

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Amanda Rocha Martins**  
**Bruna Novaes Santos**

**MUTAÇÕES GÊNICAS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME  
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E A INFERTILIDADE**

**São Paulo - SP**

**2023**

**Amanda Rocha Martins – RA: 013352**

**Bruna Novaes Santos – RA: 013368**

**Mutações gênicas associadas ao desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos e a infertilidade**

Pré-projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Rodrigo Alessandro Riemma Vela, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo - SP**

**2023**

**Amanda Rocha Martins**

**Bruna Novaes Santos**

**MUTAÇÕES GÊNICAS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME  
DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E A INFERTILIDADE**

**São Paulo - SP**

**2023**

**Professor Orientador: Prof. Rodrigo Alessandro Riemma Vela**

**Professor Examinador: Prof. Dr. Renato Borges Tesser**

**Profa. MSc. Amanda Cristina Cezar**

**São Paulo - SP**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Martins, Amanda Rocha

Mutações gênicas associadas ao desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos e a infertilidade / Amanda Rocha Martins, Bruna Novaes Santos. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.  
50 p.

Orientação de Rodrigo Alessandro Riemma Vela.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Genes 2. Hiperandrogenismo 3. Infertilidade 4. Polimorfismo genético 5. Síndrome do ovário policístico I. Santos, Bruna Novaes II. Vela, Rodrigo Alessandro Riemma III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 573.21

## AGRADECIMENTOS

Durante os últimos anos, nós viemos nos preparando para esse momento. Além de todo o trabalho árduo, conhecimento adquirido, este trabalho também contou com outros elementos essenciais para sua conclusão, os quais merecem seu devido agradecimento.

Obrigada primeiramente a Deus por ter dado saúde e força para superar as dificuldades até aqui, obrigada às nossas famílias, Novaes e Rocha, que nos tranquilizaram nos momentos mais tensos da jornada, além de dar todo o apoio financeiro e emocional para facilitar a trajetória, e os nossos irmãos, que não nos desampararam em momento algum. Obrigada aos nossos amigos feitos durante a jornada, que muitas vezes colaboraram com suas experiências e conselhos para tornar a trajetória mais leve. Em especial a Karina Serafim, pela amizade incondicional e parceria ao longo de todo o período de tempo que dedicamos a este trabalho. Agradecemos também a todos os professores que nos acompanharam durante esses anos, nos dando, além de muito conhecimento, honestidade para sermos profissionais corretos e qualificados. Um agradecimento especial ao nosso professor e orientador, Rodrigo Alessandro Riemma Vela, por ter aceitado o convite e nos orientado com muita atenção e dedicação, principalmente nos momentos mais atribulados do trabalho.

Por fim, agradecemos a nós mesmas, Amanda e Bruna, por darmos vida a este trabalho, e por termos sido um exemplo de trabalho em equipe e dedicação, fortalecendo ainda mais a amizade da dupla.

## RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um dos distúrbios endócrino-metabólicos mais comuns em mulheres em idade reprodutiva. Possui uma importância significativa para a saúde pública, tem alta prevalência e com consequências para a saúde a longo prazo. É caracterizada por um aumento na biossíntese de andrógenos, irregularidades menstruais, hirsutismo, anovulação e infertilidade. A SOP parece ser subdiagnosticada e, como resultado, pacientes podem não ser tratados adequadamente. Além disso, podem apresentar diferentes manifestações de acordo com o fenótipo da doença, idade do paciente e estilo de vida. A gestão da SOP pode exigir a colaboração de uma equipe multidisciplinar. O tratamento da doença ainda é controverso. As opções de tratamento incluem conselhos de estilo de vida e uma gama de terapias dependendo da constelação de problemas do portador. Polimorfismos vem sendo associados com as características clínicas da patologia. Os genes mais comuns associados à SOP são DENND1A, THADA, FSHR e LHCGR, no entanto, outros genes têm sido associados.

**Palavras-Chave:** Síndrome dos ovários policísticos; DENND1A; Variantes genéticas; Polimorfismo; Hiperandrogenismo; Infertilidade.

