrsonima cydoniifolia</i> A. Juss no Pantanal Sul Mato-Grossense..... 34
Figura 4	Frutos de <i>Byrsonima cydoniifolia</i> A. Juss..... 34
Figura 5	Estrutura química do piceatanol..... 36
Figura 6	Presença de tampão vaginal em fêmea de camundongo SWISS..... 88
Figura 7	Cronograma dos principais eventos que compuseram o delineamento experimental do presente estudo com fêmeas (F0) de camundongos SWISS suplementadas com resveratrol, desde o início da vida reprodutiva até o final da primeira gestação..... 89
Figura 8	Comparação entre as curvas de crescimento das ninhadas de fêmeas de camundongos SWISS suplementadas com resveratrol (5 mg/kg – RV5 e 10 mg/kg – RV10) e grupo controle (C), em três momentos: nascimento, 21 (desmame) e 60 dias de idade..... 92
Figura 9	Esquema demonstrativo do processo de produção do extrato hidroetanólico de frutos de <i>Byrsonima cydoniifolia</i> A. Juss..... 118
Figura 10	Cronograma dos principais eventos que compuseram o delineamento experimental do presente estudo com fêmeas (F0) de camundongos SWISS suplementadas com resveratrol, desde o início da vida reprodutiva até o final da primeira gestação, e avaliação das fêmeas F1 geradas 119

LISTA DE TABELAS

	Página	
Tabela 1	Concentrações de citocinas (pg/mL) - interleucinas (IL-6, -10, -12), interferon (IFN- γ), proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em fêmeas (F0) de camundongos SWISS sem suplementação (C) ou suplementadas com 5 (RV5) ou 10 mg/kg (RV10) de resveratrol, dos 40 aos 84 dias de idade (momentos pré e pós-suplementação, respectivamente).....	90
Tabela 2	Número de filhotes e sexo das ninhadas de fêmeas (F0) de camundongos SWISS sem suplementação (C) ou suplementadas com 5 (RV5) ou 10 mg/kg (RV10) de resveratrol, dos 40 aos 84 dias de idade.....	91
Tabela 3	Concentrações de colesterol total (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL) e lipoproteínas de alta densidade - HDL (mg/dL) nas fêmeas F1 de camundongo SWISS descendentes de mães F0 sem suplementação ou suplementadas com resveratrol ou canjiqueira.....	120
Tabela 4	Número de implantações embrionárias, taxas de gestação (%) e de implantação embrionária (%) nas fêmeas F1 de camundongo SWISS descendentes de mães (F0) sem suplementação ou suplementadas com resveratrol ou canjiqueira.....	121

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1. As citocinas na reprodução da fêmea.....	17
2.2. Nutracêuticos na reprodução da fêmea.....	27
2.2.1. Resveratrol.....	28
2.2.2. Canjiqueira.....	33
2.3. Perfil metabólico na reprodução de fêmeas.....	37
2.4. Programação fetal.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
CAPÍTULO 1 – Consumo de resveratrol por fêmeas de camundongo SWISS e seus efeitos sobre a liberação de citocinas e desempenho reprodutivo.....	71
Resumo.....	72
Introdução.....	73
Materiais e Métodos.....	74
Resultados e Discussão.....	77
Referências.....	82
CAPÍTULO 2 – Perfil metabólico e desempenho reprodutivo das filhas geradas de fêmeas de camundongo SWISS suplementadas com antioxidantes.....	93
Resumo.....	94
Introdução.....	95
Materiais e Métodos.....	97
Resultados e Discussão.....	102
Referências.....	111
ANEXOS.....	122
Certificado CEUA/UFMS.....	122
Anais da Academia Brasileira de Ciências – Instrução aos autores.....	123

1. INTRODUÇÃO

Durante a vida reprodutiva de mamíferos, a produção hormonal cíclica das gônadas contribui para a regulação contínua do metabolismo energético (DELLA TORRE et al., 2014). Por outro lado, esse metabolismo energético associa-se às necessidades reprodutivas e depende da habilidade do organismo em armazenar combustíveis oxidáveis (FONTANA E DELLA TORRE, 2016).

A condição nutricional materna pode alterar o estado epigenético do genoma fetal e imprimir sua expressão gênica, além dessas alterações epigenéticas precoces nos embriões poderem ser refletidas nas etapas posteriores de desenvolvimento (WATERLAND E JIRTLE, 2004; EVANS et al., 2016), desencadeando um processo de programação fetal que acarretará respostas adaptativas do feto, as quais podem resultar em consequências anatômicas, metabólicas e fisiológicas permanentes (BARKER, 1998; GODFREY, 2002; SUGDEN E HOLNESS, 2002; CHANG et al., 2008).

Para garantir melhor aproveitamento nutricional durante o desenvolvimento embrionário, é possível agregar à dieta materna ingredientes alimentícios ou compostos antioxidantes que, aliados ao valor nutricional dos alimentos, proporcionem benefícios específicos à saúde (SIGH, 2016). Esses compostos, chamados nutraceuticos, podem ser encontrados em certas plantas; suas sementes, folhas ou raízes, que possuem atividade fitoterápica e nutraceutica, são ricas em compostos como polifenóis, flavonóides, carotenos, ácido gálico, taninos e óleos essenciais, apresentando efeitos antioxidantes com resultados superiores aos antioxidantes sintéticos, devido à menor citotoxicidade e resíduos (GUPTA E SHARMA, 2006; NAGULENDRAN et al., 2007; SEN et al., 2010).

Dentre esses antioxidantes, destacam-se os polifenóis, um grupo heterogêneo de substâncias químicas encontradas em plantas (frutas, verduras e legumes) e bebidas (chá, vinho, cacau e café), os quais apresentam atividade protetora contra doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, e na prevenção do câncer (SUN et al., 2002; HALL, 2003; LAMBERT et al., 2005; BISHAYEE E DHIR, 2009).

Alguns polifenóis, como o resveratrol, uma fitoalexina presente em uvas, amendoins e em frutas vermelhas, exibe atividade antioxidante, modula a resposta inflamatória e possui efeito fitoestrogênico, agindo sobre o ovário,

retardando seu envelhecimento e, dessa forma, contribuindo de maneira positiva na eficiência reprodutiva da fêmea (LIU et al., 2013; BERMAN et al., 2017). A ingestão de resveratrol durante a gestação promove benefícios à mãe e à descendência gerada e, embora os mecanismos envolvidos nestes efeitos ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que a programação do desenvolvimento fetal possa ser um dos mecanismos que explique a relação entre nutrição e consumo de antioxidantes maternos e a saúde metabólica dos filhos (COSTA-SILVA et al., 2016).

De forma semelhante, a espécie canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss), planta largamente distribuída no Pantanal Sul Mato-Grossense, apresenta potencial para uso na reprodução de fêmeas, além de possíveis resultados sobre a saúde metabólica da prole, pois é fonte de compostos bioativos como ácidos fenólicos, ácido ascórbico e piceatanol (análogo do resveratrol), com reconhecida ação sobre a saúde metabólica e reprodutiva, o que pode permitir a descoberta de uma fonte natural de antioxidantes com potencial para prevenir ou minimizar efeitos deletérios à reprodução feminina (PRATES et al., 2015; SANTOS et al.; 2017).

O crescente interesse nos potenciais benefícios de nutracêuticos à saúde tem estimulado pesquisas para avaliar os efeitos desses compostos durante a gestação em fêmeas de diversas espécies (HARRIS et al., 2007; CHEN E CHAN, 2012; HICKS et al., 2012). Portanto, compreender as implicações da ingestão de plantas que possuem em sua composição compostos bioativos, como o resveratrol e o piceatanol, sobre a saúde materna e de seus descendentes, trará novas perspectivas para a prevenção de enfermidades gestacionais e, assim, garantir um desenvolvimento saudável para a prole (LY et al., 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. As citocinas na reprodução da fêmea

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas, extracelulares, hidrossolúveis, com peso variando entre 8 e 30 kDa (OLIVEIRA et al., 2011). São liberadas por células do sistema imune por meio de diferentes vias enzimáticas, como a proteína quinase ativadora de mitógenos - MAPK e por

outros tipos celulares, presentes em diferentes locais do organismo, como na hipófise anterior (SOUZA E URIBE-VELÁSQUEZ, 2008; OLIVEIRA et al., 2011; ALVARES et al., 2017). Dessa forma, uma mesma citocina pode ser secretada por diferentes tipos de células (ZHANG E AN, 2007; OLIVEIRA et al., 2011). Ao contrário dos hormônios, não são armazenadas como moléculas pré-formadas e atuam de forma parácrina ou autócrina (LIN et al., 2000; SOMMER E WHITE, 2010). Possuem atividade pleiotrófica, em que uma única citocina pode agir em diferentes tipos de células, modulando o crescimento celular e a produção hormonal (SOUZA E URIBE-VELÁSQUEZ, 2008; OLIVEIRA et al., 2011; ALVARES et al., 2017). Por outro lado, é possível observar uma mesma ação sendo desencadeada por diferentes citocinas (OLIVEIRA et al., 2011; ALVARES et al., 2017). É comum a sua formação em cascata, na qual uma citocina estimula suas células-alvo a produzirem mais citocinas (ZHANG E AN, 2007). Ligações com receptores específicos ativam mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica dessas substâncias (OLIVEIRA et al., 2011).

As citocinas possuem vários efeitos biológicos, influenciando a atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência de células imunes e, ainda, regulando a produção e a atividade de outras citocinas, podendo aumentar ou atenuar a resposta inflamatória (OLIVEIRA et al., 2011). Influenciadas pelo microambiente no qual são liberadas, podem desencadear ações pró-inflamatórias (*Thelper1*), mediadas pelo interferon- γ - INF- γ e outras citocinas como as interleucinas IL-1, IL-6, IL-7, IL-12 e fator de necrose tumoral- α - TNF- α ou, apresentar mecanismos imunossupressores associados ao processo de cura e restrição dessas lesões, conduzidos por citocinas envolvidas na resposta anti-inflamatória do Th2 (*Thelper2*), como as IL-4, IL-10 e IL-13 (CURFS et al., 1997; COLIC et al., 2007; SOMMER E WHITE, 2010).

As citocinas participam de várias fases do ciclo reprodutivo feminino e sofrem forte influência do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, bem como dos esteroides gonadais, importantes moduladores da resposta imune (ALVARES et al., 2017).

O processo ovulatório se assemelha à reação inflamatória clássica, incluindo a participação central de leucócitos e mediadores inflamatórios como eicosanóides, histamina e bradicinina. Esses eventos inflamatórios são, caracteristicamente, iniciados e orquestrados pela liberação sequencial de

citocinas produzidas por leucócitos recrutados para o ovário ou nas próprias células ovarianas e fluido folicular (BRÄNNSTRÖM et al., 1994).

Muitas citocinas são expressas no ovário e desempenham um importante papel no controle das funções ovarianas (SIROTKIN, 2011). A produção de interleucinas e seus receptores, como a IL-1, tem sido demonstrado em ambas células, granulosa e teca, de folículos pré-ovulatórios após a ação do hormônio folículo estimulante - FSH (URI-BELAPOLSKY et al., 2017). O efeito da IL-1 depende do estágio de desenvolvimento ovariano, sendo que, em folículos indiferenciados, inibe a esteroidogênese, enquanto estimula a liberação de progesterona em folículos diferenciados (BORNSTEIN et al., 2004). Outras citocinas também desempenham papéis importantes no ovário, como o TNF- α , o qual, em conjunto com o ligante Fas e andrógenos, induz a atresia folicular (KAIPIA E HSUEH, 1997) e, no corpo lúteo recém-formado, inibe a secreção de progesterona, contribuindo para sua regressão (TERRANOVA E RICE 1997). Em contraste a essas ações, gonadotrofinas, IL-1 β , fator de crescimento semelhante à insulina- I - IGF-I, fator de crescimento epidérmico - EGF, fator transformador do crescimento β - TGF- β , fator de crescimento de fibroblastos básico - FCFb e estrogênios atuam durante o desenvolvimento folicular para prevenir a atresia (SIROTKIN, 2011).

No acasalamento, especialmente pela exposição ao plasma seminal, o ambiente uterino produz uma resposta inflamatória transitória que se dissipa no momento da implantação do blastocisto, principalmente devido à flexibilidade do perfil imunológico exibido pelos linfócitos residentes. Em fêmeas de camundongos, por exemplo, no quarto dia gestacional, as concentrações de citocinas do líquido luminal uterino estão próximas aos níveis fisiológicos do período pré-implantacional (ORSI et al., 2006).

Por outro lado, as citocinas modulam o processo de rejeição embrionária, já que o embrião pode ser considerado um “aloenxerto” por carregar material genético paterno (MITCHELL et al., 2002; SHECHTER et al., 2013). O estabelecimento da gestação somente será possível a partir da ocorrência de um equilíbrio imunológico complexo, necessário à tolerância desse enxerto semi-alogênico fetal (ORSI et al., 2006). Esse fenômeno é alcançado através do balanço entre os níveis das citocinas pró-inflamatórias (Th1) e anti-inflamatórias (Th2) e seus receptores, bem como da síntese diferencial de imunoglobulinas e

da regulação de células imunes (MATTSSON et al., 1992; HIRABAYASHI et al., 1999; MARGNI E ZENCLUSSEN, 2001). Em fêmeas de camundongos, o desequilíbrio dessa relação Th1:Th2 leva ao aborto, que é prevenido pela administração de IL-10, uma vez que essa citocina tem papel vital na preservação da tolerância imunológica (CHENG E SHARMA, 2015) e, conseqüentemente, na manutenção da gestação, um fenômeno dependente das citocinas Th2 (ZOURBAS et al., 2001).

A expressão de citocinas pró-inflamatórias no útero é necessária para a receptividade e sucesso da implantação do blastocisto (DEKEL et al., 2014). As citocinas atuam efetivamente em cada etapa de implantação, modulando a expressão de moléculas de adesão no tecido fetal e superfície materna, regulando a expressão de proteases que remodelam a matriz extracelular e promovendo a invasão e diferenciação de trofoblastos (McEWAN et al., 2009; VAN MOURIK et al., 2009).

A progesterona, o fator bloqueador induzido pela progesterona - PIBF e a prostaglandina E₂ - PGE₂, entre outros, foram identificados como reguladores do equilíbrio entre citocinas Th1: Th2 (SZEKERES-BARTHO et al., 1997; ABE et al., 1997; MORTON, 1998; NAHUM et al., 2004). Isso, provavelmente, explica porque as disfunções inflamatórias são responsáveis por muitas das complicações do ciclo estral (VON WOLFF et al., 2000), placentação defeituosa (HUMINIECKI et al., 2001) e trabalho de parto prematuro (ZENCLUSSEN et al., 2003) em várias espécies mamíferas (ORSI et al., 2006).

A IL-6 é uma glicoproteína, secretada por células do sistema imune, como macrófagos, monócitos e eosinófilos e, também, por hepatócitos e células da glia, sendo induzida pelo TNF- α e IL-1. Tem relação estrutural com IL-4, fator inibidor de leucemia - LIF, eritropoietina e fator neurotrófico ciliar - CNTF (CURFS et al., 1997; SOMMER E WHITE, 2010). É uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos, diferenciação e manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células *natural killer* - NK. Também ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para a regeneração do tecido (CURFS et al., 1997; LIN et al., 2000; RAEBURN et al., 2002).

Por ser amplamente expressa no trato reprodutivo de mulheres e fêmeas de camundongo e nos tecidos gestacionais, a IL-6 exerce funções reguladoras

na implantação do embrião e no desenvolvimento placentário, bem como nas adaptações imunológicas necessárias para tolerar a gestação (PRINS et al., 2012). A presença de IL-6 durante parte da gestação reflete seu papel na regulação da placentação, hematopoiese fetal e angiogênese e, juntamente com IL-1, na produção de lactogênio placentário (JAUNIAUX et al., 1996; YAMAGUCHI et al., 1996). A estabilização de seus níveis após a metade da gestação pode ser resultante de uma estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que estabelece um *feedback* negativo para essa citocina (VENIHAKI et al., 2001).

A expressão insuficiente de IL-6 no endométrio pode contribuir para a perda fetal, sendo que esta é reduzida no endométrio de mulheres com abortos recorrentes, e no tecido fetal e placentário de camundongos híbridos CBA x DBA/2 (ZENCLUSSEN et al., 2003). Fêmeas de camundongos *Knockout* para o gene IL-6, exibem reabsorção embrionária elevada e predisposição ao parto distócico (PRINS et al., 2012).

A IL-10 é um polipeptídeo não glicosilado, sintetizado em células imunológicas, tecidos neuroendócrino e neural. Seu receptor (IL-10R) pertence à família de receptores de citocina de classe II, semelhante aos receptores para interferons. Sua produção é inibida pela IL-4, IL-13 e IFN- γ e, também, por sua autorregulação (LIN et al., 2000; RAEBURN et al., 2002; SOMMER E WHITE, 2010). Inibe as citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF- α , IL-1 e IL-6, produzidas por macrófagos e monócitos ativados, estimulando a produção endógena de citocinas anti-inflamatórias. Além disso, aumenta a proliferação de mastócitos e impede a produção de IFN- γ pelas células NK (ZHANG E AN, 2007; OLIVEIRA et al., 2011).

Na fêmea gestante, a IL-10 é expressa pelos trofoblastos, células NK uterinas, monócitos e células T reguladoras na decídua; entretanto, não se observa a expressão desta interleucina nos trofoblastos extravilosos (THAXTON E SHARMA, 2010; CHATERJEE et al., 2014). No camundongo, a IL-10 é expressa durante toda a gestação, com o pico ocorrendo no décimo segundo dia gestacional (SVENSSON et al., 2001). Um estudo para identificar o papel exato da IL-10 na gestação utilizou fêmeas gestantes de camundongo IL-10^{-/-} comparadas às fêmeas gestantes selvagens, e concluiu que não houve alterações no número de filhotes da ninhada ou no desenvolvimento fetal,

sugerindo que essa interleucina não é essencial para a gestação (ROBERTS et al., 2003). Contudo, ainda segundo estes autores, a IL-10 atua no crescimento e remodelação placentária, uma vez que as fêmeas de camundongos *knockout* para a IL-10 apresentaram aumento no tamanho da placenta e da rede sanguínea materna, sugerindo que, apesar de não desempenhar papel relevante para o crescimento e desenvolvimento fetais, previne a inflamação excessiva durante a gestação.

Baixos níveis de IL-10 têm sido associados ao aborto induzido por lipopolissacarídeos - LPS em fêmeas de camundongos (ATHANASSAKIS et al., 1999); entretanto, esse processo pode ser revertido por sua administração exógena (TERRONE et al., 2001). Em estudos realizados com modelos animais murinos, a administração de IL-10 recombinante foi capaz de reverter ou minimizar resultados gestacionais adversos, demonstrando que essa interleucina desempenha efeitos protetores em partos prematuros, abortos espontâneos e pré-eclâmpsia (KALKUNTE et al., 2010; THAXTON E SHARMA, 2010; CHATTERJEE et al., 2011; LAI et al., 2011; LIN et al., 2014; CHATTERJEE et al., 2014).

Em estudo conduzido em fêmeas gestantes de camundongo, Orsi et al. (2006) encontraram aumento na IL-10 após a metade da gestação, possivelmente para equilibrar a elevação paralela de TNF- α , IFN e IL-6 no período, indicando o papel modulador dessa citocina. Portanto, juntamente com a IL-4, sua regulação implica na redução da inflamação materna, permitindo as trocas ocorridas entre a decídua placentária e o trofoblasto fetal durante os diferentes estágios gestacionais, condição fundamental para a manutenção da tolerância imunológica durante a gestação (CHATERJEE et al., 2014; CHENG E SHARMA, 2015).

A IL-12 é uma citocina pleiotrófica do tipo 1 responsável pela mediação de várias atividades biológicas em células T humanas e NK, incluindo a indução da produção de IFN- γ , aumento da citotoxicidade mediada por células e efeitos comitogênicos com células T em repouso (LANGRISH et al., 2004).

Em fêmea de camundongo, a IL-12 é relacionada aos possíveis efeitos deletérios sobre a gestação por induzir ação pró-inflamatória Th1 (REINA et al., 2004). Em mulheres, a IL-12 está aumentada no fluido cervicovaginal materno (DUBICKE et al., 2010), placenta (EL-SHAZLY et al., 2004) e líquido amniótico

(LEMANCEWICZ et al., 2001) em casos de partos prematuros, em comparação às gestações a termo (ARABABADI et al., 2012).

Entretanto, em estudo conduzido em fêmeas de camundongos ICR (CD-1) para investigar os efeitos maternos e fetais da administração exógena de IL-12, observou-se que essa citocina não exerceu efeitos adversos sobre o desempenho reprodutivo, induzindo, apenas, discreta ação prejudicial nas mães, e decréscimo no número de somitos (mesoderma paraxial segmentado) nos embriões, porém sem diferenças nos parâmetros de desenvolvimento destes ao nascimento, sugerindo que a alteração dos somitos possa ter sido um estado transitório durante o tratamento (REINA et al., 2004).

De outra forma, essa citocina pode ser preponderante na regulação da função placentária ao final da gestação em mulheres e em modelos murinos, especialmente relacionada à citotoxicidade das células mononucleares decíduais (SUGITA et al., 2003) e ao aumento na produção de IL-2, TNF- α e IFN- γ , da qual é co-estimuladora (HUNTER et al., 1995; ORSI et al., 2006).

O IFN- γ é uma glicoproteína secretada por células T e células NK em resposta a uma variedade de estímulos. Células T CD8⁺ e células CD4⁺ produzem IFN- γ durante infecções virais (RUS E VIA, 2007). O IFN- γ possui efeitos múltiplos e pleiotróficos em células imunes e não imunes, incluindo a capacidade de inibir a proliferação de células Th2 e de induzir a mudança de classe de imunoglobulinas (promovendo a produção de IgG2a). A produção de IFN- γ durante uma resposta imune resulta em expansão preferencial de células Th1, e promove a morte de macrófagos em resposta a agentes microbianos e parasitas intracelulares. Também induz ou regula positivamente a expressão do complexo maior de histocompatibilidade - MHC de classe II em células imunes e não imunes, um efeito que pode contribuir para a patogênese da autoimunidade (RUS E VIA, 2007; OPPENHEIM, 2014).

Os IFNs são expressos pelo trofotoderma de primatas, roedores e animais ungulados durante o período de peri-implantação, e coordenam interações essenciais no útero ao longo do estabelecimento da gestação (BAZER et al., 2009). Em roedores, sua produção é induzida no início da formação da decídua e permanece no citoplasma da região trofotodérmica ao longo do desenvolvimento placentário (ASHKAR E CROY, 1999), sendo que, no terço médio da gestação, o IFN- γ é detectado em células gigantes trofoblásticas

(JUDITH E MAIZEL, 1997; KONIECZNY et al., 1998). Seus receptores IFN- γ RI e IFN- γ RII são encontrados em oócitos e embriões pré-implantados de camundongos (YUI et al., 1994; MATTHIESEN et al., 1998).

Durante a implantação embrionária, o IFN- γ contribui para o início do remodelamento vascular endometrial, angiogênese nos locais de implantação e manutenção de componentes da placenta em gestações normais de roedores (MURPHY et al., 2009), mas sua produção elevada é prejudicial para a sobrevivência do embrião (ROBERTSON et al., 2018).

O tratamento de fêmeas de camundongos gestantes e que não possuem órgãos linfoides com IFN- γ recombinante de camundongo, induziu morfologia normal em suas artérias decíduas e espirais, corroborando a afirmação de que níveis fisiológicos de IFN- γ são importantes para o desenvolvimento decidual e remodelamento arterial gestacional nessa espécie (MURPHY et al., 2009).

Entretanto, em cultivos embrionários na mesma espécie, observou-se que o IFN- γ inibiu o desenvolvimento do embrião (HILL, 1992) e, também alterou a expressão de proteínas necessárias para a adesão embrionária (FONTANA et al., 2004). Sua administração sistêmica exógena no período pré-implantacional impediu a implantação e inibiu a manutenção da gestação (CHAOUAT et al., 1990; MARTAL et al., 1997). Outra ação observada foi inibição da secreção do fator estimulador de granulócitos e macrófagos - GM-CSF, uma citocina-chave que promove o crescimento e diferenciação do blastocisto, em células epiteliais do trato reprodutivo de camundongos e humanos (ROBERTSON et al., 2018).

Portanto, essa citocina pró-inflamatória apresenta diversos papéis sobre a interface materno-fetal no desenvolvimento inicial da gestação. Enquanto níveis fisiológicos são importantes para angiogênese e remodelamento dos vasos uterinos que garantem o sucesso da implantação, concentrações elevadas estão relacionadas às complicações gestacionais que incluem, principalmente, a perda fetal (MURPHY et al., 2009).

A MCP-1 (MCP-1/CCL2) é um membro da família de quimiocinas C-C e um potente fator quimiotático para monócitos. É produzida por diferentes tipos celulares, incluindo células endoteliais, epiteliais, fibroblastos, músculo liso e células monocíticas, entre outros (CUSHING et al., 1990; STANDIFORD et al., 1991; BROWN et al., 1992; BARNA et al., 1994). A produção por essas células é importante em respostas imunes antivirais, na circulação periférica e nos

tecidos; no entanto, os monócitos/macrófagos são considerados sua principal origem (YOSHIMURA et al., 1989). Está entre os membros mais estudados da família das quimiocinas e tem demonstrado ser um potencial ponto de intervenção para o tratamento de várias doenças em humanos, incluindo esclerose múltipla (SORENSEN et al., 2004), artrite reumatoide (HAYASHIDA et al., 2001), aterosclerose (KUSANO et al., 2004) e diabetes melito (SARTIPY E LOSKUTOFF, 2003). É importante para a regulação da migração e infiltração de monócitos, basófilos, linfócitos T e células NK em vários tecidos, incluindo os ovários (DESHMANE et al., 2009).

As propriedades da MCP-1 e sua produção por diferentes tipos celulares, além de sua abundante presença no tecido luteal, sugerem um papel deste como desencadeador do influxo de macrófagos, observado no corpo lúteo em estágio avançado (PENNY et al., 1998). Os macrófagos estão envolvidos na destruição rápida do tecido luteal que ocorre após a luteólise funcional (BAGAVANDOSS et al., 1988; PENNY et al., 1998). A MCP-1 foi descrita em células luteais suínas (HOSANG et al., 1994), e sua expressão aumentada é vista no corpo lúteo da fêmea de rato antes do influxo de monócitos/macrófagos no estágio luteal tardio e regressão induzida pela prolactina (BOWEN et al., 1996; TOWNSON et al., 1996). Em vacas, os macrófagos estão envolvidos na destruição de tecido luteal após a luteólise, tendo um papel da MCP-1 no controle do influxo de macrófagos no corpo lúteo em bovinos (PENNY et al., 1998).

Em mulheres, níveis fisiológicos de MCP-1 estão transitoriamente elevados no líquido folicular periovulatório e em células do estroma ovariano durante o processo ovulatório (DAHM-KAHLER et al., 2009), contribuindo para a ovulação. Já na obesidade, os níveis de MCP-1 estão anormalmente elevados no tecido adiposo, levando ao recrutamento de monócitos teciduais (KANANDA et al., 2006), favorecendo um estado inflamatório crônico de baixo grau. Em estudos com animais, o RNAm do MCP-1 é superexpressado no tecido adiposo de camundongos geneticamente obesos se comparados com ninhadas de tipo selvagem (SARTIPY E LOSKUTOFF, 2003). Estudos *in vitro* adicionais dos mesmos pesquisadores sugerem que a MCP-1 pode contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina, induzindo a dislipidemia.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, multifuncional, secretada predominantemente por monócitos/macrófagos, e que possui efeitos sobre o

metabolismo lipídico, coagulação, resistência à insulina e funções endoteliais (MAHDI, 2011). Está envolvida na patogênese de uma série de processos fisiológicos que controlam inflamação, respostas antitumorais e homeostase do sistema imunológico (AGGARWAL, 2003; CROFT, 2009). O TNF- α é reconhecido por sua atividade protetora contra patógenos, sendo um produto de células T CD4 e CD8 efetoras ou células inatas, que podem induzir a morte de células infectadas (MEHTA et al., 2016). Também é conhecido por sua atuação nos tecidos, onde controla a atividade inflamatória por meio dos efeitos sobre células estruturais, como fibroblastos e células epiteliais. Estas ações são amplamente mediadas pelo receptor de TNF 1 - TNFR1 (COPE, 1998; KOLLIAS E KONTOYIANNIS, 2002; CLARK et al., 2005; SFIKAKIS, 2010), que é ubiquamente expresso por quase todos os tipos de células e tem sido sugerido como o principal receptor solúvel para TNF- α (MEHTA et al., 2016).

Nos processos reprodutivos de fêmeas de roedores, o TNF- α atua no desenvolvimento folicular do ovário (JIANG E AMES, 2003), esteroidogênese (HALES et al., 1994; SASSON et al., 2002), ovulação (HALES et al., 1994; BRÄNNSTRÖM et al., 1995), luteólise (ABDO et al., 2003) e atresia (MORRISON E MARCINKIEWICZ, 2002; CUI et al., 2011).

No ovário, o TNF- α é encontrado em células ovarianas e no fluido folicular de várias espécies, como roedores, animais domésticos e humanos, e também em oócitos, células da granulosa e da teca, células endoteliais, macrófagos e corpo lúteo (TERRANOVA, 1997; SAKUMOTO E OKUDA, 2004; WIJAYAGUNAWARDANE E MIYAMOTO, 2004; ORSI et al., 2007). É secretado em grandes quantidades por macrófagos e neutrófilos ativados e por células não imunes, como células endoteliais e fibroblastos (SOUZA E URIBE-VELÁSQUEZ, 2008).

Embora o TNF- α promova a angiogênese (GARDINER et al., 2005), seus níveis permanecem baixos durante a implantação embrionária (ORSI et al., 2006) e terço inicial da gestação, sendo que níveis elevados dessa citocina ocorrem somente em seu terço final (ATHANASSAKIS E ICONOMIDOU, 1996), possivelmente para induzir a síntese de metaloproteinases em preparação para o trabalho de parto (VADILLO-ORTEGA E ESTRADA-GUTIERREZ, 2005). É provável que essa concentração mínima durante boa parte da gestação seja influenciada pelo ambiente hormonal uterino, já que sua liberação é

inversamente correlacionada à progesterona sérica em fêmeas de camundongos (HIRABAYASHI et al., 1999), e aumento de seus níveis está associado à complicações gestacionais e partos prematuros (ZENCLUSSEN et al., 2003).