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine-metabolic disorders in women of reproductive age. It has significant public health importance, high prevalence and long-term health consequences. It is characterized by an increase in androgen biosynthesis, menstrual irregularities, hirsutism, anovulation and infertility. PCOS appears to be underdiagnosed and, as a result, patients may not be treated accordingly. In addition, they may present different manifestations according to the disease phenotype, patient age and lifestyle. SOP management may require the collaboration of a multidisciplinary team. The treatment of the disease is still controversial. Treatment options include lifestyle advice and a range of therapies depending on the sufferer's constellation of problems. Polymorphisms have been associated with the clinical characteristics of pathology. The most common genes associated with PCOS are DENND1A, THADA, FSHR and LHCGR, however, other genes have been associated.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome; Genetic variants; DENND1A; Polymorphism; Hyperandrogenism; Infertility.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Definições dos critérios diagnósticos da SOP.....	14
Figura 2. Fenótipos de SOP com base nos critérios de Rotterdam .....	14
Figura 3. Fluxograma dos acometimentos da SOP nas portadoras.....	15
Figura 4. O eixo reprodutivo feminino e seus principais secretadores.....	18
Figura 5. O Controle gonadotrófico dos ciclos ovariano e endometrial.....	20
Figura 6. Fases e mudanças no ciclo menstrual .....	21
Figura 7. Infográfico dos sintomas nas portadoras com hiperandrogenismo .....	23
Figura 8. Infográfico da incidência da SOP nos critérios diagnósticos.....	24
Figura 9. Esquema dos mecanismos da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos .....	26
Figura 10. Variantes polimórficas comuns em genes relacionados com a SOP. Os genes mais frequentes associados à síndrome são DENND1A, THADA, FSHR e LHCGR. ....	29
Figura 11. Predisposição e influências ambientais. ....	31
Figura 12. Escala de Ferriman-Gallwey de acordo com a intensidade do aumento de pelos no local para avaliação do hirsutismo.....	34
Figura 13. Ultrassonografia transvaginal retratando múltiplos cistos hipoecoicos pequenos. ....	34
Figura 14. USG evidenciando ovário de aspecto policístico e hipertrofia do estroma ovariano.....	35
Figura 15. Videolaparoscópica de perfuração ovariana .....	39

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>11</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	11
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS .....	11
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>12</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>13</b>
4.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS .....	13
4.2 SINTOMAS E QUADRO CLÍNICO .....	15
<b>4.2.1 Manifestações cutâneas</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2.2 Manifestações oocitatórias</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2.3 Manifestações metabólicas</b> .....	<b>16</b>
4.3 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO .....	17
<b>4.3.1 Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano em mulheres com SOP</b> .....	<b>20</b>
4.4 ALTERAÇÕES HORMONAIS .....	22
4.5 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA .....	23
4.6 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA SOP .....	24
4.7 FATORES DE RISCO .....	26
4.8 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS A DOENÇA .....	27
4.9 GENE DENND1A .....	29
4.10 DETERMINANTES AMBIENTAIS .....	30
4.11 ANOVULAÇÃO E INFERTILIDADE .....	32
4.11 DIAGNÓSTICO DE SOP .....	33
4.12 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....	35
4.13 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO .....	37
4.14 TRATAMENTO CIRÚRGICO E TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA .....	39
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma doença endócrina-metabólica que afeta cerca de 20 a 25% das mulheres em idade reprodutiva. Diferentes mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento de suas características clínicas típicas (ou seja, hirsutismo, acne, oligo-amenorreia, alopecia) (BRUNI; CAPOZZI; LELLO, 2022). Além de distúrbios reprodutivos como anovulação e infertilidade (NORMAN et al., 2007).

Entre diversos fatores relacionados à infertilidade, a SOP pode ser classificada como a causa mais comum de infertilidade anovulatória em mulheres em idade reprodutiva por causar um desequilíbrio hormonal, afetando a ovulação. Essa falta de oocitação é capaz de comprometer os níveis hormonais do corpo feminino, alterando as quantidades de estrogênio, diminuindo os níveis de progesterona, FSH e LH. Essa interferência na vida reprodutiva é muito comum devido a alterações físicas e hormonais.(DASHTI et al. 2016).