O sistema imunológico contribui para a natureza transitória do corpo lúteo (desenvolvimento, manutenção e regressão) através da regulação de leucócitos no ovário, e secreção de citocinas reguladoras, entre outras ações. Células T, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos produzem e secretam interleucinas, prostaglandinas, IFN- γ , TNF- α e fatores angiogênicos, tais como VEGF-A e FGF2 (REYNOLDS et al., 1994; SHIRASUMA et al., 2012; GALVÃO et al., 2013). Portanto, durante a luteólise, há aumento significativo no número dessas células no corpo lúteo, contribuindo para a apoptose de células luteais e posterior fagocitose de debris, auxiliando a remodelação da matriz luteal (WEEMS et al., 2006), caracterizando a cascata luteolítica como uma resposta imune e inflamatória (ALVARES et al., 2017).

Os avanços científicos nas últimas décadas possibilitaram o reconhecimento da importância do sistema imunológico para a fisiologia reprodutiva feminina, especialmente a complexa ação das citocinas sobre os processos reprodutivos femininos. O conhecimento adquirido sobre o equilíbrio Th1 / Th2 e a tolerância imunológica necessária para manutenção da gestação, bem como a realização de análises comparativas das mais diferentes citocinas entre várias espécies mamíferas, deve facilitar a pesquisa na área da biologia reprodutiva nos próximos anos (ALVARES et al., 2017).

2.2. Nutracêuticos na reprodução de fêmeas

O termo nutracêutico se refere aos ingredientes alimentícios, suplementos alimentares e compostos antioxidantes que, agregados ao valor nutricional dos alimentos, proporcionam benefícios específicos à saúde. Muitos nutracêuticos, como os suplementos nutricionais, vitaminas e antioxidantes, demonstraram melhorar o desempenho reprodutivo e apresentaram eficácia no tratamento da senescência reprodutiva e na infertilidade em humanos (SIGH, 2016).

Diversas plantas apresentam esse benefício por possuírem em sua estrutura compostos bioativos como polifenóis, e flavonoides, entre outros, que possuem atividade fitoterápica, nutracêutica e antioxidante, com efeitos superiores aos antioxidantes sintéticos por apresentarem menor citotoxicidade e

resíduos (GUPTA E SHARMA 2006; NAGULENDRAN et al., 2007; SEN et al., 2010).

Em geral, todos esses benefícios são explicados pelas suas propriedades antioxidantes (FRANKEL et al., 1995), anti-inflamatórias (HAQQI et al., 1999) e anticarcinogênicas (YANG et al., 2001). Entretanto, apesar do sucesso, muitos desses compostos ainda não tiveram todos os seus efeitos estudados em organismos animais e/ou humanos e, conseqüentemente, não tiveram sua eficácia totalmente comprovada (SIGH, 2016).

2.2.1. Resveratrol

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é uma fitoalexina pertencente à família estilbeno, sintetizado naturalmente na planta nas formas isômeras, *trans*- e *cis*-resveratrol (3,5,4'-trihidroxi- *trans*-estilbeno e 3,5,4'-trihidroxi- *cis*-estilbeno – Figura 1), *trans*- e *cis*-piceido (trans-resveratrol 3-O-β-glucosideo e cis-resveratrol 3-O-β-glucosideo) e *viniferins* - trans-viniferins (MORENO et al., 2012; DE VRIES et al., 2018), sendo considerado o composto fenólico de maior eficácia biológica (FRÉMONT, 2000). Esse polifenol é um nutracêutico que tem atraído atenção devido ao seu potencial farmacológico para o tratamento de diferentes enfermidades (BERMAN et al., 2017).

O resveratrol foi isolado, pela primeira vez, na planta *Veratrum grandiflorum*, na década de 1940 (AGGARWAL et al., 2004) e está presente em uvas, amendoins e em diversas frutas vermelhas (BERMAN et al., 2017). Os compostos estilbenos são conhecidos por sua capacidade de fornecer resistência às plantas contra infecções microbianas e fúngicas (BAVARESCO et al., 1997).

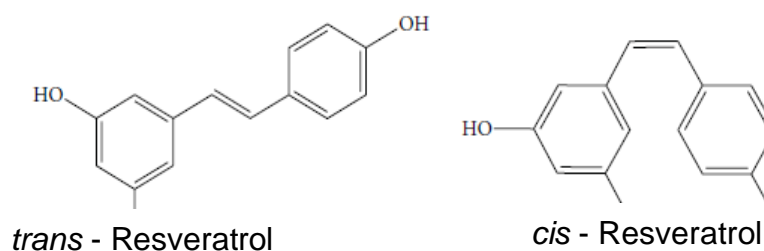


Figura 1. Estrutura química do *trans*- e *cis*-Resveratrol
 Fonte: Gambini et al. (2015)

Na uva (*Vitis vinífera* L.), esse composto polifenólico se localiza, principalmente, na casca, nas células epidérmicas e nas sementes e, em menor quantidade, na polpa, sendo que a obtenção de elevadas concentrações de resveratrol depende da variedade da planta, do tipo da uva, do grau de infecção pelo fungo *Botrytis cinerea*, de fatores ambientais, do solo e das práticas enológicas (INFANTE, 1997; BAVARESCO, 2003). A biossíntese do resveratrol ocorre por estresse causado pelo ataque fúngico, dano mecânico à uva, exposição à radiação ultravioleta ou a agentes químicos (PIROLA E FRÖJDÖ, 2008; PAN et al., 2009), sendo desencadeada por um sinal químico, o qual induz o aumento da expressão do gene da estilbeno sintetase, responsável pela formação da enzima de mesmo nome que, por sua vez, catalisa a reação com alguns substratos presentes nas plantas, originando o resveratrol na área afetada (SCHRÖDER et al., 1988; JEANDET et al., 2002).

Sua presença no vinho tinto (concentrações de 0,1–14,3 mg/L) tem sido sugerida como uma solução para o “paradoxo francês”, população na qual se observa uma taxa inesperadamente baixa de doenças cardíacas, apesar de suas dietas ricas em gordura saturada (RENAUD E DE LORGERIL, 1992; KOPP, 1998; SHUKLA E SINGH, 2011). Acredita-se que isso ocorra devido ao consumo regular da bebida e, conseqüentemente, pela capacidade do resveratrol em mimetizar os efeitos da restrição calórica (BERMAN et al., 2017), contribuindo para a redução de doenças metabólicas (PARK et al., 2012), incluindo efeitos cardioprotetores, antiobesogênicos (MARTEL et al., 2017), antiateroscleróticos (FAN et al., 2008) e antidiabéticos (ZHU et al., 2017).

Em animais de laboratório alimentados com uma dieta rica em gordura, o resveratrol diminuiu o ganho de peso corporal, a porcentagem de gordura intra-abdominal, os triglicérides séricos, o colesterol total e os ácidos graxos livres - AGL (RIVERA et al., 2009; SHARMA et al., 2017). Em mulheres gestantes com sobrepeso, a suplementação de 80 mg de resveratrol durante 60 dias, apresentou efeitos metabólicos positivos, com a redução da incidência de diabetes melito gestacional, melhora do perfil lipídico e redução da glicose sanguínea (MALVASI et al., 2017).

Além de seu efeito sobre o metabolismo, também se reconhece seus efeitos anti-inflamatórios (OLIVEIRA et al., 2017), antioxidativos (TRUONG et al., 2017), anticarcinogênicos (FARZAEI et al., 2016) e sua ação no retardamento

do início e progressão de muitas doenças através de diferentes mecanismos (BERMAN et al., 2017).

Dentre esses mecanismos, destaca-se a ativação da enzima sirtuína 1 - SIRT1 (Figura 2), uma das sete formas pertencentes à família das proteínas sirtuínas (CHUNG et al., 2010), sendo esta enzima NAD⁺-dependente da desacetilação das histonas, atuante na regulação de diversos fatores transcricionais (PIROLA E FRÖNJÖ, 2008). Dessa forma, a SIRT1 afeta metabolismo, resistência ao estresse, sobrevivência, senescência celular, função imune da inflamação, funções endoteliais e ritmos circadianos. Portanto, ao atuar sobre essa enzima, o resveratrol intervém no controle metabólico anormal, inflamação e defeitos do ciclo celular e apoptose (YU et al., 2012; BERMAN et al., 2017).

No ovário, o resveratrol protege a função mitocondrial pela ativação do gene SIRT1, encontrado em células da granulosa, células do *cumulus* e oócitos (MORITA et al., 2012; WANG et al., 2014). Em um estudo experimental em fêmeas de ratos, no qual avaliaram o efeito do resveratrol (20 mg/kg/dia) nos ovários em diferentes faixas etárias, Kong et al. (2011) observaram aumento significativo do número total de oócitos, diminuição do número de folículos atrésicos e da inibição da apoptose. Em outro estudo, com fêmeas de camundongos, verificando o efeito do resveratrol sobre a infertilidade associada à idade, Liu et al. (2013) concluíram que este polifenol protege a fertilidade das mesmas contra as mudanças relacionadas ao envelhecimento e proporciona aumento do número de folículos saudáveis e da quantidade e qualidade dos oócitos.

A gestação desencadeia um estado fisiológico de estresse oxidativo materno que é agravado pela ingestão de dietas com baixo teor proteico. Em fêmeas de ratos alimentadas com dietas de baixo teor proteico, Vega et al. (2016) demonstraram que a ingestão de resveratrol (20 mg/kg) durante a gestação, proporcionou a diminuição do estresse oxidativo na mãe e na prole gerada, sugerindo que o estresse oxidativo é um dos prováveis mecanismos responsáveis pela programação do desenvolvimento de enfermidades em adultos, desencadeadas pela nutrição fetal deficiente, oriunda de uma nutrição materna pobre em proteínas e de função placentária prejudicada.

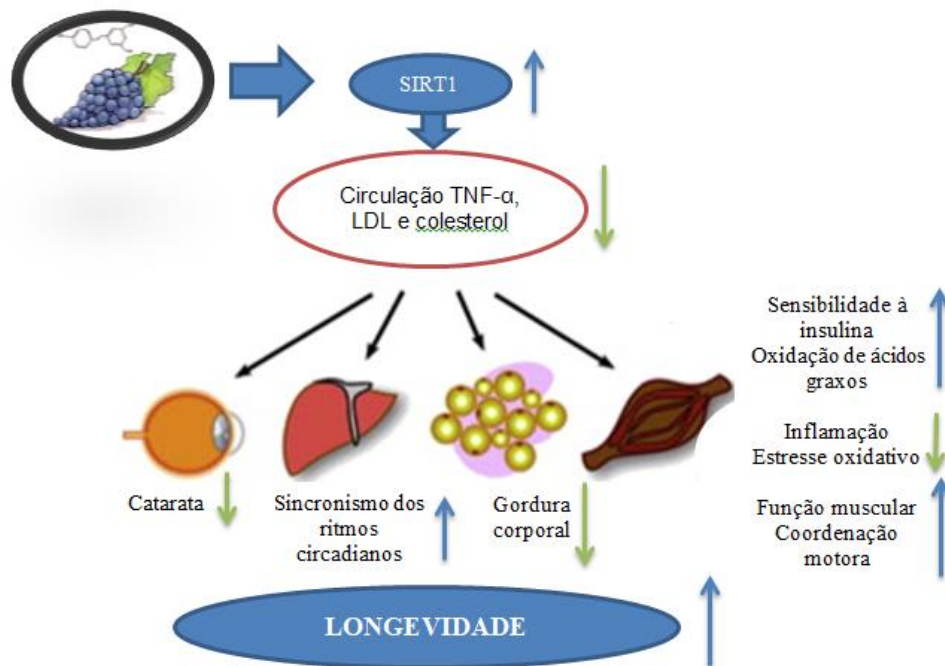


Figura 2. Ativação da SIRT1 pelo resveratrol melhora saúde metabólica e aumenta longevidade

Fonte: Adaptado de Mitchell et al. (2014)

Além do estresse oxidativo desencadeado fisiologicamente na gestação em fêmeas de rato, a presença de hipóxia materna é um importante fator estressor que promove a restrição do crescimento intrauterino e aumenta a susceptibilidade dos descendentes às doenças cardiovasculares (MORTON et al., 2010; RUEDA-CLAUSEN et al., 2011a) e à síndrome metabólica (RUEDA-CLAUSEN et al., 2011b). Em fêmeas gestantes de roedores submetidas à hipóxia pré-natal e suplementadas com resveratrol (4 g/kg) adicionado à ração, a hipóxia causou uma redução na ingestão alimentar e diminuição no ganho de peso das mães; porém, mesmo com a diminuição da ingestão do antioxidante, foi possível detectá-lo no plasma das mães hipóxicas e de seus fetos, indicando que o mesmo é capaz de atravessar a placenta e afetar diretamente o feto (BOURQUE et al., 2012).

O consumo materno de resveratrol pode melhorar o metabolismo da glicose em fêmeas gestantes e em seus descendentes, com efeitos positivos sobre a tolerância à glicose e a diminuição da resistência à insulina (VEGA et al., 2016). Um estudo conduzido com primatas não humanos demonstrou os efeitos positivos do antioxidante sobre o metabolismo da glicose nas mães e nos seus descendentes, diminuindo o peso corporal, melhorando a tolerância à glicose e aumentando o fluxo sanguíneo na artéria uterina, além de reduzir a deposição

de triglicerídeos no fígado e diminuir a inflamação placentária (ROBERTS et al., 2014). Similarmente, ao empregar um modelo genético de camundongos com diabetes melito gestacional, Yao et al., (2015) observaram que a ingestão de 10 mg/kg/dia de resveratrol antes e durante a gestação, reduziu significativamente a hiperglicemia, diminuiu a resistência à insulina, aumentou a sobrevivência fetal e diminuiu o peso corporal ao nascimento.

A ingestão materna de resveratrol melhora o metabolismo lipídico das mães e da descendência gerada, e o seu consumo pelas mães (50 mg/L na água de beber) durante a gestação e a lactação, reduziu o peso corporal, o nível sérico de leptina e o peso do tecido adiposo visceral e subcutâneo na prole gerada de fêmeas de ratos da linhagem Wistar, sendo que as fêmeas descendentes foram mais afetadas, indicando um impacto do dimorfismo sexual (ROS et al., 2018). Franco et al. (2016) concluíram que a ingestão materna de 30 mg/kg/dia de resveratrol diminuiu o peso corporal e a massa gorda na prole gerada, além de reverter a hiperleptinemia e melhorar a sinalização da leptina hipotalâmica. No trabalho de Singh et al. (2011), a administração de 100 mg/kg de resveratrol do terceiro ao décimo segundo dias de desenvolvimento embrionário, em fêmeas de ratos gestantes diabéticas, preveniu a ocorrência de estresse oxidativo e apoptose nos embriões, e diminuiu os níveis de colesterol (41,74%) e triglicerídeos (60,64%) nas mães.

Somado à sua eficácia sobre o metabolismo da fêmea e seus descendentes, e ao fato de se caracterizar como um composto natural, o uso do resveratrol como um nutracêutico (BRASIL, 2002) e agente terapêutico para muitas doenças, tem sido amplamente pesquisado em diversos estudos pré-clínicos (PERVAIZ, 2001; BOOCOOCK et al., 2007; SARKAR et al., 2009; LI et al., 2010). Seu uso é especialmente interessante para pacientes com câncer, por causa dos altos riscos associados aos tratamentos tradicionais agressivos, incluindo cirurgia e quimioterapia (BERMAN et al., 2017). Foi demonstrado que o resveratrol é capaz de modular várias vias de transdução de sinal intracelular que, muitas vezes, apresentam erro durante o curso da carcinogênese (KUNDU E SURH, 2008).

A ingestão de resveratrol durante a gestação acarreta benefícios à mãe e à descendência gerada; entretanto, os mecanismos envolvidos nestes efeitos ainda não estão completamente elucidados, e acredita-se que a programação

do desenvolvimento fetal possa ser um dos mecanismos que explique a relação entre nutrição e consumo de antioxidantes maternos e a saúde metabólica dos filhos (COSTA-SILVA et al., 2016). Sabe-se que as propriedades anti-inflamatórias (OLIVEIRA et al., 2017) e antioxidantes (TRUONG et al., 2017) do resveratrol podem diminuir a reação inflamatória na placenta e normalizar o nível de estresse oxidativo embrionário (ROBERTS et al., 2014). Além disso, existem os efeitos anticarcinogênicos do antioxidante, refletidos por sua capacidade em bloquear a ativação de vários agentes cancerígenos e estimular a desintoxicação, para evitar danos oxidativos ao DNA da célula-alvo (AGGARWAL et al., 2004; SHANKAR et al., 2007) e, ainda, sua competência em inibir processos angiogênicos e metastáticos da progressão tumoral, o que indica os potenciais efeitos quimiopreventivos e quimioterápicos do resveratrol (GARG et al., 2005; KUNDU E SURH, 2008).

2.2.2. Canjiqueira

A família Malpighiaceae, conjunto de plantas comuns no cerrado brasileiro e Pantanal Sul Mato-Grossense, são caracterizados por frutas secas ou carnudas, deiscentes ou indeiscentes, lisas, ásperas ou aladas (DAVIS E ANDERSON, 2010). É amplamente utilizada para fins alimentares e medicinais, principalmente no tratamento de infecções (ALVES et al., 2000), inflamações (MALDINI et al., 2009) e hemorragias (NISHIJIMA et al., 2009). Vários gêneros pertencentes à família apresentam frutos nutracêuticos, como é o caso do gênero *Byrsonima*. Os frutos deste gênero apresentam atividade anti-inflamatória e são comercializados em todo o Brasil (GUILHON-SIMPLICIO E PEREIRA, 2011).

A espécie *Byrsonima cydoniifolia* A. Juss (Malpighiaceae), popularmente conhecida como canjiqueira, canjicão ou murici (Figura 3), é uma planta de porte arbustivo de 1 a 5 metros de altura, que se desenvolve em regiões sob elevada incidência luminosa. É considerada invasora de pastagens nativas na região do Pantanal, sendo tolerante às queimadas, exceto quando jovens (POTT E POTT, 1994). A espécie é muito comum no Pantanal, encontrada em bordas de cordilheiras, capão, campo e cerrado, ocorrendo tanto em áreas secas quanto em regiões sujeitas às inundações na época das chuvas (SANTOS et al., 2008).



Figura 3. *Byrsonima cydoniifolia* A. Juss no Pantanal Sul Mato-Grossense
Fonte: arquivo pessoal

A planta é uma espécie forrageira e tem potencial para curtume por possuir casca com oxalato de cálcio e tanino (POTT E POTT, 1994). A casca do fruto (Figura 4) é fonte de taninos, compostos presentes em vegetais responsáveis pelo sabor adstringente, e tem sido utilizada pela cultura popular na cicatrização de ferimentos, contra infecções intestinais e no tratamento de erisipela (POTT et al., 2004). A canjiqueira fornece alimento para a fauna, e embora seja bem conhecida na medicina popular pelo uso de casca, folhas e frutos, também proporciona benefícios para a saúde através da presença de compostos bioativos, sendo utilizada por moradores locais para a elaboração de sucos, geleias, sorvetes e licores (SANTOS et al., 2009; NERI-NUMA et al., 2018).



Figura 4. Frutos de *Byrsonima cydoniifolia* A. Juss
Fonte: arquivo pessoal

A análise dos frutos mostram altos níveis de fibra alimentar, além de carotenóides (β -caroteno), vitaminas C e E (HAMACEK et al., 2014).

Segundo estudos de Prates et al. (2015), a espécie apresenta altos níveis de compostos bioativos em frutos verdes, ricos em ácido ascórbico, taninos e compostos fenólicos. Também há relatos da presença de ácidos cafeico, ferúlico e gálico, galato de metila, catequina e quercetina (MALTA et al., 2013; NERINUMA et al., 2018).

O ovário é considerado um local primário de acúmulo de ácido ascórbico, com maior concentração deste na teca interna, nas células da granulosa e no corpo lúteo (KALA et al., 2017). Em cobaias, a deficiência de vitamina C desencadeou intensa atrofia ovariana, com atresia folicular generalizada e a retomada prematura da meiose (SEKHON et al., 2010), enquanto que em fêmeas de camundongos senis, a administração oral de vitaminas C e E melhorou o número e qualidade dos oócitos (TARÍN et al., 2002), demonstrando a importância dessa vitamina antioxidante para o sucesso da reprodução em fêmeas de roedores (KALA et al., 2017).

O tanino, outro composto presente no fruto da canjiqueira, desempenha um importante papel na saúde humana, e possui numerosas propriedades biológicas (ZAREI et al., 2011). Diferentes taninos hidrolisáveis, de partes comestíveis ou não de plantas, demonstraram importante atividade biológica, com propriedades antitumorais, antimutagênicas, antidiabéticas, antiproliferativas, antibacterianas e antimicóticas (BUZZINI et al., 2008; ARAPTSAS, 2012).

Santos et al. (2017) caracterizaram e quantificaram compostos presentes no extrato hidroetanólico dos frutos de *B. cydoniifolia*, e identificaram atividades anti-inflamatória e anti-hiperalgésica nos testes realizados em camundongos, sendo que, entre os compostos identificados, há a significativa presença de trans-piceatanol.

O piceatanol (3,40,30,5-trans-tri-hidroxiestilbeno) é um análogo hidroxilado do resveratrol, que apresenta dois anéis fenólicos ligados por uma dupla ligação de estireno e que ocorre naturalmente (WOLTER et al., 2002; PIOTROWSKA et al., 2012). Existe em duas formas isoméricas: cis- e trans-piceatanol (KUKREJA et al., 2014). Geralmente, sua forma isomérica trans é mais estável quando comparada à forma cis - Figura 5 (WOLTER et al., 2002; KUKREJA et al., 2013). É encontrado em diversas plantas como a uva, o maracujá e o chá branco, sendo considerado um potente antioxidante

(KUKREJA et al., 2013). Além dos efeitos antioxidantes, o piceatanol exibe potenciais propriedades anticancerígenas e quimiopreventivas, apresentando capacidade de suprimir a proliferação de uma grande variedade de células tumorais presentes em leucemias, linfomas, tumores de mama, próstata, cólon e melanomas (PIOTROWSKA et al., 2012).

Embora haja uma semelhança estrutural entre o resveratrol e o piceatanol e, mesmo que o potencial terapêutico deste último seja menos explorado em pesquisas, nos últimos anos, esse estilbeno tem atraído a atenção de diversos pesquisadores para suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que se apresentam superiores ao resveratrol (PIOTROWSKA et al., 2012; CHOO et al., 2014).

Na pesquisa realizada por Santos et al. (2017), observou-se que os frutos de *B. cydoniifolia* apresentaram maior quantidade de trans-piceatanol que algumas variedades de uvas (VINCENZI et al., 2013), normalmente conhecidas por acumular esses compostos. Também identificaram o resveratrol, sendo a primeira descrição da presença desse composto no gênero *Byrsonima*, e encontraram derivados do ácido gálico-quínico e flavonoides.

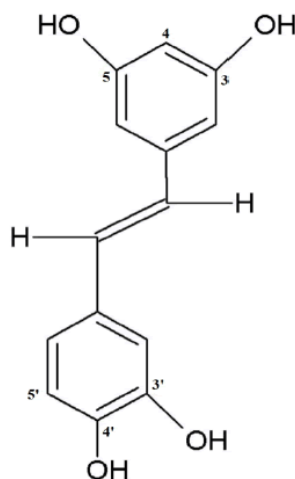


Figura 5. Estrutura química do piceatanol
Fonte: Kukreja et al. (2014)

Essa caracterização do fruto confirma a presença de atividades anti-inflamatória e anti-hiperalgésica da canjiqueira. Li et al. (2013) mostraram que existe uma correlação positiva entre atividade antioxidante e teor de fenol nas plantas. Portanto, o fruto da *B. cydoniifolia* pode ser eficaz no tratamento da inflamação e tem potencial para ser usado como nutracêutico, ainda que estudos

adicionais sejam necessários para elucidar quais mecanismos e mediadores estão envolvidos nos efeitos observados (SANTOS et al., 2017).

2.3. Perfil metabólico na reprodução da fêmea

O sucesso da reprodução depende da liberação de um oócito preparado para o processo de fertilização e subsequente desenvolvimento do embrião e feto, mas, para que isso ocorra, a capacitação deste oócito depende de um crescimento gradual e coordenado, com sua maturação associada à de suas células somáticas adjacentes, no folículo ovariano (DUNNING et al., 2014). Estes folículos crescem desde seu estágio primordial, no qual o oócito é cercado por uma única camada de células da granulosa, até o estágio pré-ovulatório, com um antro repleto de fluido que acumula reservas de nutrientes, RNAm, proteínas, carboidratos, aminoácidos, lipídios, fatores de crescimento e organelas, em especial, grandes quantidades de mitocôndrias, essenciais à sua sobrevivência (SUTTON et al., 2003; DUNNING et al., 2014). Esse fluido se forma tanto pela difusão de moléculas provenientes de capilares presentes na camada da teca, como, também, pela produção local das células adjacentes ao folículo (VAN MONTFOORT et al., 2014).

Esses processos de maturação do oócito e proliferação celular consomem muita energia, e requerem a geração de ATP a partir de estoques de energia celular. Níveis adequados de ATP intracelular são necessários para um ótimo desenvolvimento oocitário (VAN BLERKOM et al., 1995) e, portanto, o fornecimento de substrato energético através do fluido folicular e do complexo *cumulus*-oócito - CCO, certamente, contribuirá para a qualidade desse oócito (DUNNING et al., 2014).

Os lipídios intracelulares apresentam-se como uma fonte de energia endógena em potencial para os oócitos. Evidências demonstram que os lipídios são importantes para a maturação do oócito e o desenvolvimento embrionário inicial, especialmente em animais de produção (LEESE, 2012). Em bovinos e suínos, os oócitos consomem triglicerídeos (FERGUSON E LEESE, 1999; STURMEY E LEESE, 2003; SELI et al., 2014), ao passo que, em camundongos, os oócitos regulam positivamente a expressão de enzimas necessárias para a β -oxidação durante sua maturação (DUNNING et al., 2010; SELI et al., 2014). A β -oxidação, que ocorre na matriz mitocondrial, é responsável pelo catabolismo

dos ácidos graxos de cadeia longa para produzir ATP (DUNNING et al., 2014). Observou-se que a ablação do *Acox1*, gene responsável pela β -oxidação, levou à esterilidade fêmeas de camundongos e, ainda, foi associada a ovários menores (FAN et al., 1996); entretanto, o mecanismo fisiológico que liga o *Acox1* à esterilidade feminina, ainda não foi completamente esclarecido (DUNNING et al., 2014).

O colesterol é um lipídio esteróide essencial para o desenvolvimento de mamíferos, uma vez que sua presença determina a fluidez da membrana, sendo necessário em células em proliferação para a síntese de membrana (WILLNOW et al., 2007; WOOLLETT, 2008). O colesterol também atua como precursor de hormônios esteróides, fundamentais para a maturação folicular ovariana; por isso, quantidades substanciais desse esteróide precisam ser transportadas para as células foliculares ou sintetizadas localmente pelas células da teca e da granulosa (VAN MONFOORT et al., 2014).

Por ser praticamente insolúvel em água, seu transporte através da fase aquosa do sangue ou de fluidos corporais, é realizado por um sistema especializado de lipoproteínas, as lipoproteínas de alta densidade - HDL, lipoproteínas de baixa densidade - LDL e lipoproteínas de densidade muito baixa - VLDL (SIMPSON et al., 1980; PERRET et al., 1985; VOLPE et al., 1991; JASPARD et al., 1997; ANNEMA E TIETGE, 2012; DUNNING et al., 2014).

O fígado desempenha papel central no metabolismo sistêmico dessas lipoproteínas, uma vez que o colesterol presente nos hepatócitos é derivado da dieta e sintetizado no fígado em partículas de VLDL secretadas na corrente sanguínea (DIKKERS E TIETGE, 2010; ANNEMA E TIETGE, 2012). O VLDL contém, como componentes principais, a apolipoproteína B - apo B e triglicerídios (SHELNESS E LEDFORD, 2005). A hidrólise do triglicerídio pela ação da lipoproteína lipase, o remodela para LDL, uma lipoproteína menor e mais densa, sendo que esta é encontrada dentro de praticamente todas as células do organismo, através da mediação de receptores (DALLINGA-THIE et al., 2010).

Além dos hepatócitos, os enterócitos também são capazes de sintetizar e secretar lipoproteínas contendo apo B (PAN E HUSSAIN, 2012). Outros órgãos como coração, placenta e ovário, também possuem essa capacidade (BOREN et al., 1998; GAUTIER et al., 2010; HUSSAIN et al., 2012).

Na via reversa do transporte do colesterol, este é efluído por moléculas transportadoras específicas, as HDLs, que são consideravelmente menores e mais heterogêneas que as VLDLs e LDLs, e sintetizadas, principalmente, por hepatócitos (cerca de 70%) e enterócitos (30%) (ANNEMA E TIETGE, 2012; TRIOLO et al., 2013). As HDLs transportam o colesterol de volta para o fígado, onde, após a captação mediada pelo seu receptor, pode ser armazenado ou secretado diretamente na bile ou metabolicamente convertido em ácidos biliares (DIKKERS E TIETGE, 2010; ANNEMA E TIETGE, 2012).

No folículo ovariano, o colesterol, sob o controle do hormônio luteinizante - LH, é convertido em androstenediona que, por sua vez, é convertida em estrogênio, sob a ação do FSH, essencial para prevenir a atresia folicular (ERICKSON E SCHREIBER, 2001).

Após a ovulação, as células da granulosa e da teca se diferenciam em células luteinizadas no corpo lúteo e, novamente, o colesterol é necessário para a produção de progesterona, fundamental para a manutenção da gestação inicial (CHRISTENSON E DEVOTO, 2003).

As HDLs e LDLs fornecem colesterol para esteroidogênese através de vários mecanismos, como a absorção seletiva, endocitose de colesterol mediada por receptor, utilização de colesterol da membrana plasmática e utilização a partir de gotículas lipídicas intracelulares (FUJIMOTO et al., 2010; HUGHES et al., 2011). A HDL também fornece nutrientes lipídicos às células do *cumulus* e aos oócitos para a síntese da membrana e para outros processos essenciais à maturação do oócito (ROTHBLAT et al., 1999). Dessa forma, qualquer anormalidade no metabolismo da HDL que afete sua estrutura, composição e função, pode comprometer a fertilidade feminina (MIETTINEN et al., 2001).

Os triacilgliceróis e ácidos graxos estão presentes no fluido folicular de numerosas espécies, e há um crescente interesse em entender como esses substratos são utilizados por células somáticas ovarianas e oócitos para produção de energia (SIMPSON et al., 1980; PERRET et al., 1985; VOLPE et al., 1991; JASPARD et al., 1997; DUNNING et al., 2014).

A composição do fluido folicular apresenta grande relevância na fisiologia dos ovários, uma vez que estão presentes secreções das células granulosas, tecais e de constituintes do plasma que atravessam a barreira folicular e,

quaisquer alterações nesses componentes, refletem-se no fluido (ZACHUT et al., 2008; ATANASOV et al., 2016).

Ainda não há um consenso se a dieta influencia diretamente o metabolismo do colesterol nos folículos ovarianos. Sabe-se que os níveis de alguns parâmetros lipídicos, como o colesterol e HDL no soro, correlacionam-se com níveis encontrados no fluido folicular, mesmo que em concentrações muito menores, afetando a fertilidade feminina (VALCKX et al., 2012). Por outro lado, os níveis de VLDL no fluido folicular não se correlacionam aos níveis séricos, e acredita-se que as células foliculares sintetizam e regulam a secreção de VLDL no fluido, indicando que, dentro do ovário, há um microambiente autorregulado do metabolismo dessa lipoproteína (GAUTIER et al., 2010).

Estudos recentes mostram uma associação entre a dieta pré-concepção e o sucesso na fertilização *in vitro* - FIV, sendo que a adesão a uma alimentação rica em vegetais, frutas e óleos insaturados, conhecida como “Dieta do Mediterrâneo” aumentou a probabilidade de gestação em mulheres após a FIV (VUJKOVIC et al., 2010; TWIGT et al., 2012). Da mesma forma, em ratos, foi demonstrado que os estágios pré- e pós-natal são períodos sensíveis para a programação nutricional, e a proteína dietética durante a gestação ou lactação afetou as concentrações plasmáticas de colesterol e triacilgliceróis na prole (OZANNE et al., 2004).

Os oócitos armazenam grandes quantidades de lipídios e, durante a maturação oocitária, esses depósitos intracelulares lipídicos passam por intensas mudanças, a exemplo do que ocorre no oócito suíno, no qual as gotículas lipídicas sofrem uma acentuada distribuição periférica após a maturação *in vitro* (STURMEY et al., 2006), ou em bovinos, em que os oócitos exibem um pequeno, mas significativo aumento no número de gotículas lipídicas (AARDEMA et al., 2011). Em oócitos de ratos, as gotículas lipídicas exibem uma reorganização estrutural, agregando-se centralmente durante a maturação *in vitro* (YANG et al., 2010) e *in vivo* (WOOD et al., 2008; WU et al., 2010).

Assim, existe uma extensa informação sobre a prevalência de lipoproteínas, triacilgliceróis e ácidos graxos no fluido folicular; porém, não está claro até que ponto o metabolismo desses lipídios no líquido folicular fornece ATP para as células do *cumulus* e/ou oócito. Por outro lado, alguns autores relataram que a composição de ácidos graxos no fluido folicular difere da que

ocorre no plasma e que, no caso do folículo, depende, principalmente, da atividade estrogênica (RENAVILLE et al., 2010; ATANASOV et al., 2016). De fato, estudos demonstraram que os folículos possuem seu próprio metabolismo e composição lipídica, não refletindo, necessariamente, a composição plasmática (BENDER et al., 2010; ATANASOV et al., 2016). É provável que alterações nos níveis de ácidos graxos celulares causem modificações nas membranas que influenciam sua fluidez, e que a exposição excessiva à gordura saturada dietética possa estar associada ao dano mitocondrial nos oócitos, contribuindo, dessa forma, para a indução do estresse oxidativo (IGOSHEVA et al., 2010) e estresse do retículo endoplasmático (WU et al., 2012). Entretanto, é importante ressaltar que nenhum estudo, até o momento, comprovou correlação de quaisquer ácidos graxos específicos do fluido folicular com resultados na fertilidade feminina (DUNNING et al., 2014).

Também é provável que as células do *cumulus* influenciem diretamente nos níveis de triacilglicerol e/ou deposição de ácidos graxos no oócito, semelhante ao que ocorre com o colesterol (SU et al., 2008). Para corroborar essa informação, observou-se que a maturação *in vitro* de oócitos bovinos na ausência de células do *cumulus*, resultou em uma diminuição intracelular no armazenamento de lipídios (AUCLAIR et al., 2013), sugerindo que, na ausência de metabólitos fornecidos pelas células do *cumulus*, o oócito apresentou menor capacidade de armazenamento lipídico (DUNNING et al., 2014).

Estudos *in vitro* em várias espécies e utilizando diferentes metodologias, mostraram que o perfil lipídico dos oócitos é dinâmico e pode ser influenciado pelo ambiente externo (FERGUSON E LEESE, 1999; KIM et al., 2001; ADAMIAK et al., 2005; AARDEMA et al., 2011). Os lipídios armazenados no oócito e no embrião, em sua fase inicial, representam uma importante fonte de energia para a sobrevivência deste (STURMEY et al., 2009; McKEEGAN E STURMEY, 2012). No entanto, a atuação destes lipídios endógenos no desenvolvimento embrionário tem sido escassamente estudada, e pouco se sabe sobre o metabolismo lipídico em embriões (SELI et al., 2014). A maioria dos dados disponíveis sobre lipídios durante o desenvolvimento embrionário está relacionada à sua importância após a implantação (WOOLLETT, 2008; SELI et al., 2014). Observou-se que a inibição da biossíntese do colesterol é teratogênica e causou anormalidades cerebrais na prole de ratos na fase embrionária (SELI

et al., 2014). Além disso, os lipídios são necessários para a síntese de hormônios esteróides e desempenham importantes papéis no desenvolvimento do cérebro e em vias de sinalização cerebrais (WILLNOW et al., 2007; SELI et al., 2014), que são fundamentais em uma variedade de processos como embriogênese, homeostasia de tecidos adultos, restauração em processos inflamatórios crônicos e carcinogênese (YOSHIMOTO, 2011).

Portanto, o ajuste metabólico é crucial para o desenvolvimento adequado do feto. Diversas biomoléculas, incluindo ácidos graxos, colesterol e hormônios, são necessárias para manter o equilíbrio adequado durante a gestação, e qualquer anormalidade ou deficiência pode comprometer seriamente o desenvolvimento fetal (ZENG et al., 2017).

2.4. Programação fetal

A programação fetal ocorre a partir de um estímulo nutricional ou estressor durante o desenvolvimento intrauterino, resultando em respostas adaptativas do feto, que podem desencadear consequências anatômicas, metabólicas e fisiológicas permanentes (BARKER, 1998; GODFREY, 2002; SUGDEN & HOLNESS, 2002; CHANG et al., 2008).

O epidemiologista britânico David Barker foi quem primeiro estabeleceu a hipótese, conhecida como "Hipótese de Barker", em que tais mudanças programadas durante o período pré-natal predispõem o feto a certos problemas ou doenças pós-natais (BARKER, 1998), sendo que esse período susceptível coincide com o tempo de diferenciação celular rápida do embrião (KWON E KIM, 2017). Portanto, um estímulo ou deficiência que ocorre em um ponto crucial no desenvolvimento intrauterino, pode sustentar ou desencadear alterações ou enfermidades na fase adulta do indivíduo (EVANS et al., 2016; KWON E KIM, 2017).

A expressão gênica do indivíduo pode ser afetada pela programação fetal de diversas formas, alterando desde funções biológicas moleculares, tais como a densidade ou sensibilidade das células receptoras, até induzindo modificações hormonais permanentes ou, mesmo, alterações no metabolismo ou em resposta a estressores fisiológicos (CUNNINGHAM & CAMERON, 2003). Estas mudanças na impressão gênica incluem alterações na metilação do DNA ou na remodelação da cromatina, modificações celulares na densidade do receptor ou colapso metabólico de mensageiros, variações estruturais dos

órgãos (volume e composição tecidual) e reinicialização do sistema de eixos hormonais (CUNNINGHAM & CAMERON, 2003; EVANS et al., 2016).

Estudos experimentais avaliando aspectos nutricionais maternos sugerem que as adaptações fetais ocorrem, comumente, em resposta à falha no fornecimento de nutrientes do sistema materno-placentário para atender às necessidades do feto (GODFREY, 2002). A composição corporal materna e a dieta influenciam o fornecimento de nutrientes através de efeitos diretos sobre a disponibilidade de substrato para o feto e, indiretamente, através de mudanças na função e estrutura placentária. Os mecanismos envolvidos nos efeitos placentários sobre a programação fetal incluem alterações no crescimento placentário e resistência vascular, metabolismo alterado de nutrientes e hormônios na placenta e alterações na transferência nutricional e fracionamento entre mãe, placenta e feto (GODFREY et al., 1999).

A nutrição fornecida através da placenta é extremamente importante para o crescimento fetal, pois permite que este atinja seu potencial de crescimento determinado pelo genótipo (EVANS et al., 2016; KWON E KIM, 2017).

A placenta é fonte de muitos peptídeos e hormônios secretados para a circulação materna e fetal (MYATT, 2006), além de fornecer uma interface imunológica entre mãe e feto (REYNOLDS et al., 2005c). Atua regulando o transporte de nutrientes da mãe para o feto, sendo fundamental para o desenvolvimento normal do feto, além de desempenhar um papel ativo na programação fetal no útero, podendo influenciar no surgimento de doenças na idade adulta (REYNOLDS et al., 2005a; REYNOLDS et al., 2005b; KWON E KIM, 2017).

Muitas anormalidades estruturais placentárias, principalmente relacionadas aos leitos vasculares placentários e angiogênese, têm sido associadas à desnutrição materna (REYNOLDS et al., 2005a; MYATT, 2006; JANSSON E POWELL, 2007). No entanto, os mecanismos e adaptações placentárias subjacentes, em gestações complicadas, que são causados pela subnutrição materna, permanecem, em grande parte, desconhecidos (LIU et al., 2018).

Investigando o efeito da desnutrição materna sobre o crescimento, desenvolvimento e estado antioxidante de subtipos de placentoma ovino durante

o final da gestação, Liu et al. (2018) concluíram que o crescimento e o desenvolvimento dos placentomas de fêmeas sob restrição alimentar no terço final da gestação, foi alterado. Observaram, ainda, pesos placentários e fetais reduzidos e a diminuição da razão de peso feto/placenta, corroborando o fato de que o crescimento placentário precede o fetal, e seu desenvolvimento é crucial para o desenvolvimento ideal do feto.

A placenta desempenha suas funções de modo gradual, em uma série de estágios de desenvolvimento gestacionais programados; porém, esta divisão sequencial pode provocar um crescimento anormal de vasos placentários ou trofoblastos, e, esse dano gerado, pode levar à hipóxia e à nutrição materna deficiente para o feto (KREBS et al., 1996). Conseqüentemente, de forma responsiva, a placenta muda sua atividade e expressão de transportadores para manter o crescimento fetal, resultando na regulação epigenética (JANSSON et al., 2002) ou na expressão gênica placentária (MYATT, 2006).

Durante o desenvolvimento embrionário, a hipóxia normalmente é fisiológica e o tecido placentário comumente se situa num ambiente relativamente hipóxico (GENBACEV et al., 1997). A atividade metabólica da mitocôndria placentária causa estresse oxidativo mesmo em uma gestação normal, sendo intensificada pelo crescimento intrauterino retardado, pela diabetes e pré-eclâmpsia (GIUGLIANO et al., 1996).

Assim, a hipóxia e o estresse oxidativo modificam o desenvolvimento placentário e, essas alterações, associadas à função placentária prejudicada, podem ser um dos mecanismos ocultos da programação fetal (MYATT, 2006).

A saúde reprodutiva dos animais na vida adulta também pode ser afetada por diversas influências ambientais, que atuam em diferentes estágios de desenvolvimento embrionário, e são mediadas por alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Dados experimentais em humanos e animais de laboratório indicam que vários distúrbios reprodutivos são influenciados por fatores intrauterinos e exposições pós-natais precoces (DAVIES E NORMAN, 2002). Em bovinos, a restrição nutricional no início da gestação resulta em descendentes mais pesados em idades mais jovens, proporcionando maiores lucros financeiros, mas não necessariamente garantindo a saúde e a capacidade reprodutiva, em longo prazo, do animal (RHIND et al., 2001).

Em ovinos, o cortisol fetal tem um papel importante na indução do parto (LIGGINS, 1968, 1969). No entanto, independente dos efeitos no parto, os glicocorticoides fetais são cruciais para a maturação da estrutura e função do pulmão (SURBEK et al., 2012), intestino (TRAHAIR E SANGILD, 1997) e sistema endócrino (THOMAS et al., 1978; FRANKO et al., 2007).

Estudos experimentais em algumas espécies animais mostraram que a exposição a glicocorticoides em estágio inicial de desenvolvimento, impacta negativamente o desenvolvimento sexual feminino e sua função reprodutiva (ZAMBRANO et al., 2014).

Como já visto, a nutrição é um dos principais fatores ambientais envolvidos na programação fetal em humanos e outras espécies animais nos diversos estágios de desenvolvimento. Abordagens experimentais utilizaram uma variedade de desafios nutricionais, incluindo restrição nutricional hipocalórica (HAWKINS et al., 2001), isocalórica, restrição proteica (CLARKE et al., 1977; LANGLEY-EVANS et al., 1996a, 1996b; BERTRAM et al., 2001; ZAMBRANO et al., 2005, 2006; ZAMBRANO, 2009; TORRES et al., 2010; MORIMOTO et al., 2012) e supernutrição hipercalórica (RODRIGUEZ et al., 2012; VICKERS et al., 2000; ZAMBRANO et al., 2010). Nesses estudos, se demonstrou que a nutrição desempenha um papel fundamental na programação da capacidade reprodutiva da descendência.

Em modelos animais, a desnutrição materna hipocalórica produziu danos oxidativos do DNA em oócitos ovinos fetais (MURDOCH et al., 2003), atrasou o início da puberdade na prole de ratos (LEONHARDT et al., 2002), e reduziu a fertilidade em ovinos (GUNN E DONEY, 1973; GUNN et al., 1995), bem como induziu a alterações foliculares e neuroendócrinas (BORWICK et al., 1997; LEONHARDT et al., 2002; RAE et al., 2001) em fêmeas dessa mesma espécie. A restrição hipocalórica materna também predispõe ao retardamento do crescimento testicular e induz a uma drástica redução da leptina plasmática e massa gorda da prole masculina de ratos ao desmame, atrasando a puberdade (LEONHARDT et al., 2003).

Fêmeas de ratos alimentadas com uma dieta rica em gordura durante a gestação e período lactacional, geraram uma prole feminina que apresentou maturação sexual precoce e fase proéstrica mais longa (CONNOR et al., 2012; SLOBODA et al., 2009).

Assim, tanto a desnutrição como a supernutrição materna impactam negativamente no desenvolvimento sexual dos filhos, atuando por diferentes mecanismos e contribuindo para o surgimento de alguns resultados reprodutivos adversos, que podem conduzir a um envelhecimento precoce, provavelmente refletido no esgotamento das reservas gonadais que deveriam ser adequadas para manter a fertilidade durante toda a vida reprodutiva animal (ZAMBRANO et al., 2014).

A programação fetal pode predispor certas enfermidades na idade adulta; entretanto, a compreensão exata dos mecanismos que desencadeiam esse processo ainda não foi completamente elucidada (KNOW E KIM, 2017). Sabe-se que o crescimento placentário e fetal são mais vulneráveis ao estado nutricional durante o período de peri-implantação e rápido crescimento placentário; portanto, evitar ou minimizar efeitos negativos da desnutrição ou supernutrição nessa fase, além de garantir um ambiente intrauterino favorável ao feto, reduzirá, substancialmente, o risco de doenças crônicas na idade adulta (WU et al., 2004; KNOW E KIM, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARDEMA, H.; VOS, P.L.; LOLICATO, F.; ROELEN, B.A.; KNIJN, H.M.; VAANDRAGER, A.B.; HELMS, J.B.; GADELLA, B.M. Oleic acid prevents detrimental effects of saturated fatty acids on bovine oocyte developmental competence. **Biology of Reproduction**, v.85, p.62-69, 2011.
- ABDO, M.; HISHEH, S.; DHARMARAJAN, A. Role of tumor necrosis factor-alpha and the modulating effect of the caspases in rat corpus luteum apoptosis. **Biology of Reproduction**, v.68, p.1241-1248, 2003.
- ABE, N.; KATAMURA, K.; SHINTACKI, N. Prostaglandin E2 and IL4 provide naive CD4+ T cells with distinct inhibitory signals for priming IFN-gamma production. **Cellular Immunology**, v.181, p.86-92, 1997
- ADAMIAK, S. J.; MACKIE, K.; WATT, R. G.; WEBB, R.; SINCLAIR, K. D. Impact of nutrition on oocyte quality: cumulative effects of body composition and diet leading to hiperinsulinemia in cattle. **Biology of Reproduction**, v.73, p. 918-926, 2005.
- AGGARWAL, B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged Sword. **Nature Reviews Immunology**, v.3, p.745-756, 2003.
- AGGARWAL, B.B.; BHARDWAJ, A.; AGGARWAL, R.S.; SEERAM, N.P.; SHISHODIA, S.; TAKADA, Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. **Anticancer Research**, v.24, p.2783-2840, 2004.

ALVARES, C.T.G.; CRUZ, J.F.; BRANDÃO, F.Z.; ROMANO, C.C.; MACIEL, B.M. The role of cytokines in immune regulation of female reproductive physiology. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v.24, p.118-124, 2017.

ALVES, T.M.A.; SILVA, A.F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T.S.M.; SMÂNIA, E.F. A.; SMÂNIA JÚNIOR, A.; ZANI, C.L. Biological screening of Brazilian medicinal plants. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.95, p.367-373, 2000.

ANNEMA, W.; TIETGE, U.J.F. Regulation of reverse cholesterol transport - a comprehensive appraisal of available animal studies. **Nutrition & Metabolism**, v.9, p. 1-18, 2012.

ARAPTSAS, P. Hydrolyzable tannin analysis in food. **Food Chemistry**, v.135, p.1708-1717, 2012.

ARABABADI, M.K.; REZA MIRZAEI, M.; ALI SAJADI, S.M.; HASSANSHAHI, G.; AHMADABADI, B.N.; SALEHABADI, V.A.; DERAKHSHAN, R.; KENNEDY, D. Interleukin (IL)-10 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes with and without nephropathy: a study of patients from the southeast region of Iran. **Inflammation**, v.35, p.797-802, 2012.

ASHKAR, A.A.; CROY, B.A. Interferon-gamma contributes to the normalcy of murine pregnancy. **Biology of Reproduction**, v.61, p.493-502, 1999.

ATANASOV, B.; HOSTENS, M.; HAJRULAI-MUSLIU, Z.; UZUNOV, R.; ADAMOV, N.; DAVKOV, F.; VELEV, R.; OPSOMER, G.; DOVENSKI, T. Comparison of PUFA profiles in the blood and in follicular fluid and its association with follicular dynamics after PGF $_{2\alpha}$ induced luteolysis in dairy cows. **Macedonian Veterinary Review**, v.39, p.175-183, 2016.

ATHANASSAKIS, I.; ICONOMIDOU, B. Cytokine production in the serum and spleen of mice from day 6 to 14 of gestation: cytokines/placenta/spleen/serum. **Developmental & Comparative Immunology**, v.4, p.247-255, 1996.

ATHANASSAKIS, I.; AIFANTIS, I.; RANELLA, A.; GIOUREMOU, K.; VASSILIADIS, S. Inhibition of nitric oxide production rescues LPS-induced fetal abortion in mice. **Nitric Oxide**, v.3, p.216-224, 1999.

AUCLAIR, Y.; RICHARD, S. The role of arginine methylation in the DNA damage response. **DNA Repair**, v.12, p.459-465, 2013.

BAGAVANDOSS, P.; KUNKEL, S.L.; WIGGINS, R.C.; KEYES, P.L. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) production and localisation of macrophages and T lymphocytes in the rabbit corpus luteum. **Endocrinology**, v.122, p.1185-1187, 1988.

BARKER, D.J. In utero programming of chronic disease. **Clinical Science (Lond)**, v.95, p.115-28, 1998.

BARNA, B.P.; PETTAY, J.; BARNETT, G.H.; ZHOU, P.; IWASAKI, K.; ESTES, M.L. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. **Journal of Neuroimmunology**, v.50, p.101-107, 1994.

BAVARESCO, L. Role of viticultural factors on stilbene concentrations of grapes and wine. **Drugs Under Experimental and Clinical Research**, v.29, p.181-187, 2003.

BAVARESCO, L.; PETEGOLLI, D.; CANTU, E.; FREGONI, M.; CHIUSAZ, G.; TREVISAN, M. Elicitation and accumulation of stilbene phytoalexins in grapevine berries infected by *Botrytis cinerea*. **Vitis**, v.36, p.77-83, 1997.

BAZER, F.W.; SPENCER, T.E.; JOHNSON, G.A.; BURGHARDT, R.C.; WU, G. Comparative aspects of implantation. **Reproduction**, v.138, p.195-209, 2009.

BENDER, T.; LEIDHOLD, C.; RUPPERT, T.; FRANKEN, S.; VOOS, W. The role of protein quality control in mitochondrial protein homeostasis under oxidative stress. **Proteomics**, v.10, p.1426-1443, 2010.

BERMAN, A.Y.; MOTECHIN, R.A.; WIESENFELD, M.Y.; HOLZ, M.K. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical Trials. **Precision Oncology**, v.1, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/npjprecisiononcology>> Acesso em 22 set. 2018. doi:10.1038/s41698-017-0038-6

BERTRAM, C.; TROWERN, A.R.; COPIN, N.; JACKSON, A.A.; WHORWOOD, C.B. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension *in utero*. **Endocrinology**, v.142, p.2841-2853, 2001.

BISHAYEE, A.; DHIR, N. Resveratrol-mediated chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis: inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. **Chemico-Biological Interactions**, v.179, p.131-144, 2009.

BOOCOCK, D.J.; FAUST, G.E.S.; PATEL, K.R.; SCHINAS, A.M.; BROWN, V.A.; DUCHARME, P.M.; BOOTH, T.D.; CROWELL, A.; PERLOFF, M.; GESCHER, A.J.; STEWARD, W.P.; BRENNER, D.E. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.16, p.1246-1252, 2007.

BORÉN, J.; OLIN, K.; LEE, I.; CHAIT, A.; WIGHT, T.N.; INNERARITY, T.L. Identification of the Principal Proteoglycan-binding Site in LDL. **Journal of Clinical Investigation**, v.101, p.2658-2664, 1998.

BORNSTEIN, S.R.; RUTKOWSKI, H.; VREZAS, I. Cytokines and steroidogenesis, **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.215, p.135-141, 2004.

BORWICK, S.C.; RHIND, S.M.; MCMILLEN, S.R.; RACEY, P.A. Effect of undernutrition of ewes from the time of mating on fetal ovarian development in mid gestation. **Reproduction Fertility and Development**, v.9, p.711-715, 1997.

BOURQUE, S.L.; DOLINSKY, V.W.; DYCK, J.R.B.; DAVIDGE, S.T. Maternal resveratrol treatment during pregnancy improves adverse fetal outcomes in a rat model of severe hypoxia. **Placenta**, v.33, p.449-452, 2012.

BOWEN, J.M.; KEYES, P.L.; WARREN, J.S.; TOWNSON, D.H. Prolactin-induced regression of the rat corpus luteum: expression of monocyte chemoattractant protein-1 and invasion of macrophages. **Biology of Reproduction**, v.54, p.1120-1127, 1996.

BRÄNNSTRÖM, M.; NORMAN, R.J.; SEAMARK R.F.; ROBERTSON, S.A. Rat ovary produces cytokines during ovulation. **Biology of Reproduction**, v.50, p.88-94, 1994.

BRÄNNSTRÖM, M.; BONELLO, N.; WANG, L.J.; NORMAN, R.J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) on ovulation in the rat ovary. **Reproduction, Fertility and Development**, v.7, p.67-73, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 2, de 07 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e probióticos isolados com alegação de Propriedade funcional e ou de Saúde. Diário Oficial da União, 2002.

BROWN, Z.; STRIETER, R.M.; NEILD, G.H.; THOMPSON, R.C.; KUNKEL, S.L.; WESTWICK, J. 1992. IL-1 receptor antagonist inhibits monocyte chemotactic peptide 1 generation by human mesangial cells. **Kidney International**, v.42, p.95-101, 1992.

BUZZINI, P.; ARAPTISAS, P.; GORETTI, M.; BRANDA, E.; TURCHETTI, B.; PINELLI, P.; IERI, F.; ROMANI, U. Antimicrobial and antiviral activity of hydrolysable tannins. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.8, p.1179-1187, 2008.

CHANG, G-Q.; GAYSINSKAYA, V.; KARATAYEV, O.; LEIBOWITZ, S.F. Maternal high-fat diet and fetal programming: Increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. **The Journal of Neuroscience**, v.28, p.12107-12119, 2008.

CHAOUAT, G.; MENU, E.; DY, M.; MINKOWSKI, M.; WEGMANN, T.G. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. **Fertility and Sterility**, v.89, p.447-458, 1990.

CHATTERJEE, P.; CHIASSON, V.L.; KOPRIVA, S.E.; YOUNG, K.J.; CHATTERJEE, V.; JONES, K.A.; MITCHELL, B.M. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice. **Hypertension**, v.58, p.489-496, 2011.

CHATTERJEE, P.; CHIASSON, V.L.; BOUNDS, K.R.; MITCHELL, B.M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v.5, p.1-6, 2014.

CHEN, C.C.; CHAN, W.H. Injurious effects of curcumin on maturation of mouse oocytes, fertilization and fetal development via apoptosis. **International Journal of Molecular Science**, v.13, p.4655–4672, 2012.

CHENG, S-B.; SHARMA, S. Interleukin- A Pleiotropic regulator in pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.73, p.487-500, 2015.

CHOO, Q.Y.; YEO, S.C.M.; HO, P.C.; TANAKA, Y.; LIN, H.S. Pterostilbene surpassed resveratrol for anti-inflammatory application: potency consideration and pharmacokinetics perspective. **Journal of Functional Foods**, v.11, p.352-362, 2014.

CHRISTENSON, L.K.; DEVOTO, L. Cholesterol transport and steroidogenesis by the corpus luteum. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.1, p.1-9, 2003.

CHUNG, S.; YAO, H.; CAITO, S.; HWANG, J.W.; ARUNACHALAM, G.; RAHMAN, I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. **Archives of Biochemistry and Biophysical**, v.501, p.79-90, 2010.

CLARK, J.; VAGENAS, P.; PANESAR, M.; COPE, A.P. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? **Annals of Rheumatic Diseases**, v.64, p.70-76, 2005.

CLARKE, I.J., SCARAMUZZI, R.J., SHORT, R.V. Ovulation in prenatally androgenized ewes. **Journal of Endocrinology**, v.73, p.385-389, 1977.

COLIC, M.; VASILIJIC, S.; GAZIVODA, D.; VUCEVIC, D.; MARJANOVIC, M.; LUKIC, A. Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions. **European Journal of Oral Sciences**, v.115, p.315-320, 2007.

CONNOR, K.L.; VICKERS, M.H.; BELTRAND, J.; MEANEY, M.J.; SLOBODA, D.M. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. **Journal of Physiology**, v.590, p.2167-2180, 2012.

COPE, A.P. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. **Current Opinion in Immunology**, v.10, p.669-676, 1998.

COSTA-SILVA, J.H., SIMOES-ALVES, A.C., FERNANDES, M.P. Developmental origins of cardiometabolic diseases: Role of the maternal diet. **Frontiers in Physiology**, v.7, p.1-8, 2016.

CROFT, M. The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases. **Nature Reviews Immunology**, v.9, p.271-285, 2009.

CUI, L.L.; YANG, G.; PAN, J.; ZHANG, C. Tumor necrosis factor alpha *knockout* increases fertility of mice. **Theriogenology**, v.75, p.867-876, 2011.

CUNNINGHAM, S.; CAMERON, I.T. Consequences of fetal growth restriction during childhood and adult life. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v.13, p.212-217, 2003.

CURFS, J.H.; MEIS, J.F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clinical Microbiology Reviews**, v.10, p.742-780, 1997.

CUSHING, S.D.; BERLINER, J.A.; VALENTE, A.J.; TERRITO, M.C.; NAVAB, M.; PARHAMI, F.; GERRITY, R.; SCHWARTZ, C.J.; FOGELMAN, A.M. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. **PNAS**, v.87, p.5134-5138, 1990.

DAHM-KAHLER, P.; GHAREMANI, M.; LIND, A.K.; SUNDFELDT, K.; BRANNSTROM, M. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), its receptor, and macrophages in the perifollicular stroma during the human ovulatory process. **Fertility and Sterility**, v.91, p.231-239, 2009.

DALLINGA-THIE, G.M.; FRANSSEN, R.; MOOIJ, H.L.; VISSER, M.E.; HASSING, H.C.; PEELMAN, F.; KASTELEIN, J.J.P.; PÉTERFY, M.; NIEUWDORP, M. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited; new players, new insight. **Atherosclerosis**, v.211, p.1-8, 2010.

- DAVIES, M.J.; NORMAN, R.J. Programming and reproductive functioning. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v.13, p.386-392, 2002.
- DAVIS, C.C.; ANDERSON, W.R. A complete generic phylogeny of Malpighiaceae inferred from nucleotide sequence data and morphology. **American Journal of Botany**, v.97, p.2031–2048, 2010.
- DEKEL, N.; GNAINSKY, Y.; GRANOT, I.; RACICOT, K.; MOR, G. The role of inflammation for a successful implantation. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.72, p.141-147, 2014.
- DELLA TORRE, S.; BENEDESI, V.; FONTANA, R.; MAGGI, A. Energy metabolism and fertility: A balance preserved for female health. **Nature Reviews Endocrinology**, v.10, p.13-23, 2014.
- DESHMANE, S.L.; KREMLEV, S.; AMINI, S; SAWAYA, B.E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v.29, p.313-326, 2009.
- DE VRIES, K.; STRYDOM, M.; STEENKAMP, V. Bioavailability of resveratrol: Possibilities for enhancement. **Journal of Herbal Medicine**, v.11, p.71-77, 2018.
- DIKKERS, A.; TIETGE, U.J. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. **World Journal of Gastroenterology**, v.16, p.5936-5945, 2010.
- DUBICKE, A.; FRANSSON, E.; CENTINI, G.; ANDERSSON, E.; BYSTRÖM, B.; MALMSTRÖM, A.; PETRAGLIA, F.; SVERREMARK-EKSTRÖM, E.; EKMAN-ORDEBERG, G. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. **Journal of Reproductive Immunology**, v.84, p.176-185, 2010.
- DUNNING, K.R.; CASHMAN, K.; RUSSELL, D.L.; THOMPSON, J.G.; NORMAN, R.J.; ROBKER, R.L. Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development. **Biology of Reproduction**, v.83, p.909-918, 2010.
- DUNNING, K.R.; RUSSELL, D.L.; ROBKER, R.L. Lipids and oocyte developmental competence: the role of fatty acids and β -oxidation. **Reproduction**, v.148, p.15-27, 2014.
- EL-SHAZLY, S.; MAKHSEED, M.; AZIZIEH, F.; RAGHUPATHY, R. Increased expression of proinflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes, **American Journal of Reproductive Immunology**, v.52, p.45-52, 2004.
- ERICKSON, J.F.; SCHREIBER, J.R. Morphology and physiology of the ovary. **Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism**, v.1 p.918-934, 2001.
- EVANS, N.P.; BELLINGHAM, M.; ROBINSON, J.E. Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. **Theriogenology**, v.86, p.340-348, 2016.
- FAN, C-Y.; PAN, J.; CHU, R.; LEE, D.; KLUCKMAN, K.D.; USUDA, N.; SINGH, I.; YELDANDI, A.V.; RAO, M.S.; MAEDA, N.; REDDY, J.K. Hepatocellular and hepatic peroxisomal alterations in mice with a disrupted peroxisomal fatty acyl-coenzyme A oxidase gene. **The Journal of Biological Chemistry**, v.271, p.24698-24710, 1996.

- FAN, E.; ZHANG, L.; JIANG, S.; BAI, Y. Beneficial effects of resveratrol on atherosclerosis. **Journal of Medicinal Food**, v.11, p.610-614, 2008.
- FARZAEI, M.H.; BAHRAMSOLTANI, R.; RAHIMI, R. Phytochemicals as adjunctive with conventional anticancer therapies. **Current Pharmaceutical Design**, v.22, p.4201-4218, 2016.
- FERGUSON, E.M.; LEESE H.J. Triglyceride content of bovine oocytes and early embryos. **Journal of Reproduction and Fertility**, v.116, p.373-378, 1999.
- FONTANA, R.; DELLA TORRE, S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: A view on the effects of nutrition for women fertility. **Nutrients**, v.8, doi:10.3390/nu8020087, 2016.
- FONTANA, L.; MEYER, T.E.; KLEIN, S.; HOLLOSZY, J.O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101, p. 6659-6663, 2004.
- FRANCO, J.G., DIAS-ROCHA, C.P., FERNANDES, T.P., ALBUQUERQUE MAIA, L., LISBOA, P.C., MOURA, E.G.; PAZOS-MOURA, C.C.; TREVENZOLI, I.H. Resveratrol treatment rescues hyperleptinemia and improves hypothalamic leptin signaling programmed by maternal high-fat diet in rats. **European Journal of Nutrition**, v.55, p.601-610, 2016.
- FRANKEL, E.N.; WATERHOUSE, A.L.; TEISSEDRE, P.L. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.43, p.519-525, 1995.
- FRANKO, K.L.; GIUSSANI, D.A.; FORHEAD, A.J.; FOWDEN, A.L. Effects of dexamethasone on the glucogenic capacity of fetal, pregnant, and nonpregnant adult sheep. **Journal of Endocrinology**, v.192, p.67-73, 2007.
- FRÉMONT, L. Biological effects of resveratrol. **Life Science**, v.66, p.663-673, 2000.
- FUJIMOTO, A.; AKIFUSA, S.; KAMIO, N.; HIROFUJI, T.; NONAKA, K.; YAMASHITA, Y. Involvement of mTOR I globular adiponectin-induced generation of reactive oxygen species. **Free Radical Research**, v.4, p.128-134, 2010.
- GALVÃO, A.M.; FERREIRA-DIAS, G.; SKARZYNSKI, D.J. Cytokines and angiogenesis in the corpus luteum. **Mediators of Inflammation**, v.2013, Article ID 420186, 2013.
- GAMBINI, J.; INGLÉS, M.; OLASO, G.; LOPEZ-GRUESO, R.; BONET-COSTA, V.; GIMENOMALLENCH, L.; MAS-BARGUES, C.; ABDELAZIZ, K. M.; GOMEZ-CABRERA, M. C.; VINA, J.; BORRAS, C. Properties of Resveratrol: *In vitro* and *in vivo* studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2015, p.1-13, 2015.
- GARDINER, T.A.; GIBSON, D.S.; DE GOOYER, T.E.; DE LA CRUZ, V.F.; MCDONALD, D.M.; STITT, A.W. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy. **The American Journal of Pathology**, v.166, p.637-644, 2005.

GARG, A.K.; BUCHHOLZ, T.A.; AGGARWAL, B.B. Chemosensitization and radiosensitization of tumors by plant polyphenols, **Antioxidants & Redox Signaling**, v.7, p.1630-1647, 2005.

GAUTIER, T.; BECKER, S.; DROUINEAUD, V.; MENETRIER, F.; SAGOT, P.; OFER, J.R.; VON OTTE, S; LAGROST, L.; MASSON, D.; TIETGE, U.J. Human luteinized granulosa cells secrete apoB100-containing lipoproteins. **Journal of Lipid Research**, v.51, p.2245-2252, 2010.

GENBACEV, O.; ZHOU, Y.; LUDLOW, J.W.; FISHER, S.J. Regulation of human placental development by oxygen tension. **Science**, v.277, p.1669-1672, 1997.

GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; PAOLISSO, G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. **Diabetes Care**, v.19, p.157-167, 1996.

GODFREY, K.M. The Role of the Placenta in Fetal Programming - A Review. **Placenta**, v.23, p. 20-27, 2002.

GODFREY, K.M.; BREIER, B.H.; COOPER, C. Constraint of the maternoplacental supply of nutrients: causes and consequences. In: O'BRIEN, P.M.S.; WHEELER, T.; BARKER, D.J.P. **Fetal Programming: Influences on Development and Disease in Later Life**. Londres: RCOG Press, 1.ed., p.283-298, 1999.

GUILHON-SIMPLICIO, F.; PEREIRA, M.D.M. Chemical and pharmacological aspects of *Byrsonima* (Malpighiaceae). **Quimica Nova**, v.34, p.1032-1041, 2011.

GUNN, R.G.; DONEY, J.M. The effects of nutrition and rainfall at the time of mating on the reproductive performance of ewes. **Journal of Reproduction and Fertility Supplement**, v.19, p.253-258, 1973.

GUNN, R.G.; SIMA, D.A.; HUNTER, E.A. Effects of nutrition in utero and in early life on the subsequent lifetime reproductive performance of Scottish Blackface ewes in two management systems. **Animal Science**, v.60, p.223-230, 1995.

GUPTA, V.K.; SHARMA, S.K. Plants as natural antioxidants. **Natural Product Radiance**, v.5, p.326-334, 2006.

HALES, H.A.; PETERSON, C.M.; MITCHELL, M.D.; JONES, K.P.; HATASAKA, H.H.; POULSON, A.M. Tumor necrosis factor-alpha inhibits ovulation and steroidogenesis, but not prostaglandin production in the perfused rat ovary. **Journal of Society for Gynecologic Investigation**, v.1, p.59-64, 1994.

HALL, S. In vino vitalis? Compounds activate life-extending genes. **Science**, v.301, p. 1164-1165, 2003.

HAMACEK, F.R.; MARTINO, H.S.; PINHEIRO-SANT'ANA, H.M. Murici, fruit from the Cerrado of Minas Gerais, Brazil: Physical and physicochemical characteristics, and occurrence and concentration of carotenoids and vitamins. **Fruits**, v.69, p.459-472, 2014.

HAQQI, T.M.; ANTHONY, D.D.; GUPTA, S.; AHMAD, N.; LEE, M.S.; KUMAR G.K.; MUKHTA, H. Prevention of collagen induced arthritis in mice by polyphenolic fraction from green tea. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.96, p.4524-4529, 1999.

HARRIS, C.S.; MO, F.; MIGAHED, L.; CHEPELEV, L.; HADDAD, P.S.; WRIGHT, J.S.; WILLMORE, W.G.; ARNASON, J.T.; BENNETT, S.A.L. Plant phenolics regulate neoplastic cell growth and survival: a quantitative structure–activity and biochemical analysis. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.85, p.1124-1138, 2007.

HAWKINS, P.; HANSON, M.A.; MATTHEWS, S.G. Maternal undernutrition in early gestation alters molecular regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the ovine fetus. **Journal of Neuroendocrinology**, v.13, p.855-861, 2001.

HAYASHIDA, K.; NANKI, T.; GIRSCHICK, H.; YAVUZ, S.; OCHI, T.; LIPSKY, P.E. Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. **Arthritis Research & Therapy**, v.3, p.118-126, 2001.

HICKS, J.M.; MUHAMMAD, A.; FERRIER, J.; SALEEM, A.; CUERRIER, A.; ARNASON, J.T.; COLSON, K.L. Quantification of chlorogenic acid and hyperoside directly from crude blueberry (*Vaccinium angustifolium*) leaf extract by NMR spectroscopy analysis: single-laboratory validation. **Journal of AOAC International**, v.95, p.1406-1411, 2012.

HILL, J.A. Immunological contributions to recurrent pregnancy loss Baillière' s. **Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v.6, p.489-505, 1992.

HIRABAYASHI, H.; SATO, T.; KOHNO, S.; TANAKA, M.; KOBAYASHI, S.; OHTA, Y.; IGUCHI, T. Apoptotic cell death in artificially induced deciduoma of pseudopregnant mice. **The Anatomical Record**, v.254, p.205-213, 1999.

HOSANG, K.; KNOKE, I.; KLAUDINY, J.; WEMPE, F.; WUTTKE, W.; SCHEIT, K.H. Porcine luteal cells express monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): analysis by polymerase chain reaction and cDNA cloning. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.199, p.962-968, 1994.

HUGHES, J.; KWONG, W.Y.; LI, D.; SALTER, A.M.; LEA, R.G.; SINCLAIR, K.D. Effects of omega-3 and -6 polyunsaturated fatty acids on ovine follicular cell steroidogenesis, embryo development and molecular markers of fatty acid metabolism. **Reproduction**, v.141, p.105-118, 2011.

HUMINIECKI, L.; CHAN, H.Y.; LUI, S.; POULSOM, R.; STAMP, G.; HARRIS, A.L.; BICKNELL, R. Vascular endothelial growth factor transgenic mice exhibit reduced male fertility and placental rejection. **Molecular Human Reproduction**, v.7, p.255-264, 2001.

HUNTER, C.A.; CHIZZONITE, R.; REMINGTON, J.S. IL-1 beta is required for IL-12 to induce production of IFN-gamma by NK cells A role for IL-1 beta in the T cell-independent mechanism of resistance against intracellular pathogens. **Journal of Immunology**, v.155, p.4347-4354, 1995.

HUSSAIN, M.M.; RAVA, P.; WALSH, M.; RANA, M.; IQBAL, J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. **Nutrition & Metabolism (Londres)**, v.9, p.1-16, 2012.

IGOSHEVA, N.; ABRAMOV, A.Y.; POSTON, L.; ECKERT, J.J.; FLEMING, T.P.; DUCHEN, M.R.; MCCONNELL, J. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. **PLoS ONE**, v.5, p.1-8, 2010.

INFANTE, R. Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas? Blanco o tinto? **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v.9, p.19-22, 1997.

JANSSON, T.; EKSTRAN, Y.; BJÖRN, C.; WENNERGREN, M.; POWELL, T.L. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. **Diabetes**, v.51, p.2214-2219, 2002.

JANSSON, T.; POWELL, T.L. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. **Clinical Science (Lond)**, v.113, p.1-13, 2007.

JASPARD, B.; FOURNIER, N.; VIEITEZ, G.; ATGER, V.; BARBARAS, R.; VIEU, C.; MANENT, J.; CHAP, H.; PERRET, B.; COLLET, X. Structural and functional comparison of HDL from homologous human plasma and follicular fluid. A model for extravascular fluid. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.17, p.1605-1613, 1997.

JAUNIAUX, E., GULBIS, B., SCHANDENE, L., COLLETTE, J., HUSTIN, J. Distribution of interleukin-6 in maternal and embryonic tissues during the first trimester. **Molecular Human Reproduction**, v.2, p.239-243, 1996.

JEANDET, P.; DOUILLET-BREUIL, A.C.; BESSIS, R.; DEBORD, S.; SBAGHI, M.; ADRIAN, M. Phytoalexins from the *Vitaceae*: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.50, p.2731-2741, 2002.

JIANG, Q.; AMES, B.N. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. **The FASEB Journal**, v.17, p.816-822, 2003.

JUDITH, E.A.; MAIZEL, R.M. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? **Immunology Today**, v.18, p.387-392, 1997.

KAIPIA, A.; HSUEH, A.J. Regulation of ovarian follicle atresia. **Annual Review of Physiology**, v.59, p.349-363, 1997.

KALA, M.; SHAIKH, M.V.; NIVSARKAR, M. Equilibrium between anti-oxidants and reactive oxygen species: a requisite for oocyte development and maturation. **Reproductive Medicine and Biology**, v.16, p.28-35, 2017.

KALKUNTE, S.; BOIJ, R.; NORRIS, W.; FRIEDMAN, J.; LAI, Z.; KURTIS, J.; LIM, K.H.; PADBURY, J.F.; MATTHIESEN, L.; SHARMA, S. Sera from preeclampsia patients elicit symptoms of human disease in mice and provide a basis for an *in vitro* predictive assay. **The American Journal of Pathology**, v.177, p.2387-2398, 2010.

KANDA, H.; TATEYA, S.; TAMORI, Y.; KOTANI, K.; HIASA, K.; KITAZAWA, R. et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.116, p.1494-505, 2006.

KIM, J.Y.; KINOSHITA, M.; OHNISHI, M.; FUKUI, Y. Lipid and fatty acid analysis of fresh and frozen-thawed immature and *in vitro* matured bovine oocytes. **Reproduction**, v.122, p.131-138, 2001.

KOLLIAS, G.; KONTOYIANNIS, D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.13, p.315-321, 2002.

KONG, X.X.; FU, Y.C.; XU, J.J.; ZHUANG, X.L.; CHEN, Z.G.; LUO, L.L. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.34, p.374-381, 2011.

KONIECZNY, B.T.; DAI, Z.; ELWOOD, E.T.; SALEEM, S.; LINSLEY, P.S.; BADDOURA, F.K.; LARSEN, C.P.; PEARSON, T.C.; LAKKIS, F.G. IFN-gamma is critical for long-term allograft survival induced by blocking the CD28 and CD40 ligand T cell costimulation pathways. **Journal of Immunology**, v.160, p.2059-2064, 1998.

KOPP, P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? **European Journal of Endocrinology**, v.138, p.619-620, 1998.

KREBS, C.; MACARA, L.M.; LEISER, R.; BOWMAN, A.W.; GREER, I.A.; KINGDOM, J.C. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v.175, p.1534-1542, 1996.

KUKREJA, A.; MISHRA, A.; TIWARI, A. Source, production and biological activities of piceatannol: a review. **International Journal of Pharmaceutic Science and Research**, v.4, p.1000-1007, 2013.

KUKREJA, A.; WADHWA, N.; TIWAR, A. Therapeutic role of resveratrol and piceatannol in disease prevention. **Blood Disorders & Transfusion**, v.5, p.1-6, doi: 10.4172/2155-9864.1000240, 2014.

KUNDU, J.K.; SURH, Y.J. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. **Cancer Letters**, v.269, p.243-261, 2008.

KUSANO, K.F.; NAKAMURA, K.; KUSANO, H.; NISHII, N.; BANBA, M.; IKEDA, T.; HASHIMOTO, K.; YAMAMOTO, M.; FUJIO, H.; MIURA, A.; OHTA, K.; MORITA, H.; SAITO, H.; EMORI, T.; NAKAMURA, Y.; KUSANO, I.; OHE, T. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. **Circulation Journal**, v.68, p.671-676, 2004.

KWON, E.J.; KIM, Y.K. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. **Obstetrics & Gynecology Science**, v.60, p.506-519, 2017.

LAI, Z.; KALKUNTE, S.; SHARMA, S. A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. **Hypertension**, v.57, p.505-514, 2011.

LAMBERT, J.D.; HONG, J.; YANG, G.Y.; LIAO, J.; YANG, C.S. Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, p.284S-291S, 2005.

LANGLEY-EVANS, S.C.; GARDNER, D.S.; JACKSON, A.A. Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **The Journal of Nutrition**, v.126, p.1578-1585, 1996a.

LANGLEY-EVANS, S.C.; PHILLIPS, G.J.; BENEDIKTSSON, R.; GARDNER, D.S.; EDWARDS, C.R.; JACKSON, A.A.; SECKL, J.R. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. **Placenta**, v.17, p.169-172, 1996b.

LANGRISH, C.L.; MCKENZIE, B.S.; WILSON, N.J.; DE WAAL MALEFYT, R.; KASTELEI, R.A.; CUA, D.J. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. **Immunological Reviews**, v.202, p.96-105, 2004.

LEESE, H.J. Metabolism of the preimplantation embryo: 40 years on. **Reproduction**, v.143, p.417-427, 2012.

LEMANCEWICZ, A.; URBAN, R.; URBAN, J.; SKOTNICKI, M.; KRETOWSKA, M.; SIERAKOWSKI, S. Evaluation of interleukin concentrations in amniotic fluid in preterm and term parturition and in oligohydramnios. **Medical Science Monitor**, v.7, p.924-927, 2001.

LEONHARDT, M.; LESAGE, J.; DUFOURNY, L.; DICKES-COOPMAN, A.; MONTEL, V.; DUPOUY, J.P. Perinatal maternal food restriction induces alterations in hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and in plasma corticosterone-binding globulin capacity of weaning rat pups. **Neuroendocrinology**, v.75, p.45-54, 2002.

LEONHARDT, M.; LESAGE, J.; CROIX, D.; DUTRIEZ-CASTELOOT, I.; BEAUVILLAIN, J.C.; DUPOUY, J.P. Effects of perinatal maternal food restriction on pituitary-gonadal axis and plasma leptin level in rat pup at birth and weaning and on timing of puberty. **Biology of Reproduction**, v.68, p.390-400, 2003.

LI, H.; WU, W.; ZHENG, Z.A.; CHE, C.T.; LI, Z.J.; XU, D.; WONG, C.C.M.; YE, C.G.; SUNG, J.; CHO, C.H.; WANG, M. 3,3',4,5,5'-Pentahydroxy-trans-stilbene, a resveratrol derivative, induces apoptosis in colorectal carcinoma cells via oxidative stress. **European Journal of Pharmacology**, v.637, p.55-61, 2010.

LI, S.; LI, S.K.; GAN, R.Y.; SONG, F.L.; KUANG, L.; LI, H.B. Antioxidant capacities and total phenolic contents of infusions from 223 medicinal plants. **Industrial Crops and Products**, v.51, p.289-298, 2013.

LIGGINS, G.C. Premature parturition after infusion of corticotrophin or cortisol into foetal lambs. **Journal of Endocrinology**, v.42, p.323-329, 1968.

LIGGINS, G.C. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. **Journal of Endocrinology**, v.45, p.515-523, 1969.

LIN, E.; CALVANO, S.E.; LOWRY, S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, v.127, p.117-126, 2000.

LIN, Y.; LIU, X.; SHAN, B.; WU, J.; SHARMA, S.; SUN, Y. Prevention of CpG-induced pregnancy disruption by adoptive transfer of in vitro-induced regulatory T cells. **PLoS One**, v.9, p.1-9, 2014.

LIU, M.; YIN, Y.; YE, X.; ZENG, M.; ZHAO, Q.; KEEFE, D.L.; LIU, L. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. **Human Reproduction**, v.28, p.707-717, 2013.

LIU, Y.; LI, H.; SHA, Q.; HAI, R.; WANG, Y.; SONG, Y.; GAO, F. Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placental subtypes during late pregnancy. **Theriogenology**, v.110, p.96-102, 2018.

LY, C.; YOCKELL-LELIÈVRE, J.; FERRARO, Z.M.; ARNASON, J.T.; FERRIER, J.; GRUSLIN, A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development. **Human Reproduction Update**, v.21, p.228-248, 2015.

MAHDI, B.M. Role of some cytokines on reproduction. **Middle East Fertility Society Journal**, v.16, p.220-223, 2011.

MALDINI, M.; SOSA, S.; MONTORO, P.; GIANGASPERO, A.; BALICK, M. J.; PIZZA, C.; DELLA LOGGIA, R. Screening of the topical anti-inflammatory activity of the bark of *Acacia cornigera* Willdenow, *Byrsonima crassifolia* Kunth, *Sweetia panamensis* Yakovlev and the leaves of *Sphagneticola trilobata* Hitchcock. **Journal of Ethnopharmacology**, v.122, p.430-433, 2009.

MALTA, L.G.; TESSARO, E.P.; EBERLIN, M.; PASTORE, G.M.; LIU, R.H. Assessment of antioxidant and antiproliferative activities and the identification of phenolic compounds of exotic Brazilian fruits. **Food Research International**, v.53, p.417–425, 2013.

MALVASI, A., KOSMAS, I., MYNBAEV, O.A., SPARIC, R., GUSTAPANE, S., GUIDO, M.; TINELLI, A. Can trans resveratrol plus d-chiro-inositol and myo-inositol improve maternal metabolic profile in overweight pregnant patients? **Clinical Therapeutics**, v.168, p.240-247, 2017.

MARGNI, R.A., ZENCLUSSEN, A.C. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.46, p.181-187, 2001.

MARTAL, J.; CHÊNE, N.; CAMOUS, S, HUYNH, L.; LANTIER, F.; HERMIER, P.; L'HARIDON, R.; CHARPIGNY, G.; CHARLIER, M.; CHAOUAT, G. Recent developments and potentialities for reducing embryo mortality in ruminants: the role of IFN-tau and other cytokines in early pregnancy. **Reproduction, Fertility and Development**, v.9, p.355-380, 1997.

MARTEL, J., OJCIUS, D.M., CHANG, C.J., LIN, C.S., LU, C.C., KO, Y.F.; TSENG, S.F.; LAI, H.C.; YOUNG, J.D. Anti-obesogenic and antidiabetic effects of plants and mushrooms. **Nature Reviews Endocrinology**, v.13, p.149-160, 2017.

MATTSSON, R.; MATTSSON, A.; HOLMDAHL, R.; SCHEYNIUS, A.; VAN DER MEIDE, P.H. In vivo treatment with interferon-gamma during early pregnancy in mice induces strong expression of major histocompatibility complex class I and II molecules in uterus and decidua but not in extra-embryonic tissues. **Biology of Reproduction**, v.46, p.1176-1186, 1992.

MATTHIESEN, L.; EKERFELT, C.; BERG, G.; ERNERUDH, J. Increased numbers of circulating interferon-gamma- and interleukin-4-secreting cells during normal pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.39, p.362-367, 1998.

MCEWAN, M.; LINS, R.J.; MUNRO, S.K.; VINCENT, Z.L.; PONNAMPALAM, A.P.; MITCHELL, M.D. Cytokine regulation during the formation of the fetal–maternal interface: Focus on cell–cell adhesion and remodelling of the extra-cellular matrix. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.20, p.241-249, 2009.

MCKEEGAN, P.J.; STURMEY, R.G. The role of fatty acids in oocyte and early embryo development. **Reproduction, Fertility and Development**, v.24, p.59-67, 2012.

MEHTA, A.K.; GRACIAS, D.T.; CROFT, M. TNF activity and T cells. **Cytokine**, v.101, p.14-18, 2016.

MIETTINEN, H.E.; RAYBURN, H.; KRIEGER, M. Abnormal lipoprotein metabolism and reversible female infertility in HDL receptor (SR-BI)-deficient mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v.108, p.1717-1722, 2001.

MITCHELL, S.E.; ROBINSON, J.J.; KING, M.E.; MCKELVEY, W.A.C.; WILLIAMS, L.M. Interleukin 8 in the cervix of non-pregnant ewes. **Reproduction**, v.124, p.409-416, 2002.

MITCHELL, S.J.; MARTIN-MONTALVO, A.; MERCKEN, E.M.; PALACIOS, H.H.; WARD, T.M.; ABULWERDI, G.; MINOR, R.K.; VLASUK, G.P.; ELLIS, J.L.; SINCLAIR, D.A.; DAWSON, J.; ALLISON, D.B.; ZHANG, Y.; BECKER, K.G.; BERNIER, M.; CABO, R. The SIRT1 Activator SRT1720 Extends Lifespan and Improves Health of Mice Fed a Standard Diet. **Cell Reports**, v.6, p.836-843, 2014.

MORENO, C. S.; ROGERO, S.O.; IKEDA, T.I.; CRUZ, A.S.; ROGERO, J.R. Resveratrol and radiation biological effects. **International Journal of Nutrology**, v.5, p.28-33, 2012.

MORIMOTO, S.; CALZADA, L.; SOSA, T.C.; REYES-CASTRO, L.A.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G.L.; MORALES, A.; NATHANIELSZ, P.W.; ZAMBRANO, E. Emergence of ageing-related changes in insulin secretion by pancreatic islets of male rat offspring of mothers fed a low-protein diet. **British Journal of Nutrition**, v.107, p.1562-1565, 2012.

MORITA, Y.; WADA-HIRAIKE, O.; YANO, T.; SHIRANE, A.; HIRANO, M.; HIRAIKE, H.; KOYAMA, S.; OISHI, H.; YOSHINO, O.; MIYAMOTO, Y.; SONE, K.; ODA, K.; NAKAGAWA, S.; TSUTSUI, K.; TAKETANI, Y. Resveratrol promotes expression of SIRT1 and StAR in rat ovarian granulosa cells: an implicative role of SIRT1 in the ovary. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.23, p.10-14, 2012.

MORRISON, L.J.; MARCINKIEWICZ, J.L. Tumor necrosis factor alpha enhances oocyte/follicle apoptosis in the neonatal rat ovary. **Biology of Reproduction**, v.66, p.450-457, 2002.

MORTON, H. Early pregnancy factor: an extracellular chaperonin 10 homologue. **Immunology & Cell Biology**, v.76, p.483-496, 1998.

MORTON, J.S.; RUEDA-CLAUSEN, C.F.; DAVIDGE, S.T. Mechanisms of endotheliumdependent vasodilation in male and female, young and aged offspring born growth restricted. **American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.298, p.R930-938, 2010.

MURDOCH, W.J, VAN KIRK, E.A.; VONNAHME, K.A.; FORD, S.P. Ovarian responses to undernutrition in pregnant ewes, USA. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.1, p.1-8, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-6>. Acesso em: 10 out. 2018.

MURPHY, S.P.; TAYADE, C.; ASHKAR, A.A.; HATTA, K.; ZHANG, J.; CROY, B.A. Interferon gamma in successful pregnancies. **Biology of Reproduction**, v.80, p.848-859, 2009.

- MYATT L. Placental adaptive responses and fetal programming. **The Journal of Physiology**, v.572, p.25-30, 2006.
- NAGULENDRAN, K.; VELAVAN, S.; MAHESH, R.; BEGUM, V.H. In vitro antioxidant activity and total polyphenolic content of *Cyperus rotundus* rhizomes. **E-Journal of Chemistry**, v.4, p.440-449, 2007.
- NAHUM, R.; BRENNER, O.; ZAHALKA, M.A.; TRAUB, L.; QUINTANA, F.; MOROZ, C. Blocking of the placental immunomodulatory ferritin activates Th1 type cytokines and affects placenta development, fetal growth and the pregnancy outcome. **Human Reproduction**, v.3, p.715–722, 2004.
- NERI-NUMA, I.A.; SANCHO, R.A.S.; PEREIRA, A.P.A.; PASTORE, G.M. Small Brazilian wild fruits: Nutrients, bioactive compounds, health-promotion properties and commercial interest. **Food Research International**, v.103, p.345-360, 2018.
- NISHIJIMA, C.M.; RODRIGUES, C.M.; SILVA, M.A.; LOPES-FERREIRA, M.; VILEGAS, W.; HIRUMA-LIMA, C.A. Anti-hemorrhagic activity of four brasilian vegetable species against *Bothrops jararaca* Venom. **Molecules**, v.14, p.1072-1080, 2009.
- OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA, R.K.; ISSY, A.M.; GEROLA, L.R.; SALOMAO, R. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.61, p.255-265, 2011.
- OLIVEIRA, A.L.B.; MONTEIRO, V.V.S.; NAVEGANTES-LIMA, K.C.; REIS, J.F.; GOMES, R.S.; RODRIGUES, D.V.S.; GASPAR, S.L.F.; MONTEIRO, M.C. Resveratrol role in autoimmune disease-a mini-review. **Nutrients**, v.9, p.1-22, 2017.
- OPPENHEIM, J.J. Cytokines, their Receptors and Signals. *In*: ROSE, N.R.; MACKAY, I.R. (Orgs.). **The Autoimmune Diseases**. 5.ed. Boston: Academic Press, cap.16, p. 229-241, 2014.
- ORSI, N.M.; GOPICHANDRAN, N.; EKBOTE, U.V.; WALKER, J.J. Murine serum cytokines throughout the estrous cycle, pregnancy and post partum period. **Animal Reproduction Science**, v.96, p.54-65, 2006.
- ORSI, N. M.; EKBOTE, U.V.; WALKER, J.J.; GOPICHANDRAN, N. Uterine and serum cytokine arrays in the mouse during estrus. **Animal Reproduction Science**, v.100, p.301-310, 2007.
- OZANNE, S.E.; LEWIS, R.; JENNINGS, B.J.; HALES, C.N. Early programming of weight gain in mice prevents the induction of obesity by a highly palatable diet. **Clinical Science**, v.106, p.141-145, 2004.
- PAN, X.; HUSSAIN, M.M. Gut triglyceride production. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1821, p.727-735, 2012.
- PAN, Q-H.; WANG, L.; LI, J-M. Amounts and subcellular localization of stilbene synthase in response of grape berries to UV irradiation. **Plant Science**, v.176, p.360-366, 2009.
- PARK, S.J., AHMAD, F., PHILP, A., BAAR, K., WILLIAMS, T., LUO, H.; KE, H.; REHMANN, H.; TAUSSIG, R.; BROWN, A.L.; KIM, M.K.; BEAVEN, M.A.; BURGIN, A.B.; MANGANIELLO, V.; CHUNG, J.H. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting camp phosphodiesterases. **Cell**, v.148, p.421-433, 2012.

- PENNY, L.A.; ARMSTRONG, D.G.; BAXTER, B.; HOGG, C.; KINDAHL, H.; BRAMLEY, T.; WATSON, E.D.; WEBB, R. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the bovine corpus luteum around the time of natural luteolysis. **Biology of Reproduction**, v.59, p.1464-1469, 1998.
- PERRET, B.P.; PARINAUD, J.; RIBBES, H.; MOATTI, J.P.; PONTONNIER, G.; CHAP, H.; DOUSTE BLAZY, L. Lipoprotein and phospholipid distribution in human follicular fluids. **Fertility and Sterility**, v.43, p.405-409, 1985.
- PERVAIZ, S. Resveratrol - from the bottle to the bedside? **Leukemia & Lymphoma**, v.40, p.491-498, 2001.
- PIOTROWSKA, H.; KUCINSKA, M.; MURIAS, M. Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol. **Mutation Research**, v.750, p.60-82, 2012.
- PIROLA, L.; FRÄJDÖ, S. Resveratrol: one molecule, many targets. **Life**, v.60, p.323-332, 2008.
- POTT, A.; POTT, V.J.; BUENO SOBRINHO, A.A.B. Plantas úteis à sobrevivência no Pantanal. In: IV Simpósio sobre Recursos Naturais e Socioeconômicos do Pantanal. **Anais...** 2004, Corumbá, Brasil. Corumbá: 2004. p.39-40.
- POTT, A.; POTT, V.J. **Plantas do Pantanal**. Brasília: Embrapa, 1994. 320p.
- PRATES, M.F.O.; CAMPOS, R.P.; SILVA, M.M.B.; MACEDO, M.L.M.; HIANE, P.A.; RAMOS FILHO, M.M. Nutritional and antioxidant potential of canjiqueira fruits affected by maturity stage and thermal processing. **Ciência Rural**, v.45, p.399-404, 2015.
- PRINS, J.R.; GOMEZ-LOPEZ, N.; ROBERTSON, S.A. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. **Journal of Reproductive Immunology**, v.95, p.1-14, 2012.
- RAE, M.T.; PALASSIO, S.; KYLE, C.E.; BROOKS, A.N.; LEA, R.G.; MILLER, D.W.; RHIND, S.M. Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. **Reproduction**, v.122, p.915-922, 2001.
- RAEBURN, C.D.; SHEPPARD, F.; BARSNESS, K.A.; ARYA, J.; HARKEN, A.H. Cytokines for surgeons. **The American Journal of Surgery**, v.183, p.268-273, 2002.
- REINA, M.; BROCCIA, M.L.; MENEGOLA, E.; DI BLASIO, A.M.; VIGANÒ, P.; GIAVINI, E. Effects of Interleukin-12 Administration during the pre- and peri-implantation period on mouse embryofetal development. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.51, p.345-351, 2004.
- RENAUD, S.; DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **Lancet**, v.339, p.1523-1526, 1992.
- RENAVILLE, B.; BACCIU, N.; COMIN, A.; MOTTA, M.; POLI, I.; VANINI, G.; PRANDI, A. Plasma and follicular fluid fatty acid profiles in dairy cows. **Reproduction in Domestic Animals**, v.45, p.118-121, 2010.
- REYNOLDS, L.P.; BIONDINI, M.E.; BOROWICZ, P.P.; VONNAHME, K.A.; CATON, J.S.; GRAZUL-BILSKA, A.T.; REDMER, D.A. Functional significance of developmental changes in placental microvascular architecture. **Endothelium** v.12, p.11-19, 2005a.

REYNOLDS, L.P.; BOROWICZ, P.P.; VONNAHME, K.A.; JOHNSON, M.L.; GRAZUL-BILSKA, A.T.; REDMER, D.A.; CATON, J.S.. Placental angiogenesis in sheep models of compromised pregnancy. **The Journal of Physiology**, v.565, p.43-58, 2005b.

REYNOLDS, L.P.; BOROWICZ, P.P.; VONNAHME, K.A.; JOHNSON, M.L.; GRAZUL-BILSKA, A.T.; WALLACEB, J.M.; CATON, J.S.; REDMER, D.A. Animal models of placental angiogenesis. **Placenta**, v.26, p.689-708, 2005c.

REYNOLDS, L.P.; GRAZUL-BILSKA, A.T.; KILLILEA, S.D.; REDMER, D.A. Mitogenic factors of corpora lutea. **Progress in Growth Factor Research**, v.5, p.159-175, 1994.

RHIND, S.M.; RAE, M.T.; BROOKS, A.N. Effects of nutrition and environmental factors on the fetal programming of the reproductive axis. **Reproduction**, v.122, p.205-214, 2001.

RIVERA, L.; MORÓN, R.; ZARZUELO, A.; GALISTEO, M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. **Biochemical Pharmacology**, v.15, p.1053-1063, 2009.

ROBERTS.; C.T.; WHITE, C.A.; WIEMER, N.G.; RAMSAY, A.; ROBERTSON, S.A. Altered placental development in interleukin-10 null mutant mice. **Placenta**, v.24, p.S94-S99, 2003.

ROBERTS, V.H., POUND, L.D., THORN, S.R., GILLINGHAM, M.B., THORNBURG, K.L., FRIEDMAN, J.E.; FRIAS, A.E.; GROVE, K.L. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. **The FASEB Journal**, v.28, p.2466-2477, 2014.

ROBERTSON, S.A.; CHIN, P.Y.; FEMIA, J.G.; BROWN, H.M. Embryotoxic cytokines-Potential roles in embryo loss and fetal programming, **Journal of Reproductive Immunology**, v.125, p.80-88, 2018.

RODRIGUEZ, J.S.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G.L.; REYES-CASTRO, L.A.; IBANEZ, C.; RAMIREZ, A.; CHAVIRA, R.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P.W.; ZAMBRANO, E. Maternal obesity in the rat programs male offspring exploratory, learning and motivation behavior: prevention by dietary intervention pre-gestation or in gestation. **International Journal of Devolepmental Neuroscience**, v.30, p.75-81, 2012.

ROS, P., DIAZ, F., FREIRE-REGATILLO, A., ARGENTE-ARIZON, P., BARRIOS, V., ARGENTE, J.; BARRIOS, V.; ARGENTE, J.; CHOWEN, J.A. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. **Endocrinology**, v.59, p.810-825, 2018.

ROTHBLAT, G.H.; DE LA LLERA-MOYA, M.; ATGER, V.; KELLNER-WEIBEL, G.; WILLIAMS, D.L.; PHILLIPS, M.C. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. **The Journal of Lipid Research**, v.40, p.781-796, 1999.

RUEDA-CLAUSEN, C.F.; DOLINSKY, V.W.; MORTON, J.S.; PROCTOR, S.D.; DYCK, J.R.; DAVIDGE, S.T. Hypoxia-induced intrauterine growth restriction increases the susceptibility of rats to high-fat diet-induced metabolic syndrome. **Diabetes**, v.60, p.507-516, 2011a.

RUEDA-CLAUSEN, C.F.; MORTON, J.S.; LOPASCHUK, G.D.; DAVIDGE, S.T. Long-term effects of intrauterine growth restriction on cardiac metabolism and susceptibility to ischaemia/reperfusion. **Cardiovascular Research**, v.90, p.285-294, 2011b.

RUS, V.; VIA, C.S. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *In*: TSOKOS, G.C.; GORDON, C.; SMOLEN, J.S. **Systemic Lupus Erythematosus, A Companion to Rheumatology**. 1.ed., Filadélfia: Mosby, p.109-120, 2007.

SAKUMOTO, R.; OKUDA, K. Possible actions of tumor necrosis factor- α on ovarian function. **Journal of Reproduction and Development**, v.50, p.39-46, 2004.

SANTOS, S.A.; ABREU, U.G.P.; TOMICH, T.R.; COMASTRI FILHO, J.A.; CRISPIM, S.M.A. Pecuária no Pantanal: em busca de sustentabilidade. *In*: ALBUQUERQUE, A.C.S.; SILVA, A.G. Agricultura tropical: quatro décadas de inovações, institucionais e políticas. Brasília: **Embrapa Informação Tecnológica**, v.2, p.535-570, 2008.

SANTOS, S.A.; FEIDEN, A.; SIMÃO, M.T.; SALIS, S.M. Sistemas silvipastoris naturais e alterados no Pantanal. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v.4, p. 1556-1559, 2009.

SANTOS, V.S.; NASCIMENTO, T.V.; FELIPE, J.L.; BOARETTO, A.G.; DAMASCENO-JUNIOR, G.A.; SILVA, D.B.; TOFFOLI-KADRI, M.C.; CAROLLO, C.A. Nutraceutical potential of *Byrsonima cydoniifolia* fruits based on chemical composition, anti-inflammatory, and antihyperalgesic activities. **Food Chemistry**, v.237, p.240-246, 2017.

SARKAR, F.H.; LI, Y.; WANG, Z.; KONG, D. Cellular signaling perturbation by natural products. **Cellular Signaling**, v.21, p.1541-1547, 2009.

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D.J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. **PNAS**, v.100, p.7265-7270, 2003.

SASSON, R.; WINDER, N.; KEES, S.; AMSTERDAM, A. Induction of apoptosis in granulosa cells by TNF alpha and its attenuation by glucocorticoids involve modulation of Bcl-2. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v.294, p.51-59, 2002.

SCHRÖDER, G.; BROWN, J.W.S.; SCHRÖDER, J. Molecular analysis of resveratrol synthase: cDNA, genomic clones and relationship with chalconsynthase. **European Journal of Biochemistry**, v.172, p.161-169, 1988.

SEKHON, L.H.; GUPTA, S.; KIM, Y.; AGARWAL, A. Female infertility and antioxidants. **Current Women's Health Reviews**. v.6, p.84-95, 2010.

SELI, E.; BABAYEV, E.; COLLINS, S.C.; NEMETH, G.; HORVATH, T.L. Minireview: Metabolism of Female Reproduction: Regulatory mechanisms and clinical implications. **Molecular Endocrinology**, v. 28, p.790-804, 2014.

SEN, S.; CHAKRABORTY, R.; SRIDHAR, C.; REDDY, Y.S.R.; DE, B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review Research**, v.3, p.91-100, 2010.

SFIKAKIS, P.P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. **Current Directions in Autoimmunity**, v.11, p.180-210, 2010.

SHANKAR, S.; SINGH, G.; SRIVASTAVA, R.K. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Frontiers in Bioscience**, v.12, p.4839-4854, 2007.

SHARMA, R.; SHARMA, N.K.; THUNGAPATHRA, M. Resveratrol regulates body weight in healthy and ovariectomized rats. **Nutrition & Metabolism**, v.14, p.1-6, 2017.

SHECHTER, R.; LONDON, A.; SCHWARTZ, M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates. **Nature Reviews Immunology**, v.13, p.206-218, 2013.

SHIRASUMA, K.; NITTA, A.; SINEENARD, J.; SHIMIZU, T.; BOLLWEIN, H., MIYAMOTO, A. Vascular and immune regulation of corpus luteum development, maintenance and regression in the cow. **Domestic Animal Endocrinology**, v.43, p.198-211, 2012.

SIGH, R.K. Nutraceuticals in Reproductive and Developmental Disorders. In: GUPTA, R.C. **Nutraceuticals – Efficacy, Safety and Toxicity**. 1.ed, Boston: Academic Press, p.123-134, 2016.

SHELNESS, G.S.; LEDFORD, A.S. Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly. **Current Opinion in Lipidology**, v.16, p.325-332, 2005.

SHUKLA, Y.; SINGH, R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. **Annals of New York Academy of Sciences**, v.1215, p.1-8, 2011.

SIMPSON, E.R.; ROCHELLE, D.B.; CARR, B.R.; MACDONALD, P.C. Plasma lipoproteins in follicular fluid of human ovaries. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.51, p.1469-1471, 1980.

SINGH, C.K., KUMAR, A., HITCHCOCK, D.B., FAN, D., GOODWIN, R., LAVOIE, H.A.; NAGARKATTI, P.; DIPETTE, D.J.; SINGH, U.S. Resveratrol prevents embryonic oxidative stress and apoptosis associated with diabetic embryopathy and improves glucose and lipid profile of diabetic dam. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.55, p.1186-1196, 2011.

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

SLOBODA, D.M.; HOWIE, G.J.; PLEASANTS, A.; GLUCKMAN, P.D.; VICKERS, M.H. Pre- and postnatal nutritional histories influence reproductive maturation and ovarian function in the rat. **PLoS One** v.4, p.1-8, 2009.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. In: BEAULIEU, P.; LUSSIER, D.; PORRECA, F.; DICKENSON, A. **Pharmacology of Pain**. 1.ed, Seattle: IASP Press, p.279-302, 2010.

SORENSEN, T.L.; RANSOHOFF, R.M.; STRIETER, R.M.; SELLEBJERG, F. Chemokine CCL2 and chemokine receptor CCR2 in early active multiple sclerosis. **European of Journal Neurology**, v.11, p.445-449, 2004.

SOUZA, M.I.L.; URIBE-VELÁSQUEZ, L.F. O fator de necrose tumoral α (TNF- α) na reprodução de fêmeas - Revisão de Literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, v.11, p.47-53, 2008.

STANDIFORD, T.J.; KUNKEL, S.; PHAN, S.H.; ROLLINS, B.J.; STRIETER, R.M. Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v.266, p.9912-9918, 1991.

STURMEY, R.G.; LEESE, H.J. Energy metabolism in pig oocytes and early embryos. **Reproduction**, v.126, p.197-204, 2003.

STURMEY, R.G.; REIS, A.; LEESE, H.J.; MCEVOY, T.G. Role of fatty acids in energy provision during oocyte maturation and early embryo development. **Reproduction in Domestic Animals**, v.44, p.50-58, 2009.

STURMEY, R.G.; O'TOOLE PJ, LEESE HJ. Fluorescence resonance energy transfer analysis of mitochondrial:lipid association in the porcine oocyte. **Reproduction**, v.132, p.829–837, 2006.

SU, K.P.; HUANG, S.Y.; CHIU, T.H.; HUANG, K.C.; HUANG, C.L.; CHANG, H.C.; PARIANTE, C.M. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.69, p.644-51, 2008.

SUGDEN, M.C.; HOLNESS, M.J. Gender-specific programming of insulin secretion and action. **The Journal of Endocrinology**, v.175, p.757-767, 2002.

SUGITA, K.; HAYAKAWA, S.; KARASAKI-SUZUKI, M.; HAGIWARA, H.; CHISHIMA, F.; ALEEMUZAMAN, S.; LI, J.A.; NISHINARITA, S.; YAMAMOTO, T. Granulocyte colony stimulation factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells. **American Journal of Reproduction and Immunology**, v.50, p.83-89, 2003.

SUN, A.Y.; SIMONYI, A.; SUN, G.Y. The “French Paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. **Free Radical Biology & Medicine**, v.32, p.314-318, 2002.

SURBEK, D.; DRACK, G.; IRION, O.; NELLE, M.; HUANG, D.; HOESLI, I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v.286, p.277-281, 2012.

SUTTON, M.L., GILCHRIST, R.B.; THOMPSON, J.G. Effects of in-vivo and in-vitro environments on the metabolism of the cumulus–oocyte complex and its influence on oocyte developmental capacity. **Human Reproduction Update**, v.9, p.35-48, 2003.

SVENSSON, L.; ARVOLA, M.; SÄLLSTRÖM, M.; HOLMDAHL, R.; MATTSSON, R. The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice. **Journal of Reproductive Immunology**, v.51, p.3-7, 2001.

SZEKERES-BARTHO, J.; PAR, G.; DOMBAY, G.; SMART, Y.C.; VOLGYI, Z. The antiabortive effect of progesterone-induced blocking factor in mice is manifested by modulating NK activity. **Cellular Immunology**, v.177, p.194-199, 1997.

TARÍN, J.J.; PÉREZ-ALBALÁ, S.; CANO, A. Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the mouse. **Molecular Reproduction and Development**, v.61, p.385-397, 2002.

TERRANOVA, P.F. Potential roles of tumor necrosis factor- α in follicular development, ovulation, and the life span of the corpus luteum. **Domestic Animal Endocrinology**, v.14, p.1-15, 1997.

TERRANOVA, P.F.; RICE, V.M. Review: cytokine involvement in ovarian processes. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.37, p.50-63, 1997.

TERRONE, D.A.; RINEHART, B.K.; GRANGER, J.P.; BARRILLEAUX, P.S.; MARTIN, J.N.JR.; BENNETT, W.A. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin-induced preterm birth in a rat model. **Obstetrics & Gynecology**, v.98, p.476-480, 2001.

THAXTON, J.E.; SHARMA, S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.63, p.482-491, 2010.

THOMAS, A.L.; KRANE, E.J.; NATHANIELSZ, P.W. Changes in the fetal thyroid axis after induction of premature parturition by low dose continuous intravascular cortisol infusion to the fetal sheep at 130 days of gestation. **Endocrinology**, v.103, p.17-23, 1978.

TORRES, N.; BAUTISTA, C.J.; TOVAR, A.R.; ORDAZ, G.; RODRIGUEZ-CRUZ, M.; ORTIZ, V.; GRANADOS, O.; NATHANIELSZ, P.W.; LARREA, F.; ZAMBRANO, E. Protein restriction during pregnancy affects maternal liver lipid metabolism and fetal brain lipid composition in the rat. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v.298, p.270-277, 2010.

TOWNSON, D.H.; WARREN, J.S.; FLORY, C.M.; NAFATALIN, D.M.; KEYES, P.L. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the corpus luteum of the rat. **Biology Reproduction**, v.54, p.513-520, 1996.

TRAHAIR, J.F.; SANGILD, P.T. Systemic and luminal influences on the perinatal development of the gut. **Equine Veterinary Journal Supplement**, v.5, p.40-50, 1997.

TRIOLO, M.; ANNEMA, W.; DULLAART, R.P.; TIETGE, U.J. Assessing the functional properties of high-density lipoproteins: An emerging concept in cardiovascular research. **Biomarkers in Medicine**, v.7, p.457-472, 2013.

TRUONG, V.L., JUN, M.; JEONG, W.S. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. **Biofactors**, v.44, p.36-49, 2017.

TWIGT, J.M.; BOLHUIS, M.E.; STEEGERS, E.A.; HAMMICHE, F.; VAN INZEN, W.G.; LAVEN, J.S.; STEEGERS-THEUNISSEN, R.P. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. **Human Reproduction**, v.27, p.2526-31, 2012.

URI-BELAPOLSKY, S.; MILLER, I.; SHAISH, A.; LEVI, M.; HARATS, D.; NINIO-MANY, L.; KAMARI, Y.; SHALGI, R. Interleukin 1-alpha deficiency increases the expression of follicle stimulating hormone receptors in granulosa cells. **Molecular Reproduction and Development**, v.84, p.460-467, 2017.

VADILLO-ORTEGA, F.; ESTRADA-GUTIERREZ, G. Role of matrix metalloproteinases in preterm labor. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.112, p.19-22, 2005.

VALCKX, S.D.; DE PAUW, I.; DE NEUBOURG, D.; INION, I.; BERTH, M.; FRANSEN, E.; BOLS, P.E.; LEROY, J.L.; Bmi-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. **Human Reproduction**, v.27, p.3531-3539, 2012.

VAN BLERKOM, J.; DAVIS, P.W.; LEE, J. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. **Human Reproduction**, v.10, p.415-424, 1995.

VAN MONTFOORT, A.P.A.; PLÖSCHA, T.; HOEKA, A.; TIETGE, U.J.F. Impact of maternal cholesterol metabolism on ovarian follicle development and fertility. **Journal of Reproductive Immunology**, v.104-105, p.32-36, 2014.

VAN MOURIK, M.S.; MACKLON, N.S.; HEIJNEN, C.J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. **Journal of Leukocyte Biology**, v.85, p.4-19, 2009.

VEGA, C.C.; REYES-CASTRO, L.A.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, L.G.; BAUTISTA, C.J.; VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, M.; LARREA, F.; CHAMORRO-CEVALLOS, G.A.; NATHANIELSZ, P.W.; ZAMBRANO, E. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring. **Journal of Physiology**, v.594, p.1483-1499, 2016.

VENIHAKI, M.; DIKES, P.; CARRIGAN, A.; KARALIS, K.P. Corticotropin-releasing hormone regulates IL-6 expression during inflammation. **Journal of Clinical Investigation**, v.108, p.1159-1166, 2001.

VINCENZI, S.; TOMASI, D.; GAIOTTI, F.; LOVAT, L.; GIACOSA, S.; TORCHIO, F.; SEGADE, S.R.; ROLLE, L. Comparative study of the resveratrol content of twenty-one Italian red grape varieties. **South African Journal of Enology and Viticulture**, v.34, p.30-35, 2013.

VICKERS, M.H.; BREIER, B.H.; CUTFIELD, W.S.; HOFMAN, P.L.; GLUCKMAN, P.D. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v.279, p.E83-E87, 2000.

VOLPE, A.; COUKOS, G.; UCCELLI, E.; DROGHINI, F.; ADAMO, R.; ARTINI, P.G. Follicular fluid lipoproteins in preovulatory period and their relationship with follicular maturation and progesterone production by human granulosa-luteal cells *in vivo* and *in vitro*. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.14, p.737-742, 1991.

VON WOLFF, M.; THALER, C.J.; STROWITZKI, T.; BROOME, J.; STOLZ, W.; TABIBZADEH, S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. **Molecular Human Reproduction**, v.6, p.627-634, 2000.

VUJKOVIC, M.; DE VRIES, J.H.; LINDEMANS, J.; MACKLON, N.S.; VAN DER SPEK, P.J.; STEEGERS, E.A.; STEEGERS-THEUNISSEN, R.P. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro

fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. **Fertility and Sterility**, v.94, p.2096-2101, 2010.

WANG, F.; TIAN, X.; ZHANG, L.; HE, C.; JI, P.; LI, Y.; TAN, D.; LIU, G. Beneficial effect of resveratrol on bovine oocyte maturation and subsequent embryonic development after *in vitro* fertilization. **Fertility and Sterility**, v.101, p.577-586, 2014.

WATERLAND, R.A.; JIRTLE, R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. **Nutrition**, v.20, p.63-68, 2004.

WEEMS, C.W.; WEEMS, Y.S.; RANDEL, R.D. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. **The Veterinary Journal**, v.171, p.206-228, 2006.

WIJAYAGUNAWARDANE, M.P.B.; MIYAMOTO, A. Tumor necrosis factor α system in the bovine oviduct: a possible mechanism for embryo transport. **Journal of Reproduction and Development**, v.50, p.57-62, 2004.

WILLNOW, T.E.; HAMMES, A.; EATON, S. Lipoproteins and their receptors in embryonic development: more than cholesterol clearance. **Development**, v.134, p.3239-3249, 2007.

WOLTER, F.; CLAUSNITZER, A.; AKOGLU, B.; STEIN, J. Piceatannol, a natural analog of resveratrol, inhibits progression through the S phase of the cell cycle in colorectal cancer cell lines. **The Journal of Nutrition**, v.132, p.298-302, 2002.

WOOD, B.R.; CHERNENKO, T.; MATTHAUS, C.; DIEM, M.; CHONG, C.; BERNHARD, U.; JENE, C.; BRANDLI, A.A.; MCNAUGHTON, D.; TOBIN, M.J.; TROUNSON, A.; LACHAM-KAPLAN, O. Shedding new light on the molecular architecture of oocytes using a combination of synchrotron Fourier transform-infrared and Raman spectroscopic mapping. **Analytical Chemistry**, v.80, p.9065-9072, 2008.

WOOLLETT, L.A. Where Does Fetal and Embryonic Cholesterol Originate and What Does It Do? **Annual Review of Nutrition**, v.28, p.97-114, 2008.

WU, G.; BAZER, F.W.; CUDD, T.A.; MEININGER, C.J.; SPENCER, T.E. Maternal nutrition and fetal development. **The Journal of Nutrition**, v.134, p.2169-2172, 2004.

WU, L.L.; DUNNING, K.R.; YANG, X.; RUSSELL, D.L.; LANE, M.; NORMAN, R.J.; ROBKER, R.L. HIGH-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. **Endocrinology**, v.151, p.5438-5445, 2010.

WU, L.L.; RUSSELL, D.L.; NORMAN, R.J.; ROBKER, R. L. Endoplasmic reticulum (ER) stress in cumulus-oocyte complexes impairs pentraxin-3 secretion, mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), and embryo development. **Molecular Endocrinology**, v.26, p.562-573, 2012.

YAMAGUCHI, M., SAWADA, K., MIYAKE, A. Lipopolysaccharides selectively inhibit mouse placental lactogen-II secretion through stimulation of interleukin-1 alpha (IL-1 α) and IL-6 production. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.19, p.415-421, 1996.

YANG, X.; DUNNING, K.R.; WU, L.L.; HICKEY, T.E.; NORMAN, R.J.; RUSSELL, D.L.; LIANG, X.; ROBKER, R.L. Identification of perilipin-2 as a lipid droplet

protein regulated in oocytes during maturation. **Reproduction, Fertility, and Development**, v.22, p.1262-1271, 2010.

YANG, C.S.; LANDAU, J.M.; HUANG, M.T.; NEWMARK, H.L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annual Review of Nutrition**, v.21, p.381-406, 2001.

YAO, L., WAN, J., LI, H., DING, J., WANG, Y., WANG, X.; LI, M. Resveratrol relieves gestational diabetes mellitus in mice through activating AMPK. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.13, p.1-7, 2015.

YOSHIMOTO, M. Stabilization of enzymes through encapsulation in liposomes. **Methods in Molecular Biology**, v.679, p.9-18, 2011.

YOSHIMURA T, ROBINSON EA, TANAKA S, APPELLA E, LEONARD EJ. Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. **The Journal of Immunology**, v.142, p.1956-1962, 1989.

YU, W.; FU, Y.C.; WANG, W. Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease. **Journal of Cellular Biochemistry**, v.113, p.752-759, 2012.

YUI, J.; GARCIA-LLORET, M.; WEGMANN, T.G.; GUILBERT, L.J. Cytotoxicity of tumor necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts. **Placenta**, v.15, p.819-835, 1994.

ZACHUT, M.; ARIELI, A.; LEHRER, H.; ARGOV, N.; MOALLEN, U. Dietary unsaturated fatty acids influence preovulatory follicle characteristics in dairy cows. **Reproduction**, v.135, p.683-692, 2008.

ZAMBRANO, E. The transgenerational mechanisms in developmental programming of metabolic diseases. **Revista de Investigación Clínica**, v.61, p.41-52, 2009

ZAMBRANO, E.; BAUTISTA, C.J.; DEAS, M.; MARTINEZ-SAMAYOA, P.M.; GONZALEZ-ZAMORANO, M.; LEDESMA, H.; MORALES, J.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P.W. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. **Journal of Physiology**, v.571, p.221-230, 2006.

ZAMBRANO, E.; GUZMÁN, C.B.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G.L.A.A.; DURAND-CARBAJAL, M.A.; NATHANIELSZ, P.W. Fetal programming of sexual development and reproductive function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.382, p.538-549, 2014.

ZAMBRANO, E.; MARTINEZ-SAMAYOA, P.M.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G.L.; NATHANIELSZ, P.W. Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. **Journal of Physiology**, v.588, p.1791-1799, 2010.

ZAMBRANO, E.; RODRIGUEZ-GONZALEZ, G.L.; GUZMAN, C.; GARCIA-BECERRA, R.; BOECK, L.; DIAZ, L.; MENJIVAR, M.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P.W. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. **Journal of Physiology**, v.563, p.275-284, 2005.

ZAREI, M.; AZIZI, M.; BASHIR-SADR, Z. Evaluation of Physicochemical characteristics of pomegranate (*Punica granatum* L.) fruit during ripening. **Fruits**, v.66, p.121-129, 2011.

ZENCLUSSEN, A.C.; BLOIS, S.; STUMPO, R.; OLMOS, S.; ARIAS, K.; BOREL, I.M.; ROUX, M.E.; MARGNI, R.A. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the fetomaternal interface. **Cytokine**, v.24, p.150-160, 2003.

ZENG, Z.; LIU, F.; LI, S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. **Nutrition & Metabolism**, v.70, p.59-65, 2017.

ZHANG, J.M.; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **International Anesthesiology Clinics**, v.45, p.27-37, 2007.

ZHU, X., WU, C., QIU, S.; YUAN, X.; LI, L. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. **Nutrition & Metabolism**, v.14, p.1-10, 2017.

ZOURBAS, S.; DUBANCHET, S.; MARTAL, J.; CHAOUAT, G. Localization of pro-inflammatory (IL-12, IL-15) and anti-inflammatory (IL-11, IL-13) cytokines at the foetomaternal interface during murine pregnancy. **Clinical & Experimental Immunology**, v.126, p.519-528, 2001.

Efeitos de resveratrol sobre a liberação de citocinas e desempenho reprodutivo de fêmeas de camundongo SWISS

ADRIANA C. GUERCIO MENEZES^{1,3}, LORENA SILVA DA ROSA BRANDÃO¹, AMANDA GODOI NAVAREZI³, KELY CRISTINA NEVES DOS SANTOS³, TAMY INGRID RESTEL³, RITA DE CÁSSIA AVELLANEDA GUIMARÃES⁴, ALBERT SCHIAVETO DE SOUZA² and MARIA INÊS LENZ SOUZA^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS
Av. Senador Filinto Muller, nº 2443, Vila Ipiranga, Caixa Postal 549. CEP 79074-460. Campo Grande – MS

²Instituto de Biociências - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS
Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP 79002-970. Campo Grande – MS

³Biotério Central do Instituto de Biociências - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS
Av. Senador Filinto Muller, 1555, Vila Ipiranga. CEP: 79070-900. Campo Grande – MS

⁴Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS
Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP 79070-900. Campo Grande - MS

Key words: antioxidants, female, mouse, offspring

Academy section: Agrarian Sciences

Correspondence to: Adriana Conceicon Guercio Menezes
e-mail address: adriana.guercio@ufms.br

RESUMO

Buscou-se determinar se o resveratrol melhora o desempenho reprodutivo de fêmeas gestantes (fêmeas F0) mediando liberação de citocinas (interleucinas – IL-6, -10, -12, interferon – IFN- γ , proteína quimioatrativa de monócitos – MCP-1 e fator de necrose tumoral alfa – TNF- α), como também a prolificidade, através da mensuração do número e sexo das ninhadas e peso dos filhotes ao nascimento, 21 e 60 dias de idade. Utilizou-se 15 fêmeas de camundongo SWISS com 40 dias de idade, que receberam o antioxidante ou solução salina por gavagem até aos 84 de idade, correspondendo ao momento do parto, quando fez-se a contagem dos filhotes, verificação do sexo e pesagem individual. A colheita de sangue, pelo plexo retro-orbital, para obtenção de soro e mensuração de citocinas, foi realizada aos 40 dias de idade (momento pré-suplementação) e após o desmame da ninhada, pela veia cava posterior (momento pós-suplementação). No momento pré-suplementação, o TNF- α mostrou-se mais elevado no grupo controle em relação aos grupos tratados com resveratrol (RV5 e RV10), ainda que não tenha variado no momento pós-suplementação. Os valores de IL-6, IL-12, IL-10, IFN- γ e MCP-1 não diferiram entre momentos ou entre grupos avaliados. Também não houve diferença no número e sexo dos filhotes na comparação entre grupos. O peso dos filhotes mostrou-se maior na avaliação aos 60 dias de idade para o grupo RV5 com relação aos grupos controle e RV10, sugerindo que a suplementação das mães com resveratrol durante a gestação pode influenciar positivamente no peso da prole na fase adulta.

INTRODUÇÃO

As citocinas são moléculas imunoregulatórias responsáveis por determinar a natureza da resposta imune (Mahdi 2011). O equilíbrio na liberação de citocinas no trato reprodutivo é regulado de forma sistêmica e local, relacionada aos parâmetros maternos e aos fatores ambientais, com consequências na implantação e desenvolvimento do embrião (Robertson et al. 2017). Algumas alterações reprodutivas podem ser imunologicamente mediadas (Mahdi 2011). As citocinas maternas emergem como determinantes da implantação e sobrevivência embrionária, e influenciam, de forma positiva ou negativa, o desenvolvimento pós-embrionário (O'Neill 2008, Robertson et al. 2015), sendo algumas pró-inflamatórias (interferon- γ e fator de necrose tumoral- α) e outras anti-inflamatórias (interleucinas IL-8, IL-10), com o equilíbrio entre elas mostrando-se importante para o sucesso reprodutivo (Mahdi 2011).

A expressão de citocinas pró-inflamatórias no útero é necessária para a receptividade e sucesso da implantação do blastocisto (Dekel et al. 2014). Por outro lado, citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, desempenham importante papel no crescimento e remodelação placentária (Roberts et al., 2003) e apresentam efeitos protetores em partos prematuros, abortos espontâneos e pré-eclâmpsia (Chatterjee et al. 2014).

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é uma fitoalexina pertencente à família estilbeno, sendo considerado o composto fenólico de maior eficácia biológica (Frémont 2000). Esse polifenol é um nutracêutico que tem atraído atenção de diferentes pesquisadores, devido ao seu potencial farmacológico para o tratamento de diferentes enfermidades (Berman et al. 2017). Exibe atividade antioxidante, modula a resposta inflamatória e possui efeito fitoestrogênico, agindo sobre o ovário, retardando seu envelhecimento e, dessa forma,

contribuindo de maneira positiva na eficiência reprodutiva de fêmeas (Liu et al. 2013).

A ingestão materna de resveratrol durante a gestação acarreta benefícios à mãe e à prole gerada e, embora os mecanismos envolvidos nestes efeitos ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que a programação do desenvolvimento fetal possa ser um dos mecanismos que explique a relação entre nutrição e consumo de antioxidantes maternos e a saúde metabólica da prole (Costa-Silva et al. 2016).

O objetivo deste estudo foi avaliar se o consumo de resveratrol em fêmeas de camundongos SWISS, desde o início da vida reprodutiva até o final do período gestacional, influencia na liberação de citocinas e na prolificidade dessas fêmeas, por meio da mensuração do número de filhotes e sexo da ninhada, bem como no peso dos filhotes ao nascimento, desmame e 60 dias de idade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Os animais da espécie *Mus musculus*, linhagem SWISS, de padrão sanitário convencional, foram obtidos do Biotério Central do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), mantidos em fotoperíodo de claro e escuro (± 12 horas), sob controle de temperatura ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade (60%), e alojados em gaiolas individuais com acesso *ad libitum* à água e ração comercial padrão, com a seguinte composição básica: Umidade 125 g/kg; Proteína Bruta 220 g/kg; Extrato Etéreo 4 g/kg; Matéria Mineral 90 g/kg; Fibra Bruta 70 g/kg; Cálcio 10-14 g/kg; Fósforo 8.000 mg/kg. O experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEUA-UFMS) sob protocolo número 831/2016.

Substância antioxidante

A substância antioxidante resveratrol (3,4,5-trihidroxi-trans-estilbeno) foi obtida do laboratório Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

Delineamento Experimental

Utilizou-se 15 fêmeas (F0) de camundongos SWISS, com 40 dias de idade, distribuídas aleatoriamente em três grupos, os quais receberam, respectivamente, 5 mg/kg (grupo RV5) e 10 mg/kg de resveratrol (grupo RV10), dissolvidas em 0,2 mL de água, e solução salina no grupo controle (C), administradas por meio de gavagem, uma vez ao dia, dos 40 aos 84 dias de idade (momentos pré e pós-suplementação, respectivamente). As doses dos tratamentos com resveratrol (5 e 10 mg/kg) basearam-se em estudos prévios com o antioxidante (Ara et al. 2005, Ozcan et al. 2015, Sharma et al. 2017). Durante o experimento, por motivos alheios ao estudo, houve óbito de uma fêmea F0 em cada grupo; portanto, considerou-se o n=4/grupo para análise das concentrações de citocinas, e n=5/grupo para análise do número de filhotes, sexo das ninhadas e pesos dos filhotes, ao nascimento, aos 21 (desmame) e aos 60 dias de idade.

Acasalamento

Aos 60 dias de idade, as fêmeas F0 foram alojadas em gaiolas com maravalha utilizadas anteriormente pelos machos para a indução do estro, conhecido como efeito Whitten (Whitten 1958), no qual o odor do feromônio masculino influencia e modifica o comportamento sexual das fêmeas de roedores (Braga 2017). Para o acasalamento utilizaram-se machos hígdos, descendentes de pais com comprovada fertilidade, na proporção de duas fêmeas e um macho (2:1). As fêmeas foram observadas diariamente para verificação de tampão vaginal (Figura 6) e confirmação da cópula, sendo este considerado o dia 1 de gestação. Após a confirmação do tampão, foram separadas de seus pares, permanecendo

em gaiolas individuais e acompanhadas diariamente até o parto. No primeiro dia após o nascimento, contou-se o número de filhotes nascidos e o sexo da prole gerada, e pesaram-se os filhotes individualmente. Aos 21 e 60 dias de idade, fez-se nova pesagem dos filhotes, para mensurar o ganho de peso da ninhada (Figura 7).

Colheita de materiais biológicos

No momento pré-suplementação (40 dias de idade) as fêmeas F0 tiveram o sangue colhido por meio de punção do plexo retro-orbital, visando a obtenção de soro para mensuração das citocinas (interleucina - IL-6, -10, -12, interferon - IFN- γ , proteína quimioatrativa de monócitos - MCP-1 e fator de necrose tumoral – TNF- α), por citometria de fluxo com kits comerciais - CBA (*cytometric beads array* - BD), lidas no canal FL3 do citômetro de fluxo FACScalibur (BD), com resultados gerados em gráficos e tabelas, utilizando-se o software CellQuest (BD). Imediatamente após o desmame da ninhada, as fêmeas F0 foram submetidas à eutanásia para colheita de sangue e obtenção de soro, visando mensuração das mesmas citocinas, no momento pós-suplementação (84 dias de idade).

Análise Estatística

A comparação entre grupos experimentais, em relação aos níveis plasmáticos de citocinas e ganho médio diário de peso das fêmeas F0, tamanho e sexo da prole e ganho de peso dos filhotes, foi realizada com programa estatístico SigmaPlot, versão 12.0, por meio do teste ANOVA de uma via, seguido pelo pós-teste de Tukey, quando necessário, considerando-se um nível de significância de 5%. Já a comparação entre os momentos inicial e final em relação aos níveis de citocinas, realizou-se por meio do teste t-student pareado (Rowe 2007).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliarem-se as concentrações de citocinas nos momentos pré- e pós-suplementação, as IL-6, -10 e -12, o IFN- γ e a MCP-1 não apresentaram alterações entre eles ou entre grupos. Já o TNF- α mostrou-se mais elevado no momento pré-suplementação no grupo controle em relação aos dois grupos tratados com resveratrol, ainda que não tenha variado no momento pós-suplementação ou dentro de cada grupo experimental, como apresentado na Tabela 1.

O TNF- α é conhecido como um importante mediador da ovulação, ao agir sobre a diminuição do número de oócitos liberados e na remodelação dos tecidos ovarianos, induzindo a morte, por apoptose e autofagia, de células da granulosa de folículos não rompidos (Yamamoto et al. 2015). Além disso, também é um regulador-chave da massa de tecido adiposo, sendo produzido por este tecido, e controlando negativamente a lipogênese e, positivamente, a lipólise (Warne 2003). Apesar do valor de TNF- α ter sido maior no grupo controle em relação aos demais grupos no momento pré-suplementação, este não se manteve no período pós-suplementação, refletindo, provavelmente, uma diferença individual das fêmeas que ainda não estavam sendo suplementadas, pois, após o tratamento, essa diferença não ocorreu e não se observou distinção nos tamanhos das ninhadas produzidas pelo grupo controle em comparação àquelas nascidas das fêmeas suplementadas.

Os descendentes das mães suplementadas com resveratrol (RV5 e RV10) e do grupo controle (C) não diferiram quanto ao número e sexo dos filhotes (Tabela 2).

Em mulheres com falhas reprodutivas na fase inicial de gestação, os níveis séricos de IL-10 e IFN- γ apresentaram-se elevados (Mahdi 2011), sendo que a associação entre IFN- γ e TNF- α pode causar a morte das células luteais por perda da rede capilar ao corpo lúteo (Hojo et al. 2010). Portanto, no presente estudo, a ausência de diferença no número de filhotes e sexo da ninhada ao nascimento, indica que as fêmeas dos grupos estudados não sofreram nenhum fator estressor durante a gestação que justificasse alterações nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, de forma que pudessem interferir no desenvolvimento intrauterino de seus descendentes, refletindo-se ao nascimento, no número e sexo desses filhotes.

O resveratrol é um antioxidante natural que possui efeitos protetores contra dietas inadequadas (Barger et al. 2008; Aguirre et al. 2014; Vega et al. 2016). Por esse motivo, não só é capaz de melhorar o estado metabólico materno, como também pode afetar indiretamente a prole (Ros et al., 2018), ou, ainda, apresentar efeitos diretos sobre os filhotes, uma vez que atravessa a placenta (Bourque et al. 2012). De fato, Poudel et al. (2013) observaram que a suplementação com resveratrol (4 g/kg) na dieta de fêmeas gestantes de camundongos *Knockout* para a óxido nítrico sintetase (eNOS^{-/-}) ou catecol-O-metiltransferase (COMT^{-/-}), comparadas às fêmeas da linhagem C57BL/6J, resultou em uma elevação na velocidade do fluxo sanguíneo na artéria uterina das fêmeas COMT^{-/-}, o que possibilitou um aumento de ganho de peso dos filhotes, provavelmente, devido a um melhor aproveitamento dos nutrientes recebidos, ainda que não se tenha observado efeito do antioxidante sobre o tamanho das ninhadas, assemelhando-se aos resultados obtidos neste estudo. Resultados similares foram verificados por Roberts et al. (2014), suplementando fêmeas primatas gestantes com resveratrol.

Ros et al. (2018) encontraram resultados de que o consumo desse antioxidante durante a gestação e a lactação reduziu o peso corporal, o nível sérico de leptina e o peso do tecido adiposo visceral e subcutâneo na prole gerada de ratas da linhagem Wistar, sendo que as fêmeas descendentes foram mais afetadas, indicando um impacto do dimorfismo sexual, fato não verificado no presente experimento, com fêmeas de camundongos.

O peso dos filhotes, avaliado ao nascimento, desmame e 60 dias de idade, mostrou-se maior para o grupo RV5 em relação ao grupo controle aos 60 dias de idade, enquanto o grupo RV10 apresentou peso semelhante aos outros grupos (Figura 8). Isso pode indicar melhor aproveitamento alimentar dos camundongos nascidos de fêmeas F0 do grupo RV5, manifestando-se no peso aos 60 dias de idade, de acordo com Poudel et al. (2013). Sabe-se que o fenótipo e a função metabólica da prole dependem de processos genéticos e do ambiente pré-natal, o qual é influenciado pelas condições maternas (Evans et al. 2016). A suplementação das fêmeas F0 com resveratrol, especialmente na dose de 5 mg/kg, pode ter proporcionado melhor equilíbrio energético em comparação às demais fêmeas, que se manifestou na velocidade do ganho de peso dos filhotes após o desmame.

Bourque et al. (2012), em estudo conduzido com fêmeas gestantes de camundongos submetidas à hipóxia pré-natal, afirmaram que o resveratrol pode atravessar a placenta e afetar diretamente o feto, o que facilita a modificação do ambiente intrauterino, favorecendo o metabolismo fetal e potencializando o crescimento pós-natal. Confirmando esta afirmação, Sun et al. (2012) verificaram que o resveratrol foi capaz de alterar o metabolismo materno e modificar o aproveitamento nutricional intrauterino e pós-natal inicial dos descendentes, resultados corroborados pelos achados do presente experimento.

Neste mesmo sentido, Franco et al. (2016) verificaram que a ingestão materna de resveratrol (30 mg/kg/dia) diminuiu o peso corporal e a massa gorda na prole gerada, além de reverter a hiperleptinemia e melhorar a sinalização da leptina hipotalâmica, indicando possíveis efeitos dose-dependentes, com melhores resultados de ganho de peso, sem caracterizar obesidade, em doses mais baixas.

No intestino, o resveratrol é absorvido por difusão ou através da formação de complexos com transportadores de membrana, como as integrinas, enquanto que na corrente sanguínea, é encontrado sob três formas diferentes: glucuronídeo, sulfato, ou livre (Delmas et al. 2011). Sua forma livre pode se ligar à albumina e lipoproteínas, como a LDL (Urpì-Sardà et al. 2005; Delmas et al. 2011). Estes complexos, por sua vez, podem ser dissociados nas membranas celulares que têm receptores para albumina e LDL, deixando o resveratrol livre e permitindo sua entrada nas células (Urpì-Sardà et al. 2005), de tal forma que essas características do antioxidante poderiam ter contribuído para seu melhor aproveitamento pelas fêmeas suplementadas com resveratrol (RV5) durante a gestação.

É importante considerar que o resveratrol exibe características lipofílicas, o que leva a uma alta absorção. No entanto, essa absorção pode variar, dependendo da forma como é consumido e do tipo de alimento ingerido (Vitaglione et al. 2005; De Vries et al., 2018). A baixa biodisponibilidade do resveratrol administrado pela via oral, como aconteceu nesse estudo, é um fator que pode reduzir sua eficácia e, embora estudos *in vitro* demonstrassem efeitos benéficos do antioxidante nas células, sabe-se que a sua distribuição nos tecidos, a partir dessa via, é muito baixa (Vitrac et al. 2003; Wenzel e Somoza 2005; Vitaglione et al. 2005; De Vries et al., 2018). Porém, mesmo apresentando essa baixa biodisponibilidade, o

resveratrol tem-se apresentado eficaz *in vivo*. Isto se deve à conversão de sulfatos e glucuronídeos novamente em resveratrol nos órgãos-alvo como o fígado (Gambini et al. 2015), além da recirculação êntero-hepática de seus metabólitos, seguido de sua desconjugação e reabsorção no intestino delgado (Marier et al. 2002). Assim, os efeitos *in vivo* do resveratrol podem ser explicados pela atividade de seus metabólitos nos mais diversos tecidos (Gambini et al. 2015).

Isso sugere, nas condições experimentais observadas no estudo, que, mesmo a ingestão de pequenas quantidades do antioxidante, pode determinar melhor metabolismo materno e fetal, refletido na diferença de peso como um maior aproveitamento dos nutrientes recebidos, o que pode refletir programação fetal da ninhada (Evans et al. 2016), melhorando seus resultados produtivos e reprodutivos futuros.

Lager e Powell (2012) investigaram o papel das citocinas na progressão da gestação normal e identificaram que citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , desempenham importante papel na regulação do transporte de moléculas através da placenta, a partir da ativação do sistema A, responsável pelo transporte transplacentário de aminoácidos essenciais e não essenciais, e asseguram que a placenta e seu(s) feto(s) recebam um fornecimento contínuo e direcionado de ácidos graxos essenciais para o desenvolvimento placentário no início da gestação, e para o acúmulo de gordura e metabolismo no terço final gestacional. Apesar deste estudo não ter apresentado alterações em IL-6 e TNF- α no momento pós-suplementação, a presença de alterações significativas no peso dos descendentes, no início da idade adulta, do grupo RV5, indica um possível efeito positivo deste antioxidante sobre a prole. O fato do momento

escolhido para a mensuração das citocinas ter ocorrido apenas no desmame da ninhada e após o período gestacional, pode corroborar a ausência de significância dos valores mensurados e atuação do resveratrol sobre a liberação das citocinas avaliadas.

Ainda que o consumo de resveratrol durante a gestação não tenha interferido na liberação de citocinas ou no número e sexo dos filhotes, este polifenol, na concentração de 5 mg/kg, apresentou benefícios ao metabolismo de fêmeas e seus descendentes, como demonstrado pelo melhor peso dos filhotes aos 60 dias de idade; portanto, estudos adicionais para compreender os mecanismos subjacentes às ações deste antioxidante sobre a liberação de citocinas poderão fornecer informações importantes para a prevenção de enfermidades gestacionais e, assim, garantir um desenvolvimento saudável para a prole.

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE L, FERNÁNDEZ-QUINTELA A, ARIAS N, PORTILLO M. 2014. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. *Molecules* 19: 18632– 18655.
- ARA C, KIRIMLIOGLU H, KARABULUT AB, COBAN S, AY S, HARPUTLUOGLU M, KIRIMLIOGLU V, YILMAZ S. 2005. Protective Effect of Resveratrol Against Oxidative Stress in Cholestasis. *J Surg Res* 127:112-117.
- BARGER JL, KAYO T, VANN JM, ARIAS EB, WANG J, HACKER TA, WANG Y, RAEDERSTORFF D, MORROW JD, LEEUWENBURGH C, ALLISON DB, SAUPE KW, CARTEE GD, WEINDRUCH R, PROLLA TA. 2008. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One* 3 :e2264.

BERMAN AY, MOTECHIN RA, WIESENFELD MY, HOLZ MK. 2017. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical Trials. NPJ Precis Oncol 1: 35. <http://doi:10.1038/s41698-017-0038-6>

BOURQUE SL, DOLINSKY VW, DYCK JRB, DAVIDGE SD. 2012. Maternal resveratrol treatment during pregnancy improves adverse fetal outcomes in a rat model of severe hypoxia. Placenta 33: 449-452.

BRAGA LMGM. 2017. Controle reprodutivo em biotérios de criação de animais de laboratório com ênfase em roedores Rev Bras Reprod Anim 41: 105-109.

CHATTERJEE P, CHIASSON VL, BOUNDS K.R, MITCHELL BM. 2014. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. Front Immunol 5: 1-6.

COSTA-SILVA JH, SIMOES-ALVES AC AND FERNANDES MP. 2016. Developmental origins of cardiometabolic diseases: Role of the maternal diet, Front Physiol 7: 1-8.

DEKEL N, GNAINSKY Y, GRANOT I, RACICOT K, MOR G. 2014. The role of inflammation for a successful implantation. Am J Reprod Immunol 72:141-147.

DELMAS D, AIRES V, LIMAGNE E, DUTRARTE P, GHIRINGHELLI F, LATRUFFE N. 2011. Transport, stability, and biological activity of resveratrol. Ann NY Acad Sci 1215: 48-59.

DE VRIES K, STRYDOM M, STEENKAMP V. 2018. Bioavailability of resveratrol: Possibilities for enhancement. J Herbal Med 11:71-77.

EVANS NP, BELLINGHAM M, ROBINSON JE. 2016. Prenatal programming of neuroendocrine reproductive function. Theriogenology 86: 340-348.

FRANCO JG, DIAS-ROCHA CP, FERNANDES TP, ALBUQUERQUE MAIA L, LISBOA PC, MOURA EG, PAZOS-MOURA CC, TREVENZOLI IH. 2016.

Resveratrol treatment rescues hyperleptinemia and improves hypothalamic leptin signaling programmed by maternal high-fat diet in rats. *Eur J Nutr* 55: 601-610.

FRÉMONT L. 2000. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 66: 663-673.

GAMBINI J, INGLÉS M, OLASO G, LOPEZ-GRUESO S, BONET-COSTA V, GIMENO-MALLENCH L, MAS-BARGUES C, ABDELAZIZ KM, GOMEZ-CABRERA MC, VINA J, BORRA C. 2015. Properties of Resveratrol: *In vitro and in vivo* studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med Cell Longev* Article, ID 837042.

HOJO T, ODA A, LEE SH, ACOSTA TJ, OKUDA K. 2010. Effects of tumor necrosis factor α and interferon γ on the viability and mRNA expression of TNF receptor type I in endothelial cells from the bovine corpus luteum. *J Reprod Dev* 56: 515-519.

LAGER S AND POWELL TL. 2012. Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy*, Article ID 179827.

LIU M, YIN Y, YE X, ZENG M, ZHAO Q, KEEFE DL, LIU L. 2013. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod* 28: 707-717.

MAHDI BM. 2011. Role of some cytokines on reproduction. *Middle East Fertil Soc J* 16: 220-223.

MARIER JF, VACHON P, GRITSAS A, ZHANG J, MOREAU JP, DUCHARME MP. 2002. Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 369-373.

O'NEILL C. 2008. The potential roles for embryotrophic ligands in preimplantation embryo development. *Hum Reprod Update* 14: 275-288.

OZCAN P, FIÇICIOĞLU C, YILDIRIM OK, OZKAN F, AKKAYA H, ASLAN I. 2015. Protective effect of resveratrol against oxidative damage to ovarian reserve in female Sprague–Dawley rats. *Reprod Biomed Online* 31: 404-410.

POUDEL R, STANLEY JL, RUEDA-CLAUSEN CF, ANDERSSON IJ, SIBLEY CP, DAVIDGE ST, BAKER PN. 2013. Effects of Resveratrol in Pregnancy Using Murine Models with Reduced Blood Supply to the Uterus. *PLoS ONE* 8: e64401.

ROBERTS CT, WHITE CA, WIEMER NG, RAMSAY A, ROBERTSON SA. 2003. Altered placental development in interleukin-10 null mutant mice. *Placenta* 24: S94–S99.

ROBERTS VHJ, POUND, LD, THORN, SR, GILLINGHAM MB, THORNBURG KL, FRIEDMAN JE, FRIAS AE, GROVE KL. 2014. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *FASEB J* 28:2466-2477.

ROBERTSON SA, CHIN PY, SCHJENKEN JE, THOMPSON JG. 2015. Female tract cytokines and developmental programming in embryos. *Adv Exp Med Biol* 843: 173-213.

ROBERTSON AS, PECK-YIN C, FEMIA JG, BROWN HM. 2017. Embryotoxic cytokines – Potential role in embryo loss and fetal programming. *J Reprod Immunol* 125: 80-88.

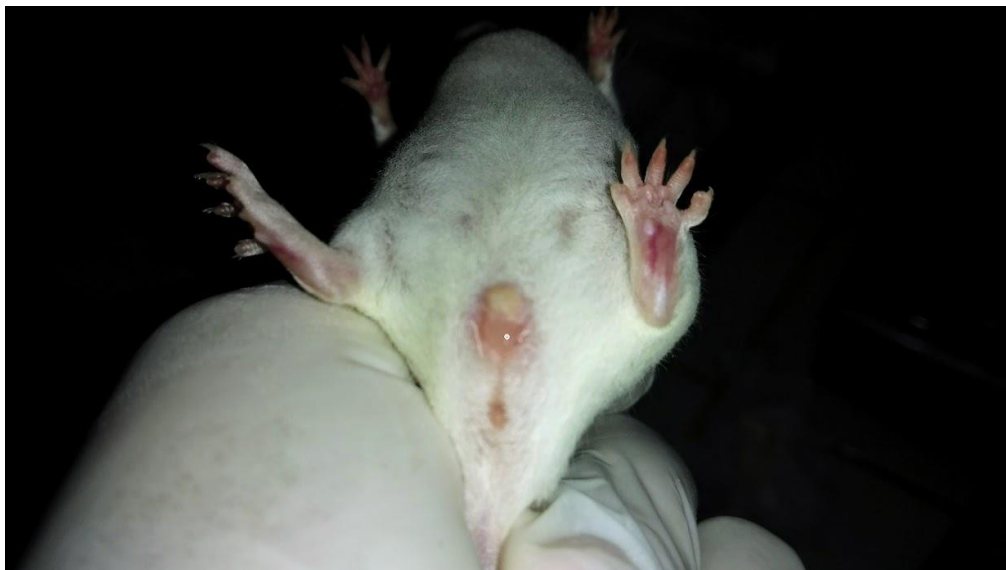
ROS P, DIAZ F, FREIRE-REGATILLO A, ARGENTE-ARIZON P, BARRIOS V, ARGENTE J, BARRIOS V, ARGENTE J, CHOWEN JA. 2018. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. *Endocrinology* 59: 810-825.

ROWE P 2007. *Essential statistics for the pharmaceutical sciences*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltda, 440p.

- SHARMA, R.; SHARMA, N.K.; THUNGAPATHRA, M. 2017. Resveratrol regulates body weight in healthy and ovariectomized rats. *Nutr Metab* 14: 1-6.
- SUN B, PURCELL RH, TERRILLION CE, YAN J, MORAN TH, TAMASHIRO KL. 2012. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptina sensitivity and obesity. *Diabetes* 61: 2833-2841.
- URPÌ-SARDÀ M, J'AUREGUI O, LAMUELA-RAVENTÓS RM, JAEGER W, MIKSITS H, COVAS MI, ANDRES-LACUEVA C. 2005. Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 77: 3149-3155.
- VEGA CC, REYES-CASTRO LA, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ GL, BAUTISTA CJ, VÁZQUEZ-MARTÍNEZM, LARREA F, CHAMORRO-CEVALLOS GA, NATHANIELSZ PW, ZAMBRANO E. 2016. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring. *J Physiol* 594: 1483-1499.
- VITAGLIONE P, SFORZA S, GALAVERNA G, GHIDINI C, CAPORASO N, VESCOVI PP, FOGLIANO V, MARCHELLI R. 2005. Bioavailability of trans resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res* 49: 495-504.
- VITRAC X, DESMOULIÈRE A, BROUILLAUD B, KRISA S, DEFFIEUX G, BARTHE N, ROSENBAUM J, MÉRILLON JN. 2003. Distribution of [¹⁴C]-trans-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. *Life Sci* 72: 2219-2233.
- WARNE JP. 2003. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 177: 351-355.
- WENZEL E SOMOZA V. 2005. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res* 49: 472-481.

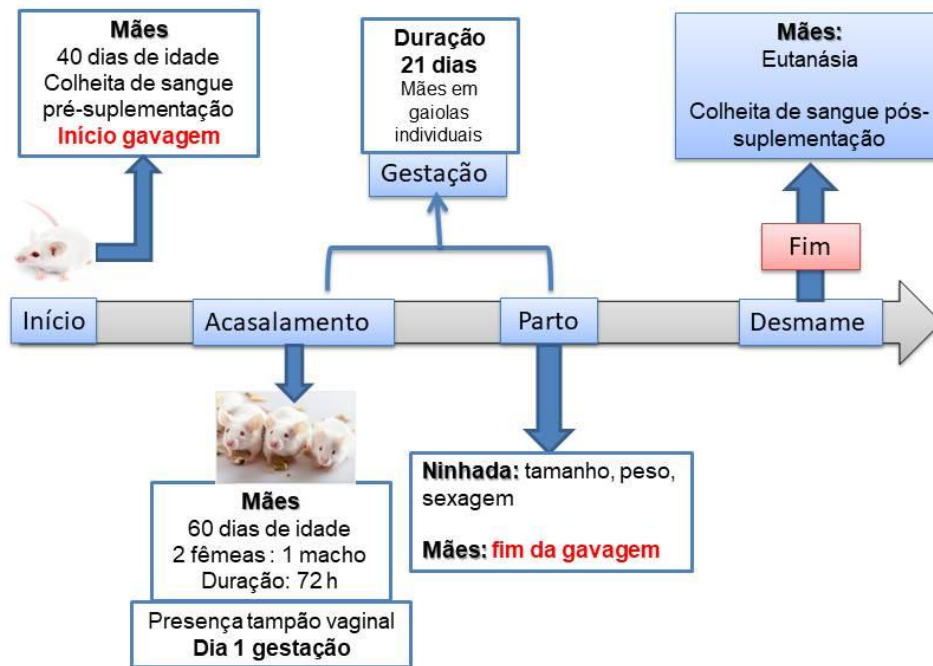
WHITTEN WK. 1958. Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male; changes in the oestrous cycle determined by vaginal smears J Endocrinol 17: 307-313.

YAMAMOTO Y, KUWAHARA A, TANIGUCHI Y, YAMASAKI M, TANAKA Y, MUKAI Y, YAMASHITA M, MATSUZAKI T, YASUI T, IRAHARA M. 2015. Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries. Reprod Med Biol 14: 107-115.



Legenda da Figura 6:

Presença de tampão vaginal em fêmea de camundongo SWISS.



Legenda da Figura 7:

Cronograma dos principais eventos que compuseram o delineamento experimental do presente estudo com fêmeas (F0) de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol, desde o início da vida reprodutiva até o final da primeira gestação.

Tabela 1. Concentrações de citocinas (pg/mL) – interleucinas (IL-6, -10, -12), interferon (IFN- γ), proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) – em fêmeas (F0) de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol

Citocinas/momento	Controle¹ (C) (n=4)	Resveratrol² (RV5) (n=4)	Resveratrol³ (RV10) (n=4)	Valor de p
IL-6				
Pré-suplementação	0,87±0,47	1,24±1,06	0,75±0,33	0,840
Pós-suplementação	1,20±0,62	3,06±0,83	3,65±2,59	0,728
Valor de p	0,184	0,416	0,287	
IL-10				
Pré-suplementação	7,55±3,06	4,42±0,39	5,15±3,17	0,779
Pós-suplementação	3,09±1,63	7,63±2,90	3,32±1,38	0,255
Valor de p	0,163	0,419	0,669	
IL-12				
Pré-suplementação	6,83±4,52	3,37±2,01	9,22±1,73	0,340
Pós-suplementação	3,49±1,96	8,42±6,11	5,16±4,14	0,778
Valor de p	0,334	0,543	0,403	
TNF				
Pré-suplementação	16,41±1,90a	8,15±0,36b	8,85±1,18b	0,006
Pós-suplementação	13,19±1,46	12,33±1,43	9,46±3,41	0,637
Valor de p	0,431	0,121	0,868	
IFN-γ				
Pré-suplementação	2,80±0,30	1,38±1,07	2,96±0,98	0,494
Pós-suplementação	2,67±1,35	2,25±0,55	2,18±0,79	0,927
Valor de p	0,921	0,597	0,661	
MCP-1				
Pré-suplementação	16,31±3,89	12,84±5,22	24,50±11,98	0,704
Pós-suplementação	27,22±4,96	60,73±17,94	30,46±23,35	0,537
Valor de p	0,330	0,142	0,821	

1 – Controle, sem suplementação

2- Suplementadas com 5mg/kg de resveratrol

3- Suplementadas com 10 mg/kg de resveratrol

Dos 40 aos 84 dias de idade (momentos pré e pós-suplementação, respectivamente).

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste ANOVA de uma via (na comparação entre grupos) ou no teste t-student pareado (na comparação entre

momentos). Letras diferentes na linha indicam diferença significativa entre os grupos experimentais em relação ao nível inicial plasmático de TNF (pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 2. Número de filhotes e sexo das ninhadas de fêmeas (F0) de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol

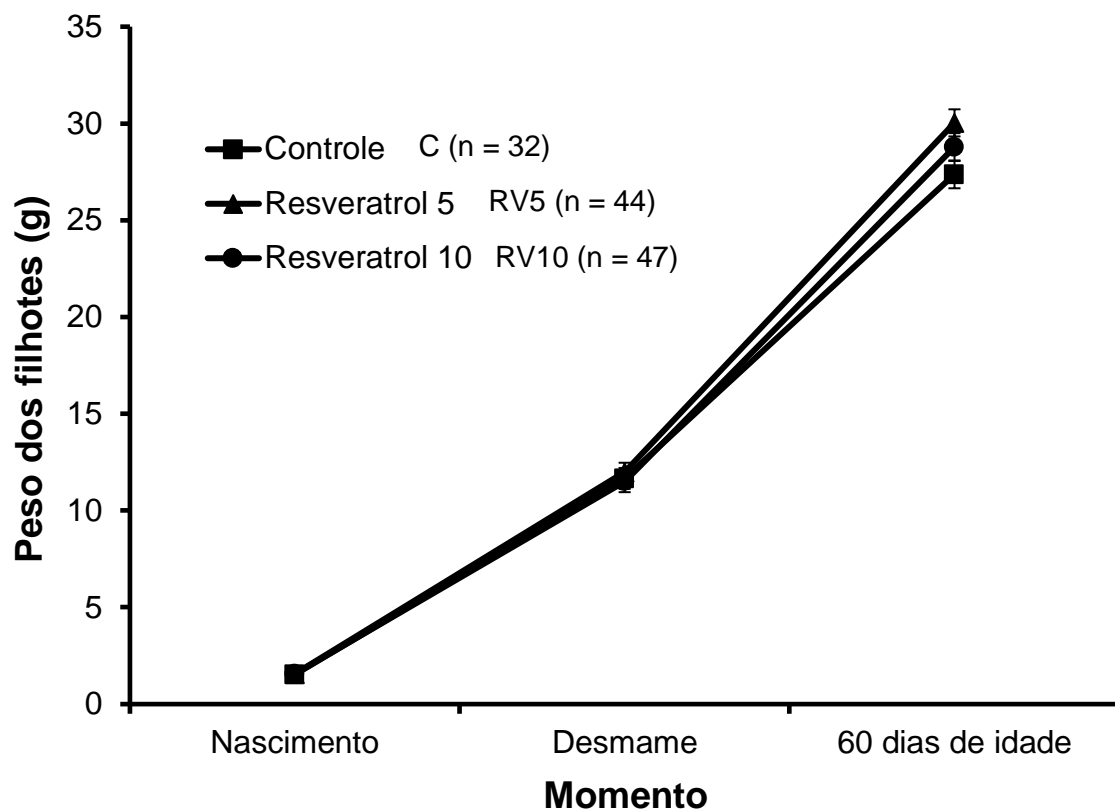
Sexo/ Média	Controle (C)¹ (n=5)	Resveratrol² (RV5) (n=5)	Resveratrol³ (RV10) (n=5)	Valor de p
Machos	23	35	26	-
Média ninhada	4,60±0,25	7,00±1,58	5,20±1,16	0,335
Fêmeas	34	22	24	-
Média ninhada	6,80±0,74	4,40±0,93	4,80±1,59	0,319
Total	57	57	50	-
	11,40±0,81	11,40±1,69	10,00±1,79	0,752

1 – Controle, sem suplementação

2- Suplementadas com 5mg/kg de resveratrol

3- Suplementadas com 10 mg/kg de resveratrol

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste ANOVA de uma via.



Legenda da Figura 8:

Comparação entre as curvas de crescimento das ninhadas de fêmeas de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol (5 mg/kg – RV5 e 10 mg/kg – RV10) e grupo controle (C), em três momentos: ao nascimento, 21(desmame) e 60 dias de idade.

Perfil metabólico e desempenho reprodutivo das filhas de fêmeas de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol ou canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A Juss)

ADRIANA C. GUERCIO MENEZES^{1,3}, LORENA SILVA DA ROSA BRANDÃO¹, WASHINGTON TAKASHI SATO⁵, LUCIANE CANDELORO PORTUGAL², RITA DE CÁSSIA AVELLANEDA GUIMARÃES⁴, ALBERT SCHIAVETO DE SOUZA² and MARIA INÊS LENZ SOUZA^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS Av. Senador Filinto Muller, nº 2443, Vila Ipiranga, Caixa Postal 549. CEP 79074-460 Campo Grande – MS

²Instituto de Biociências - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP 79002-970 Campo Grande – MS

³Biotério Central do Instituto de Biociências - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS Av. Senador Filinto Muller, 1555, Vila Ipiranga. CEP: 79070-900 Campo Grande – MS

⁴Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul/UFMS Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP 79070-900 Campo Grande – MS

⁵Animal Care Clínica Veterinária Av. Leonardo Vilas Boas, 314 - Vila Nova Botucatu. CEP 18608-227 Botucatu – SP.

Key words: antioxidants, lipids, mouse, Pantanal
Academy section: Agrarian Sciences

Correspondence to: Adriana Conceicon Guercio Menezes
e-mail address: adriana.guercio@ufms.br

RESUMO

Buscou-se determinar se a suplementação de fêmeas (F0) de camundongo SWISS com resveratrol ou extrato de frutos de canjiqueira - CJ - (*Byrsonima cydoniifolia* A Juss) influenciam nos níveis de colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, na taxa de gestação e número e taxa de implantações embrionárias da prole feminina (F1). Considerou-se, para este estudo, fêmeas (F1) descendentes de fêmeas (F0) suplementadas com 5 ou 10 mg/kg de resveratrol ou 150 mg de extrato hidroetanólico de frutos de canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A Juss), dos 40 aos 84 dias de idade, por gavagem. As fêmeas F1 foram acasaladas aos 60 dias de idade e, oito dias após confirmação da gestação, submetidas à eutanásia para colheita de materiais biológicos – soro para mensuração de colesterol total, triglicerídeos e HDL; ovários e útero para contagem do número de corpos lúteos e sítios de implantação, respectivamente e posterior cálculo das taxas de gestação e implantação. As fêmeas do grupo RV10 apresentaram maiores níveis de colesterol total quando comparadas aos grupos C e CJ, e maiores concentrações de triglicerídeos e HDL com relação ao grupo CJ. Ao avaliarem-se lâminas com cortes histológicos de útero das fêmeas F1, o número de implantações diferiu entre grupos, não sendo possível definir esta diferença. Entretanto, ao calcularem-se as taxas de gestação e implantação embrionária dessas fêmeas, confirmou-se o melhor desempenho das F1 do grupo RV10, que diferiram do grupo C. Em conclusão, o consumo de extrato de frutos de canjiqueira por fêmeas F0 influenciou no perfil lipídico das fêmeas F1, apresentando resultados superiores em comparação ao grupo RV10, mas sem influenciar o desempenho reprodutivo das mesmas. Já, a suplementação das F0 com 10 mg/kg de resveratrol, elevou as concentrações de colesterol total,

triglicerídeos e HDL, garantindo melhor eficiência reprodutiva das F1, confirmando a eficácia da suplementação materna com resveratrol para o desempenho reprodutivo de suas descendentes.

INTRODUÇÃO

O colesterol é uma molécula lipídica precursora metabólica de ácidos biliares e hormônios esteroides, além de ser um componente importante de membranas plasmáticas, tornando a bicamada lipídica mais rígida, diminuindo, dessa forma, a permeabilidade, sendo associado, ainda, com o sucesso do desenvolvimento embrionário (Yoshida e Wada 2005).

Acredita-se que a maior parte do colesterol é sintetizada no feto, principalmente no fígado (Baardman et al. 2013), embora evidências apontem que, durante as primeiras semanas de vida, quando a maioria dos órgãos é formada, o feto depende, em grande parte, do colesterol materno e a placenta tem uma importante função no transporte desse colesterol da mãe para o feto (Woollett 2011, Van Montfoort et al. 2014).

Da mesma forma, níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão diretamente correlacionados com resultados reprodutivos positivos (Fujimoto et al. 2010), pois HDL e LDL (lipoproteínas de baixa densidade) são os principais carreadores de colesterol para a síntese de progesterona no corpo lúteo, influenciando no estabelecimento e manutenção da fase inicial da gestação (Baardman et al. 2013).

A síntese dos triglicerídios ocorre nas células da mucosa intestinal, adipócitos, hepatócitos, células epiteliais das glândulas mamárias e rins e, uma vez dentro

das células da mucosa intestinal, os ácidos graxos da dieta e os monoglicerídeos são re-esterificados para formar triglicerídeos, sendo o controle da síntese de triglicerídeos pelos enterócitos amplamente dependente da disponibilidade de ácidos graxos na dieta (Thrall et al. 2015).

O aumento de triglicerídeos no sangue materno é um achado típico durante a gestação e, embora não atravessem diretamente a placenta, podem beneficiar o feto de várias maneiras. Os triglicerídeos maternos representam um depósito flutuante de energia e sob jejum, são eficientemente utilizados pelo fígado materno para sintetizar corpos cetônicos e poupar glicose para o feto (Herrera 2000). São considerados reservatórios de ácidos graxos maternos derivados da dieta, sendo sua captação dependente da concentração nos alimentos (Ghio et al. 2011).

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é uma fitoalexina pertencente à família estilbeno, considerado o composto fenólico de maior eficácia biológica (Frémont 2000). Esse polifenol é um nutracêutico que tem atraído atenção de diferentes pesquisadores, devido ao seu potencial farmacológico para o tratamento de diferentes enfermidades (Berman et al. 2017). Exibe atividade antioxidante, modula resposta inflamatória e possui efeito fitoestrogênico, agindo sobre o ovário, retardando seu envelhecimento e, dessa forma, contribuindo de maneira positiva na eficiência reprodutiva de fêmeas (Liu et al. 2013).

A ingestão materna de resveratrol na gestação acarreta benefícios à mãe e seus descendentes e, embora os mecanismos envolvidos nestes efeitos ainda não estejam completamente elucidados, acredita-se que a programação do desenvolvimento fetal possa explicar a relação entre nutrição e consumo de

antioxidantes maternos e a saúde metabólica dos descendentes (Costa-Silva et al. 2016).

A espécie *Byrsonima cydoniifolia* A. Juss (Malpighiaceae), popularmente conhecida como canjiqueira ou canjicão, é largamente distribuída na região do Pantanal Sul Mato-Grossense e fonte de compostos bioativos como ácidos fenólicos, ácido ascórbico e piceatanol (análogo do resveratrol), com reconhecidos efeitos sobre a saúde metabólica e reprodutiva, o que pode permitir a descoberta de uma fonte natural de antioxidantes com potencial para prevenir ou minimizar efeitos deletérios à reprodução de fêmeas (Prates et al. 2015, Santos et al. 2017).

O objetivo deste estudo foi avaliar se o consumo de resveratrol (RV) e canjiqueira (CJ) por fêmeas de camundongo SWISS, dos 40 aos 84 dias de idade, influencia nos níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos, na taxa de gestação e número e taxa de implantações embrionárias na prole feminina (F1).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

As fêmeas (F1) de camundongo SWISS utilizadas nesse experimento são descendentes de mães (F0) suplementadas com resveratrol ou extrato hidroetanólico de canjiqueira, dos 40 aos 84 dias de idade, obtidas do Biotério Central do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Estas fêmeas F0, de padrão sanitário convencional, foram mantidas em estante ventilada, em fotoperíodo de claro e escuro (± 12 h), sob controle de temperatura ($21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) e umidade (60%), e alojadas em gaiolas individuais com acesso *ad libitum* à água e ração comercial com a seguinte composição

básica: Umidade 125 g/kg; Proteína Bruta 220 g/kg; Extrato Etéreo 4 g/kg; Matéria Mineral 90 g/kg; Fibra Bruta 70 g/kg; Cálcio 10-14 g/kg; Fósforo 8.000 mg/kg. A proposta da utilização de animais em experimento foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEUA-UFMS) sob o número 831/2016.

Após o desmame (aos 21 dias de idade), alojaram-se essas fêmeas F1 em gaiolas com quatro indivíduos, mantidas sob as mesmas condições e local das fêmeas F0, até completarem 60 dias de idade.

Substância antioxidante

O resveratrol (3,4,5-trihidroxi-trans-estilbeno) utilizado nas fêmeas (F0) foi obtido do laboratório Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

Obtenção e preparação da matéria prima para o extrato de canjiqueira

Os frutos de canjiqueira foram coletados nos arredores da cidade de Coxim, MS (18°30'24"S, 54°45'36"W), durante os meses de janeiro e fevereiro de 2016, no período de safra, sendo uma exsicata depositada no herbário da UFMS, sob número de tombo 59035.

Nos laboratórios de Metabolismo Mineral da Faculdade de Medicina (FAMED) e da Unidade de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição da UFMS (UTA-FACFAN-UFMS) os frutos foram lavados com água, higienizados com água sanitária (150 ppm), secados ao natural, e pesados em ambiente escuro, para que não houvesse interferência da luz no conteúdo antioxidante dos frutos.

Utilizaram-se os frutos integralmente, armazenando-os em ambiente escuro em freezer (-18°C) até o momento de serem analisados. As amostras foram

desidratadas em estufa de circulação (40°C), homogeneizadas e armazenadas em freezer (-18°C).

Preparação do extrato para estudo animal

O extrato de canjiqueira foi preparado com os frutos integrais homogeneizados e desidratados (Figura 9). Submeteram-se os frutos à percolação em solução hidroetanólica (30:70), gotejamento 20 gotas/min, por 72 h e, em seguida, liofilizou-se em liofilizador industrial para a preservação dos compostos bioativos do fruto (Chiu et al. 1970, Lenquiste et al. 2015).

Delineamento Experimental

Utilizaram-se 20 fêmeas (F0) de camundongo SWISS, com 40 dias de idade, distribuídas aleatoriamente em quatro grupos, as quais receberam, respectivamente, substâncias antioxidantes - 5 mg/kg de resveratrol (grupo RV5); 10 mg/kg de resveratrol (grupo RV10) e 150 mg/kg do extrato hidroetanólico de frutos de canjiqueira (grupo CJ) dissolvidas em 0,2 mL de água, e solução salina (0,2 mL) no grupo controle (grupo C), administradas por meio de gavagem, uma vez ao dia, às 08 h, entre 40 e 84 dias de idade (momentos pré-suplementação e pós-suplementação, respectivamente).

Considerou-se para este experimento, fêmeas F1 de cada grupo, desmamadas aos 21 dias de idade, resultando em 18 fêmeas F1 no grupo C, 15 F1 no grupo RV5, 16 F1 no grupo RV10 e 14 F1 no grupo CJ, totalizando 63 fêmeas. Optou-se por manter a mesma nomenclatura dos grupos maternos (fêmeas F0) para identificação dos grupos das fêmeas F1.

Acasalamento

Aos 60 dias de idade, as fêmeas (F1) foram alojadas em gaiolas com maravalha anteriormente utilizadas pelos machos para a indução e sincronização do ciclo

estral, conhecido como efeito Whitten (Whitten 1958), no qual o odor do feromônio masculino influencia e modifica o comportamento sexual das fêmeas de roedores (Braga 2017). Para o acasalamento, utilizaram-se machos hígdos, com a mesma idade das fêmeas F1 e descendentes de pais com comprovada fertilidade, na proporção de duas fêmeas para cada macho (2:1). Essas fêmeas foram observadas diariamente para verificação de tampão vaginal e confirmação da cópula, sendo este considerado o dia 1 de gestação. Após a confirmação do tampão, mantiveram-se as mesmas em gaiolas por 8 (oito) dias, período necessário para que ocorressem as implantações embrionárias (Figura 10).

Colheita de materiais biológicos e número de implantações embrionárias

Após 8 (oito) dias da confirmação da gestação, as fêmeas F1 foram submetidas à eutanásia por anestesia em câmara de indução com anestésico volátil, isoflurano (3-5%), e, após a confirmação de óbito, colheu-se sangue por punção da veia cava posterior para obtenção de soro e mensuração de colesterol total, triglicerídeos e HDL, através de kits comerciais (LabTest[®], Lagoa Santa 47 - GO, Brasil) e quantificados em espectrofotômetro (BioTek[®] – PoweWave XS). Consideraram-se os valores séricos bioquímicos obtidos de fêmeas de camundongo SWISS, aos 60 dias de idade e provenientes do Biotério Central INBIO/UFMS (Restel, dados não publicados) como padrão referencial para este experimento.

Os tecidos ovarianos e uterinos foram retirados e acondicionados em solução de formol a 10% para posterior análise histológica e contagem do número de corpos lúteos nos ovários e avaliação do número de sítios de implantação embrionária no útero. Após a fixação em formol, submeteram-se os tecidos à inclusão em parafina e, em seguida, fez-se cortes de 7 µm de espessura em micrótomo e

montagem em lâminas de vidro. Cada lâmina teve um total de quatro cortes retirados do bloco de parafina, sendo, então, coradas com hematoxilina e eosina. A análise ocorreu no Laboratório de Captura de Imagem INBIO/UFMS, em microscópio acoplado à câmera digital em um aumento de 200x (Leica Application Suite® – Version 4.0.0). Selecionaram-se campos representativos no corte, nos quais se observaram alterações morfológicas nos órgãos avaliados (Abbas et al. 2010).

Função Reprodutiva

Contou-se o número de corpos lúteos e de sítios de implantação embrionária e, a partir destes dados, determinou-se a taxa de gestação, que é o [número de fêmeas prenhes/número de fêmeas cobertas pelos machos] x 100; e a taxa de implantação, que é o [número de sítios de implantação embrionária/ número de corpos lúteos] x 100 (Spadotto et al. 2012).

Análise Estatística

A comparação entre os grupos experimentais, em relação às taxas de colesterol total, de triglicerídeos e de fração HDL, das fêmeas F1, foi realizada por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Whallis, seguido pelo pós-teste de Dunn, uma vez que as amostras não passaram no teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Utilizou-se o mesmo teste na comparação entre grupos experimentais, quanto às variáveis de avaliação histológica dos úteros e taxas médias de gestação e número e taxa de implantação embrionária. A avaliação da associação entre o grupo experimental e as variáveis taxa de gestação e taxa de implantação, foi realizada por meio do teste do χ^2 , com correção de Bonferroni nas múltiplas comparações dos demais grupos com o grupo controle. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou de

tabelas. Na análise estatística usou-se o programa estatístico SigmaPlot, versão 12.0, considerando-se um nível de significância de 5% (Rowe 2007).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, a suplementação das fêmeas F0 do grupo RV10, dos 40 aos 84 dias de idade, período que coincidiu com o primeiro parto da prole gerada, acarretou nas fêmeas F1, em sua fase adulta, maiores níveis de colesterol total quando comparadas às fêmeas F1 dos grupos C e CJ, porém sem apresentar diferença na comparação com o grupo RV5. O grupo RV10 também apresentou maiores concentrações séricas de triglicérides ao compará-lo aos grupos RV5 e CJ; no entanto essa diferença não se manteve na comparação com o grupo C. Com relação aos níveis de HDL, as fêmeas F1 do grupo RV10 apresentaram concentrações mais elevadas em comparação às fêmeas F1 do grupo CJ, mas não diferiram dos grupos C e RV5, como exposto na Tabela 1.

As concentrações de colesterol total das F1 dos quatro grupos avaliados foram inferiores aos valores encontrados por Restel (dados não publicados) para fêmeas de camundongo SWISS aos 60 dias de idade (116,33 mg/dL), considerados como padrão para os animais do Biotério Central da UFMS, indicando que, mesmo que as fêmeas F1 do grupo RV10 tenham apresentado concentrações superiores àquelas dos grupos C e CJ, não se estabeleceu hipercolesterolemia, uma vez que os resultados permaneceram abaixo do padrão referencial bioquímico esperado para estes animais.

O resveratrol é um polifenol que apresenta múltiplas funções, baixa citotoxicidade e reconhecido efeito anti-inflamatório, antioxidante, antitumoral e cardioprotetor (Park et al. 2012, Riccioni et al. 2015, Haghghatdoost e Hariri 2018). Durante a

gestação, o consumo de resveratrol pode afetar indiretamente a ninhada ao melhorar o estado metabólico da mãe ou, ainda, apresentar efeitos diretos sobre o feto devido à sua reconhecida capacidade em atravessar a placenta (Bourque et al. 2012, Ros et al. 2018). A maior concentração sérica de colesterol total apresentado pelas F1 do grupo RV10 sugere que o consumo de resveratrol pelas fêmeas F0 não foi capaz de melhorar o estado metabólico das suas filhas, ao contrário do sugerido por Bourque et al. (2012) e Ros et al. (2018). Entretanto, as F1 deste experimento foram alimentadas com dieta comercial isoenergética e não sofreram nenhum desafio metabólico, como o consumo de dietas hipo ou hiperenergéticas, indicando que os efeitos antiobesogênicos do resveratrol possam ter sido minimizados.

As concentrações de resveratrol (5 e 10 mg/kg) escolhidas para o experimento basearam-se em estudos prévios com o antioxidante (Ara et al. 2005, Ozcan et al. 2015, Sharma et al. 2017); porém, ao contrário destes autores que investigaram o efeito do resveratrol associado à desequilíbrios metabólicos, essas concentrações podem não ter sido capazes de induzir efeitos antiobesogênicos em animais hípidos.

O colesterol é essencial para o desenvolvimento de mamíferos, uma vez que sua presença determina a fluidez da membrana (Yoshida e Wada 2005, Willnow et al. 2007, Woollett 2008). Também atua como precursor de hormônios esteroides, fundamentais para a maturação folicular ovariana; por isso, quantidades substanciais desse lipídio precisam ser transportadas para as células foliculares ou sintetizadas localmente pelas células da teca e da granulosa (Van Monfoort et al. 2014). As concentrações séricas de colesterol nas fêmeas F1 do grupo RV10, ainda que mais elevadas, podem ter trazido benefícios reprodutivos, já

que essas concentrações permaneceram dentro dos parâmetros referenciais, não desencadeando hipercolesterolemia nessas fêmeas.

As concentrações séricas de triglicerídeos das fêmeas F1 dos grupos C, RV5 e RV10 foram superiores aos valores encontrados por Restel (dados não publicados) para fêmeas de camundongo SWISS aos 60 dias de idade (273,67 mg/dL). Os triglicerídeos atuam como fonte de energia metabólica celular, acumulando-se no tecido adiposo, de onde são recrutados em resposta às demandas do organismo (Evans 2009). Em mulheres, o aumento de triglicerídeos é comum durante a gestação e, mesmo que não atravessem a placenta, acarretam benefícios ao feto, pois são considerados reservatórios de ácidos graxos provenientes da dieta, e a hidrólise pela lipoproteína lipase (LPL) e outras lipases, libera ácidos graxos livres (AGL) para o feto (Ghio et al. 2011); portanto, é possível que a maior concentração de triglicerídeos nas fêmeas F1 do grupo RV10 seja devida ao período gestacional, uma vez que as fêmeas de camundongo SWISS avaliadas por Restel (dados não publicados) não estavam gestantes.

Observou-se maiores níveis de HDL também no grupo RV10, ao compará-lo com o grupo CJ; entretanto, estes não diferiram dos demais grupos. O HDL é o principal transportador de colesterol e de ésteres de colesterol para o fígado em roedores (Thrall et al. 2015) e, quando há maior concentração de lipídios no sangue, são necessárias elevadas concentrações de HDL para que seja realizado o transporte desses lipídeos como tentativa de compensação, já que essa lipoproteína tem a capacidade de incorporar o excesso de colesterol dos tecidos extra-hepáticos por um processo denominado transporte reverso de colesterol (Fujimoto et al. 2010). Neste estudo, as F1 do grupo RV10

apresentaram níveis séricos de HDL diferentes do grupo CJ e, mesmo que não tenham diferido em relação ao C e RV5, essa maior concentração pode ser explicada como uma resposta fisiológica do organismo, através da liberação de mais HDL, para compensar a maior concentração de colesterol total nessas fêmeas.

O consumo de resveratrol pelas fêmeas F0 influenciou significativamente o perfil lipídico das F1; no entanto, essa diferença não foi capaz de induzir hipercolesterolemia e, também, essas fêmeas não foram submetidas a nenhum desafio nutricional, portanto, sua utilização para fins antiobesogênicos não deve ser desconsiderada, uma vez que os efeitos positivos desse antioxidante sobre a saúde metabólica das descendentes F1 possam ter sido atenuados. Ainda considerando-se os dados da Tabela 1, nota-se que as F1 do grupo CJ apresentaram menores concentrações de colesterol total, triglicérides e HDL, que o grupo RV10, mas seu perfil lipídico não diferiu dos resultados observados nos grupos RV5 e C. Além disso, suas concentrações lipídicas foram menores que o padrão referencial bioquímico considerado para esses animais (Restel, dados não publicados), revelando um efeito positivo da suplementação com extrato de frutos de canjiqueira nas mães (fêmeas F0) sobre a manutenção da homeostase metabólica das filhas, indicando uma provável atuação de compostos bioativos da planta.

Vários gêneros pertencentes à família Malpighiaceae apresentam frutos nutraceuticos, como é o caso do gênero *Byrsonima*. Os frutos deste gênero apresentam atividade anti-inflamatória e são comercializados em todo o Brasil (Guilhon-Simplicio e Pereira 2011). A canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) apresenta altos níveis de compostos bioativos em frutos verdes, ricos em

ácido ascórbico (198,01 mg), taninos (179,15 mg) e compostos fenólicos (124,26 mg) (Prates et al. 2015).

De fato, em um estudo conduzido por Gutierrez e Flores (2014), com o objetivo de investigar os efeitos do extrato de frutos e sementes de *Byrsonima crassifolia*, do mesmo gênero da canjiqueira, obtidos com hexano, clorofórmio e metanol em ratos Wistar diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ), houve diminuição do colesterol total, triglicerídeos e HDL nos grupos suplementados com extrato hexânico de *B. crassifolia* e os autores concluíram que a administração crônica deste extrato atenua a disfunção do pâncreas nestes animais, mesmo sem identificar qual composto bioativo presente na planta foi capaz de exercer tais efeitos benéficos, similar ao que ocorreu neste estudo, onde foi possível identificar efeito positivo da canjiqueira na saúde metabólica das fêmeas F1, porém sem estabelecer quais compostos bioativos da planta foram capazes de conferir esses resultados.

Neste mesmo estudo, os autores utilizaram 200 e 400 mg do extrato hexânico de *B. crassifolia* e encontraram resultados positivos dessas concentrações sobre os parâmetros lipídicos de ratos diabéticos (Gutierrez e Flores 2014). Já no presente experimento, optou-se por uma concentração (150 mg/kg) inferior à utilizada por Gutierrez e Flores (2014), a fim de verificar menor concentração com resultados terapêuticos para o gênero *Byrsonima*, e observou-se que também apresentou efeitos positivos sobre o perfil lipídico das fêmeas F1.

O ácido ascórbico presente nos frutos de canjiqueira está relacionado a diversas atividades metabólicas, e sua presença pode reduzir a concentração sérica de colesterol em roedores, possivelmente devido à ativação da enzima 7 α -hidroxilase, aumentando a conversão de colesterol em ácidos biliares e,

consequentemente, diminuindo sua concentração no soro (Chatterjea e Shinde 2002, Eteng et al. 2006). Portanto, sua atuação sobre o metabolismo lipídico de roedores pode justificar as concentrações de colesterol, triglicerídeos e HDL nas fêmeas F1 do grupo CJ, inclusive com valores numericamente menores em comparação aos apresentados pelas F1 dos demais grupos. O piceatanol (3,40,30,5-trans-tri-hidroxiestilbeno), outro composto bioativo presente nos frutos de canjiqueira, é um análogo hidroxilado do resveratrol e considerado um potente antioxidante (Kukreja et al. 2013).

Na pesquisa realizada por Santos et al. (2017), os frutos de *B. cydoniifolia* apresentaram maior quantidade de trans-piceatanol (16,34 µg/mg) que algumas variedades de uvas (Vincenzi et al. 2013), normalmente conhecidas por acumular esses compostos, e também identificaram o resveratrol (1,86 µg/mg), na primeira descrição da presença desse composto no gênero *Byrsonima*. O piceatanol desempenha um papel vital na inibição da adipogênese, regulando a expressão de fatores de transcrição pró-adipogênicos (C/EBP α – proteína potenciadora de ligação α e PPAR), além de inibir fosforilação e atividade quinase de vias de sinalização, incluindo a via IR (via de sinalização da insulina) e PI3K/Akt (fosfatidilinositol-3-quinase/serina-treonina quinase), de forma semelhante ao resveratrol, e, assim, conferindo a esses polifenóis capacidade antiobesogênica (Kwon et al. 2012). Desta forma, a presença destes estilbenos nos frutos de *B. cydoniifolia*, também podem justificar os resultados observados no perfil lipídico das fêmeas F1, descendentes de F0 suplementadas com o extrato de canjiqueira, ou, ainda, indicar uma possível atuação sinérgica dos compostos bioativos presentes na planta.

Ao avaliar os cortes histológicos de útero das F1, nota-se que os números de implantações embrionárias diferiram entre os grupos; porém, o teste de comparação entre médias não foi capaz de definir esta diferença, pois a mesma não foi grande o suficiente para ser determinada pelos testes estatísticos mais exigentes. Entretanto, na observação numérica, é possível identificar maior número de implantações nas fêmeas do grupo RV10, seguido pelos grupos RV5 e CJ. O grupo C apresentou a menor média de implantações. Ao calcular as taxas de gestação e de implantação embrionária, é possível confirmar o melhor desempenho das F1 do grupo RV10, que diferiram do grupo C na avaliação das taxas de gestação e de implantação. O grupo RV5 diferiu do grupo C apenas ao considerar-se a taxa de implantação, mantendo-se semelhante quando avaliada a taxa de gestação. Já o grupo CJ apresentou resultados semelhantes aos demais grupos (Tabela 2).

Os efeitos benéficos do resveratrol sobre processos reprodutivos de fêmeas têm sido amplamente reconhecidos nos últimos anos (Wang et al. 2018). O resveratrol pode melhorar o dano ovariano induzido por radiação, agentes quimioterápicos e desreguladores endócrinos (Ozcan et al. 2015, Said et al. 2016, Liu et al. 2017), aumentar a reserva ovariana associada ao envelhecimento, obesidade e diabetes melito (Kong et al. 2011, Liu et al. 2013, Erbas et al. 2014, Cabello et al. 2015) e melhorar a disfunção ovariana em modelo animal de síndrome do ovário policístico e hiperestimulação ovariana (Ergenoglu et al. 2015, Kasap et al. 2016). Neste estudo, a suplementação de fêmeas F0 com 10 mg/kg de resveratrol garantiu às descendentes F1 melhores percentuais nas taxas de gestação e implantação, a despeito de seus efeitos sobre o perfil lipídico, provavelmente devido aos efeitos positivos deste

antioxidante sobre a reserva ovariana, que inicia sua formação durante o desenvolvimento intrauterino, uma vez que o resveratrol é capaz de atravessar a barreira placentária e atuar diretamente no feto (Bourque et al. 2012).

No início do desenvolvimento embrionário, o embrião é dependente do suprimento materno de colesterol, e alterações nos níveis de colesterol materno podem ter efeito adverso no seu desenvolvimento e crescimento (Baardman et al. 2013). As F1 do grupo RV10 apresentaram maiores concentrações de colesterol total e HDL em comparação aos grupos C e CJ, e da mesma forma, mostraram-se diferentes destes grupos nos percentuais das taxas de gestação e implantação, indicando que níveis séricos de lipídios mais elevados podem proporcionar melhor desempenho reprodutivo.

Os níveis de colesterol materno podem ser importantes para atender às demandas de colesterol fetal durante a organogênese. Em mulheres, os níveis de colesterol total materno aumentam de 30 a 50% durante a gestação, como resultado da síntese aumentada de colesterol no fígado, que já começa durante o primeiro trimestre, mas é mais alto no terceiro trimestre de gestação (Amundsen et al. 2006, Edison et al. 2007). Curiosamente, durante o primeiro trimestre de gestação, o HDL é significativamente aumentado, provavelmente devido a maior necessidade de colesterol para síntese de progesterona pelo corpo lúteo (Baardman et al. 2013). A partir destes dados, é possível inferir que a redução de colesterol total tenha um efeito adverso no resultado da gestação, como observado neste estudo, no qual as fêmeas F1 do grupo RV10, que apresentaram maiores concentrações de colesterol total e HDL, também tiveram melhor desempenho reprodutivo.

De fato, fêmeas de camundongos homozigotos *Knockout* para a proteína ABCA1 (Apolipoproteína 1) apresentam reduzida fecundidade, redução do número de filhotes e diminuição do número de gestações secundárias à redução dos níveis séricos de HDL (Christiansen-Weber et al. 2000, Aiello et al. 2003), confirmando que o perfil lipídico apresentado pelas F1, descendentes de fêmeas F0 suplementadas com 10 mg/kg de resveratrol, provavelmente foi determinante para o desempenho reprodutivo observado nessas fêmeas.

Por outro lado, as F1 descendentes de F0 suplementadas com extrato de canjiqueira, apresentaram perfil lipídico próximo ao padrão referencial para esses animais, entretanto tiveram desempenho reprodutivo inferior às F1 do grupo RV10, indicando que seus níveis de colesterol total e HDL podem ter influenciado nesses resultados.

Em estudo realizado para avaliar os efeitos da exposição gestacional de *Byrsonima verbascifolia*, pertencente ao mesmo gênero da canjiqueira, sobre parâmetros reprodutivos em fêmeas de camundongo SWISS, observou-se que a planta não alterou função reprodutiva e não interferiu no desenvolvimento embrionário (Gonçalves et al. 2013), semelhante ao verificado neste experimento com extrato de frutos de canjiqueira.

Por fim, mesmo que a suplementação materna com o extrato de frutos de canjiqueira não tenha conferido às F1 melhor desempenho reprodutivo, o perfil lipídico apresentado, indica que a planta pode ser amplamente explorada, com determinação de quais compostos biativos podem apresentar melhores resultados para a eficiência reprodutiva animal e, inclusive, sua atuação em animais de produção, trazendo novas perspectivas para a reprodução animal, além de contribuir para a preservação da espécie canjiqueira em seu habitat e

para o desenvolvimento sustentável da região do Pantanal. Por outro lado, a suplementação de fêmeas (F0) de camundongo SWISS com resveratrol, especialmente na concentração de 10 mg/kg, conferiu às fêmeas F1 melhor desempenho reprodutivo, indicando possível atuação do resveratrol sobre a reserva ovariana dessas fêmeas durante seu desenvolvimento intrauterino, e diferiu no perfil lipídico dessas fêmeas, porém com provável atenuação de seus efeitos antiobesogênicos sobre o metabolismo lipídico das mesmas, corroborando para a atuação deste polifenol para o sucesso reprodutivo de fêmeas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS AK, FAUSTO N, KUMAR, V. 2010. Robbins e Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças, 8 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p.1026-1032.

AIELLO RJ, BREES D, FRANCONI OL. 2003. ABCA1-deficient mice: insights into the role of monocyte lipid efflux in HDL formation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 972-980.

AMUNDSEN AL, KHOURY J, IVERSEN PO, BERGEI C, OSE L, TONSTAD S, RETTERSTOL K. 2006. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 189: 451-457.

ARA C, KIRIMLIOGLU H, KARABULUT AB, COBAN S, AY S, HARPUTLUOGLU M, KIRIMLIOGLU V, YILMAZ S. 2005. Protective Effect of Resveratrol Against Oxidative Stress in Cholestasis. *J Surg Res* 127:112-117.

BAARDMAN ME, KERSTJENS-FREDERIKSE WS, BERGER RMF, BAKKER MF, HOFSTRA RMW, PLOSCH T. 2013. The role of maternal-fetal cholesterol transport in early fetal life: current insight. *Biol Reprod* 88: 24, 1-9.

BERMAN AY, MOTECHIN RA, WIESENFELD MY, HOLZ MK. 2017. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical Trials. *Precis Oncol* 1:1-9.

BOURQUE SL, DOLINSKY VW, DYCK JR, DAVIDGE ST. 2012. Maternal resveratrol treatment during pregnancy improves adverse fetal outcomes in a rat model of severe hypoxia. *Placenta* 33: 449-452.

BRAGA LMGM. 2017. Controle reprodutivo em biotérios de criação de animais de laboratório com ênfase em roedores *Rev Bras Reprod Anim* 41: 105-109.

CABELLO E, GARRIDO P, MORAN J, GONZALEZ DEL REY C, LLANEZA P, LLANEZA- SUAREZ D, ALONSO A, GONZALEZ C. 2015. Effects of resveratrol on ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in ob/ob mice. *Fertil Steril* 103: 570-579.

CHATTERJEA, MN, SHINDE R. 2002. *Textbook of Medical Biochemistry* 5 ed. India: AYPE, 800 p.

CHIU CJ, MCARDLE AH, BROWN R, SCOTT HJ, GURD FN. 1970. Intestinal mucosal lesion in low flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surgv* 101: 478-483.

CHRISTIANSEN-WEBER TA, VOLAND JR, WU Y, NGO K, ROLAND BL, NGUYEN S, PETERSON PA, FUNG-LEUNG WP. 2000. Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution, and kidney glomerulonephritis as well as high-density lipoprotein cholesterol deficiency. *Am J Pathol* 157:1017-1029.

COSTA-SILVA JH, SIMOES-ALVES AC AND FERNANDES MP. 2016. Developmental origins of cardiometabolic diseases: Role of the maternal diet, *Front Physiol* 7: 1-8.

EDISON RJ, BERG K, REMALEY A, KELLEY R, ROTIMI C, STEVENSON RE, MUENKE M. 2007. Adverse birth outcome among mothers with low sérum cholesterol. *Pediatrics* 120: 723-733.

ERBAS O, PALA HG, PALA EE, OLTULU F, AKTUG H, YAVASOGLU A, TASKIRAN D. 2014. Ovarian failure in diabetic rat model: nuclear factor-kappaB, oxidative stress, and pentraxin-3. *Taiwan J Obstet Gynecol* 53: 498-503.

ERGENOGLU M, YILDIRIM N, YILDIRIM AG, YENIEL O, ERBAS O, YAVASOGLU A, TASKIRAN D, KARADADAS N. 2015. Effects of resveratrol on ovarian morphology, plasma anti-mullerian hormone, IGF-1 levels, and oxidative stress parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci* 22: 942-947.

ETENG MU, IBEKWE HA, AMATEY TE, BASSEY BJ, UBOH FU, OWU DU. 2006. Effect of vitamin c on serum lipids and electrolyte profile of albino wistar rats. *Niger J Physiol Sci* 21: 15-19.

EVANS GO. 2009. *Animal Clinical Chemistry. A practical handbook for toxicologists and biomedical researchers.* 2.ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor and Francis, 368 p.

FRÉMONT L. 2000. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 66: 663-673.

FUJIMOTO VY, KANE JP, ISHIDA BY, BLOOM MS, BROWNE RW. 2010. Highdensity lipoprotein metabolism and the human embryo. *Hum Reprod Update* 16: 20-38.

GHIO A, BERTOLOTTO A, RESI V, VOLPE L, DI CIANNI G. 2011. Triglyceride metabolism in the pregnancy. In: Makowski GS (Ed), *Advances in Clinical Chemistry*, San Diego: Elsevier, San Diego, USA, p.133-153.

GONÇALVES CM, SIQUEIRA JM, CAROLLO CA, MAURO MA, DAVI N, CUNHA-LAURA AL, MONREAL ACD, CASTRO AH, FERNANDES L, CHAGAS RR. 2013. Gestational exposure to *Byrsonima verbascifolia*: Teratogenicity, mutagenicity and immunomodulation evaluation in female Swiss mice. *J Ethnopharmacol* 150: 843-850.

GUILHON-SIMPLICIO F, PEREIRA MDM. 2011. Chemical and pharmacological aspects of *Byrsonima* (Malpighiaceae). *Quim Nova* 34: 1032-1041.

GUTIERREZ RMP, FLORES JMM. 2014. Effect of chronic administration of hexane extract of *byrsonima crassifolia* seed on β -cell and pancreatic oxidative parameters in streptozotocin-induced diabetic rat. *11*: 231-236.

HAGHIGHATDOOST F, HARIRI M. Effect of resveratrol on lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. 2018. *Pharmacol Res* 129: 141-150.

HERRERA E. 2000. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus, *Eur J Clin Nutr* 54: S47-S51.

KASAP E, TURAN GA, ESKICIOGLU F, CENGIZ H, GUR EB, SIVRIKOZ ON, GENÇ M, YILMAZ O. 2016. Comparison between resveratrol and cabergoline in preventing ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model. *Gynecol Endocrinol* 32: 634-640.

KONG XX, FU YC, XU JJ, ZHUANG XL, CHEN ZG, LUO LL. 2011. Resveratrol, an effective regulator of ovarian development and oocyte apoptosis. *J Endocrinol Investig* 34: e374-e381.

KUKREJA A, MISHRA A, TIWARI A. 2013. Source, production and biological activities of piceatannol: a review. *Int. J Pharm Sci Rev Res* 4: 1000-1007.

KWON JY, SEO SG, HEO YS, YUE S, CHENG JX, LEE KW, KIM KH. 2012. Piceatannol, a natural polyphenolic stilbene, inhibits adipogenesis via modulation of mitotic clonal expansion and insulin receptor-dependent insulin signaling in the early phase of differentiation. *J Biol Chem* 287: 11566-11578.

LENQUISTE SA, MARINELI SR, MORAES, EA, DIONÍSIO AP, BRITO, LEY, RE, BACKHED, F, TURNBAUGH, P, LOZUPONE, CA, KNIGHT, RD, GORDON, JI. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:11070-11075.

LIU M, YIN Y, YE X, ZENG M, ZHAO Q, KEEFE DL, LIU L. 2013. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod* 28: 707-717.

LIU Y, WANG YL, HE SW, CHEN MH, ZHANG Z, FU XP, FU BB, LIAO BQ, LIN YH, QI ZQ, WANG HL. 2017. Protective effects of resveratrol against mancozeb induced apoptosis damage in mouse oocytes. *Oncotarget* 8: 6233-6245.

OZCAN P, FICICIOGLU C, YILDIRIM OK, OZKAN F, AKKAYA H, ASLAN I. 2015. Protective effect of resveratrol against oxidative damage to ovarian reserve in female Sprague-Dawley rats. *Reprod BioMed Online* 31: 404-410.

PARK SJ, AHMAD F, PHILP A, BAAR K, WILLIAMS T, LUO H, KE H, REHMANN H, TAUSSIG R, BROWN AL, KIM MK, BEAVEN MA, BURGIN AB, MANGANIELLO V, CHUNG JH. 2012. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases, *Cell* 148: 421-433.

PRATES MFO, CAMPOS RP, SILVA MMB, MACEDO MLM, HIANE PA, RAMOS FILHO MM. 2015. Nutritional and antioxidant potential of canjiqueira

fruits affected by maturity stage and thermal processing. *Cienc Rural* 45: 399-404.

RICCIONI G, GAMMONE MA, TETTAMANTI G, BERGANTE S, PLUCHINOTTA FR, D'ORAZIO N. 2015. Resveratrol and anti-atherogenic effects. *Int J Food Sci Nutr.* 66: 603-610.

ROS P, DIAZ F, FREIRE-REGATILLO A, ARGENTE-ARIZON P, BARRIOS V, ARGENTE J, BARRIOS V, ARGENTE J, CHOWEN JA. 2018. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. *Endocrinology* 59: 810-825.

ROWE P. 2007. *Essential statistics for the pharmaceutical sciences*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltda, 440p.

SAID RS, EL-DEMERDASH E, NADA AS, KAMAL MM. 2016. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1). *Biochem Pharmacol* 103: 140-150.

SANTOS VS, NASCIMENTO TV, FELIPE JL, BOARETTO AG, DAMASCENO-JUNIOR GA, SILVA DB, TOFFOLI-KADRI MC, CAROLLO CA. 2017. Nutraceutical potential of *Byrsonima cydoniifolia* fruits based on chemical composition, anti-inflammatory, and antihyperalgesic activities. *Food Chem* 237: 240-246.

SHARMA, R.; SHARMA, N.K.; THUNGAPATHRA, M. 2017. Resveratrol regulates body weight in healthy and ovariectomized rats. *Nutr Metab* 14: 1-6.

SPADOTTO R, DAMASCENO DC, GODINHO AF, AMORIM EMP, PEROBELLI JE, KEMPINAS WG. 2012. Reproductive physiology, and physical and sexual

development of female offspring born to diabetic dams. *Arq Bras Endocrinol Metab* 56: 96-103.

THRALL MA, WEISER G, ALLISON RW, CAMPBELL TW. 2015. *Hematologia e bioquímica clínica veterinária*. 2.ed. São Paulo: Roca, 1590p.

VAN MONTFOORT APA, PLÖSCHA T, HOEKA A, TIETGE UJF. 2014. Impact of maternal cholesterol metabolism on ovarian follicle development and fertility. *J Reprod Immunol* 104-105: 32-36.

VINCENZI S, TOMASI D, GAIOTTI F, LOVAT L, GIACOSA S, TORCHIO F, SEGADE SR, ROLLE L. 2013. Comparative study of the resveratrol content of twenty-one Italian red grape varieties. *SAJEV* 34: 30-35.

WANG Y, ZHANG M, CHEN ZJ, DU Y. 2018. Resveratrol promotes the embryonic development of vitrified mouse oocytes after in vitro fertilization. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 54: 430-458.

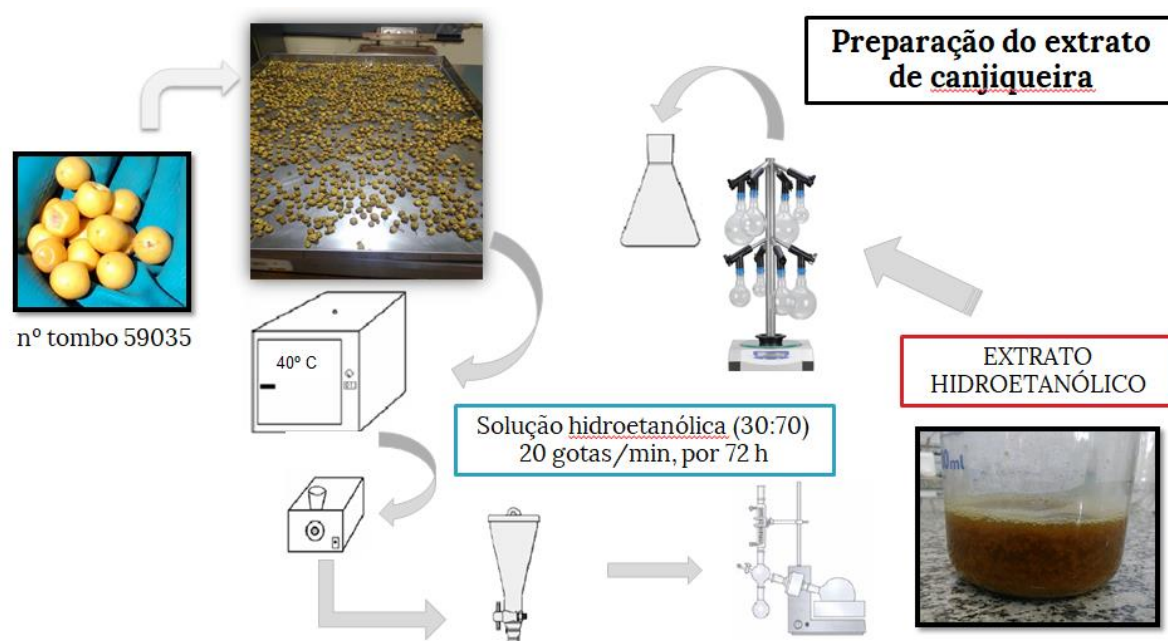
WHITTEN WK. 1958. Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male; changes in the oestrous cycle determined by vaginal smears *J Endocrinol*, 17: 307-313.

WILLNOW TE, HAMMES A, EATON S. 2007. Lipoproteins and their receptors in embryonic development: more than cholesterol clearance. *Development* 134: 3239-3249.

WOOLLETT LA. 2008. Where does fetal and embryonic cholesterol originate and what does it do? *Annu Rev Nutr* 28: 97-114.

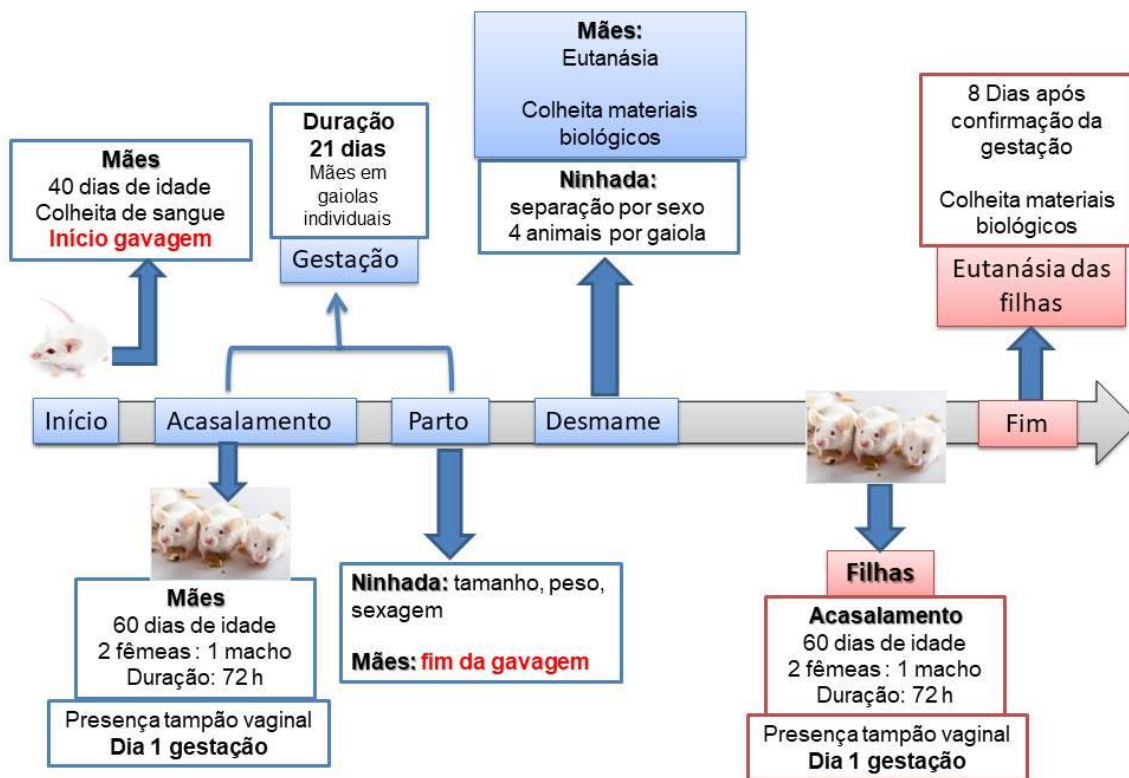
WOOLLETT LA. 2011. Review: transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta* 32: S218–S221.

YOSHIDA S, WADA Y. 2005. Transfer of maternal cholesterol to embryo and fetus in pregnant mice. *J Lipid Res* 46: 2168-2174.



Legenda da Figura 9:

Esquema demonstrativo do processo de produção do extrato hidroetanólico de frutos de *Byrsonima cydoniifolia* A. Juss.



Legenda da Figura 10:

Cronograma dos principais eventos que compuseram o delineamento experimental do presente estudo, com fêmeas (F0) de camundongo SWISS suplementadas com resveratrol e canjiqueira, desde o início da vida reprodutiva até o final da primeira gestação, e avaliação das fêmeas F1 geradas.

Tabela 3. Concentrações de colesterol total (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL) e lipoproteínas de alta densidade - HDL (mg/dL) nas fêmeas F1 de camundungo SWISS descendentes de mães F0 sem suplementação ou suplementadas com resveratrol ou canjiqueira.

Grupo	n	Colesterol total	Triglicerídeos	HDL
Controle (C)	18	96,79±3,32 ^b	302,42±14,97 ^{ab}	86,74±2,91 ^{ab}
Resveratrol 5 mg (RV5)	15	102,33±3,55 ^{ab}	280,06±15,40 ^b	83,17±2,52 ^{ab}
Resveratrol 10 mg (RV10)	16	113,00±4,24 ^a	367,10±15,18 ^a	94,24±3,84 ^a
Canjiqueira (CJ)	14	96,32±4,42 ^b	256,16±10,68 ^b	76,37±3,49 ^b
Valor de p		0,007	<0,001	0,006

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste de Kruskal-Whallis de uma via. Letras diferentes na coluna indicam diferença significativa entre os grupos experimentais (pós-teste de Dunn, p<0,05).

Tabela 4. Número de implantações embrionárias, taxas de gestação (%) e de implantação embrionária (%) nas fêmeas F1 de camundongo SWISS descendentes de mães (F0) sem suplementação ou suplementadas com resveratrol ou canjiqueira.

Grupo	n grupo	n° implantações embrionárias	Taxa de gestação	Taxa de implantação
Controle (C)	18	0,89±0,50 ^a	16,66 ^b	16,49 ^b
Resveratrol 5 mg (RV5)	15	2,00±0,56 ^a	53,33 ^{ab}	40,00 ^a
Resveratrol 10 mg (RV10)	16	2,56±0,42 ^a	75,00 ^a	59,42 ^a
Canjiqueira (CJ)	14	1,57±0,61 ^a	42,86 ^{ab}	24,72 ^{ab}
Valor de p		0,049	0,007	<0,001

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média. Valor de p no teste de Kruskal-Whallis de uma via e teste do χ^2 . Letras diferentes na coluna indicam diferença significativa entre os grupos experimentais (pós-teste de Dunn e Bonferroni, $p < 0,05$).

ANEXOS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



C E R T I F I C A D O

Certificamos que a proposta intitulada "Efeito do resveratrol e da canjiqueira (*Byrsonima cydoniifolia* A. Juss) no processo reprodutivo feminino", registrada com o nº 831/2016, sob a responsabilidade de **Maria Inês Lenz Souza** - que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, para fins de pesquisa científica – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS, na 1ª reunião ordinária do dia 02/02/2017.

FINALIDADE	() Ensino	(x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	08/08/2016 a 08/03/2020	
Espécie/Linhagem/Raça	<i>Mus musculus</i> / Swiss	
Nº de animais	105 30	
Peso/Idade	35 - 40g / 45 dias	
Sexo	Macho e Fêmea	
Origem	Biotério Central/CCBS/UFMS	

Beixeira
Maria Araújo Teixeira
Coordenadora da CEUA/UFMS
Campo Grande, 03 de fevereiro de 2017.

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
<http://www.propp.ufms.br/ceua>
ceua.2000@gmail.com
fone (67) 3345-7925



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Preparation of manuscripts

All parts of the manuscript should be double-spaced throughout. After acceptance, no changes will be made in the manuscript so that proofs require only corrections of typographical errors. The authors should send their manuscript in electronic version only.

Length of manuscript

While papers may be of any length required for the concise presentation and discussion of the data, succinct and carefully prepared papers are favored both in terms of impact as well as in readability.

Tables and Illustrations

Only high-quality illustrations will be accepted. All illustrations will be considered figures including drawings, graphs, maps, photographs as well as tables with more than 12 columns or more than 24 lines. Their tentative placement in the text should be indicated. The AABC do not charge the first 5 figures in black and white or scale of gray. Should the authors want colored figures in the hard copy, a cost may be generated for each one of them, as well as for each figure in black and white or scale of gray beyond 5. Figures that are published in colors only in the online version do not generate additional costs.

Digitalized figures

Figures should be sent according to the following specifications: 1. Drawings and illustrations should be in format EPS (PostScript) or AI (Adobe Illustrator) and never be inserted in text; 2. Images or figures in grayscale should be in format TIF and never be inserted in text; 3. Each figure should be saved in a separate file; 4. Figures should be submitted at high quality (minimum resolution of 300dpi) at the size they are to appear in the journal, i.e., 8 cm (one column) or 16.5 cm (two columns) wide, with maximal height for each **figure and respective legend smaller than or equal to 22 cm**. The legends to the figures should be sent double-spaced on a separate page. Each linear dimension of the smallest characters and symbols should not be less than 2 mm after reduction; 5. Manuscripts on Mathematics, Physics or Chemistry may be typesetted in, or . The TEX, PDF and BIB files should be sent, and EPS files if there are any figures; 6. Manuscripts without mathematical formulae may be sent in RTF, DOC or DOCX.

Front page

The front page of the manuscript should present the following items: 1. Title of the article (the title should be short, specific, and informative); 2. Full name(s) of the author(s); 3. Full professional address of each author (institution, street, number, zip code, city/county, state if applicable, country, etc.); 4. Key words (four to six in alphabetical order); 5. Running title (up to 50 characters); 6. Academy Section (one out of our 10 areas) to which the content of the work belongs; 7. Name and e-mail address of the author to whom all correspondence and proofs should be provided. Should any of these requirements not be met, we may unsubmit your paper and ask for corrections.

Acknowledgments

These should be included at the end of the text. Personal acknowledgments should precede those of institutions or agencies. Footnotes should be avoided; when necessary they must be numbered. Acknowledgments to grants and scholarships, and of indebtedness to colleagues as well as mention to the origin of an article (e.g. thesis) should be added to the Acknowledgments section.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at their first occurrence in the text, except for official, standard abbreviations. Units and their symbols should conform to those approved by the ABNT or by the Bureau International des Poids et Mesures (SI).

References

Authors are responsible for the accuracy of the References. Published articles and those in press may be included. Personal communications (Smith, personal communication) must be authorized in writing by those involved. References to thesis, meeting abstracts (not published in indexed journals) and manuscripts in preparation or submitted, but not yet accepted, should be cited in the text as (Smith et al., unpublished data) and should NOT be included in the list of references.

The references should be cited in the text as, for example, 'Smith & Wesson 2005' or, for three or more authors, 'Smith et al. 2006'. Two or more the same author(s) in the same year should be distinguished by letters, e.g. 'S' 'Smith 2004b' etc. Letters should also distinguish papers by three or more identical first author and year of publication. References should be listed in alphabetical order of the first author, always in the order SURNAME XY in which initials. If there are more than ten authors, use et al. after the first author. References contain the title of the article. Names of the journals should be abbreviated with commas. For the correct abbreviations, refer to lists of the major databases if a journal is indexed or consult the World List of Scientific Periodicals. The abbreviation used for the Anais da Academia Brasileira de Ciências is An Acad Bras Cienc. These examples are to be considered as guidelines for the References.

REFERENCES

ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P AND LEVANTE A. 1984a. Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. *Adv Pain Res Ther* 6: 167-182.

ALBE-FESSARD D, SANDERSON P, CONDES-LARA M, DELAND-SHEER E, GIUFFRIDA R AND CESARO P. 1984b. Utilisation de la depression envahissante de Leão pour l'étude de relations entre structures centrales. *An Acad Bras Cienc* 56: 371-383.

KNOWLES RG AND MONCADA S. 1994. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 298: 249-258.

PINTO ID AND SANGUINETTI YT. 1984. Mesozoic Ostracode Genus *Theriosynoecum* Branson, 1936 and validity of related Genera. *An Acad Bras Cienc* 56: 207-215.

Books and book chapters

DAVIES M. 1947. An outline of the development of Science. Thinker's Library, n. 120. London: Watts, 214 p.

PREHN RT. 1964. Role of immunity in biology of cancer. In: NATIONAL CANCER CONFERENCE, 5., Philadelphia. Proceedings ... , Philadelphia: J. B. Lippincott, p. 97-104.

UYTENBOGAARDT W AND BURKE EAJ. 1971. Tables for microscopic identification of minerals, 2nd ed., Amsterdam: Elsevier, 430 p.

WOODY RW. 1974. Studies of theoretical circular dichroism of polipeptides: contributions of B-turns. In: BLOUTS ER ET AL. (Eds), Peptides, polypeptides and proteins, New York: J Wiley & Sons, New York, USA, p. 338-350.