A fisiopatologia da Síndrome dos Ovários Policísticos ainda não é totalmente esclarecida, mas as suas manifestações estão relacionadas com fatores epigenéticos e ambientais, influenciando diretamente no desequilíbrio hormonal (MS ALVES et al., 2022). Podendo ser desencadeados por diversos motivos como: desequilíbrio na produção de gonadotrofinas, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e também hereditariedade sendo a causa mais comum para infertilidade (AZZIZ et al, 2006).

A prevalência de infertilidade em mulheres portadoras de SOP varia entre 70 a 80%, essas pacientes apresentam esse problema devido a ciclos oocitatórios alterados sendo uma menor qualidade de ovócito e também do endométrio. Pacientes portadores dessa síndrome são propensas a esses distúrbios oocitatórios ocasionando infertilidade e com possíveis problemas durante a gravidez, assim como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e prematuridade (VERAS ACO et al, 2021).

Segundo o Consenso de Rotterdam (2003), ficou estipulado que a SOP poderia ser diagnosticada com dois, dos três critérios a seguir: oligoovulação ou anovulação, hiperandrogenismo com ou sem hiperandrogenemia e aparecimento de ovários policísticos estabelecidos por ultrassom (ESHRE et al., 2004). Deve-se ressaltar que a expressividade variável da SOP pode depender parcialmente das características biológicas de cada mulher afetada, bem como de seu contexto de estilo de vida e/ou predisposição genética (BRUNI; CAPOZZI; LELLO, 2022). O

estudo de associação ampla do genoma (GWAS), relacionou várias vias biológicas envolvidas na fisiopatologia da doença (NAUTIYAL et al., 2022).

A SOP tem sido relatada como uma entidade poligênica na qual múltiplos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estão associados às características clínicas da patologia. Os genes mais comuns associados a esta condição são: DENND1A, THADA, FSHR e LHCGR. No entanto, outros genes foram associados à SOP, como AMH, AMHR2, ADIPOQ, FTO, HNF1A, CYP19, YAP1, HMGA2, RAB5B, SUOX, INSR e TOX3 (CASTILLO-HIGUERA et al., 2021).

Um estudo relatou a superexpressão de DENND1A em células da teca em portadoras da SOP. Além disso, a sua expressão foi recentemente encontrada na zona reticular adrenal. E esses estudos identificaram DENND1A como um potencial fator intrínseco envolvido na via esteroidogênica da doença. O gene THADA é estudado em GWAS e está associado a diabetes mellitus tipo 2. A mutação no receptor do hormônio folículo estimulante (FSHR) leva à parada folicular no estado antral. Uma alteração polimórfica neste gene leva à hiperconcentração de FSH e diminuição da suscetibilidade para tratamentos de infertilidade. Mutações anormais no gene hormônio luteinizante/receptor de coriogonadotropina (LHCR), resultam em amenorreia, oligomenorreia, infertilidade e também hiperandrogenismo (NAUTIYAL et al., 2022).

Esses achados são consistentes com o conceito de que um gene ou vários genes estão ligados à suscetibilidade à SOP (LEGRO; STRAUSS, 2002). Os genes citados acima têm sido relacionados à patologia devido ao desenvolvimento de características como hiperandrogenismo e menstruação irregular (DENND1A), dislipidemia, risco de doenças cardiovasculares e aumento dos níveis e subtipos de testosterona que podem estar envolvidos no excesso de andrógenos (THADA), disfunção ovulatória (FSHR) e ovários aumentados, oligomenorreia, resistência a LH ou HCG e infertilidade (LHCGR) (CASTILLO-HIGUERA et al., 2021).

## 2. OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar mutações gênicas e o desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a infertilidade, a caracterização da presença de fatores de risco e a predisposição genética. Além de analisar o impacto da síndrome na qualidade de vida das mulheres portadoras.

### 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Esclarecer a fisiopatologia da síndrome.
- Descrever as variáveis clínicas da doença.
- Caracterizar o hiperandrogenismo, a anovulação e polimorfismos genéticos associados à SOP.
- Relacionar os polimorfismos genéticos à SOP.
- Discorrer sobre a infertilidade relacionada às mutações gênicas.
- Analisar tratamentos em relação a qualidade de vida das portadoras.

### **3. METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa a partir de artigos publicados em português e em inglês, entre 2000 e 2023, encontrados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando-se as seguintes palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, DENND1A, variantes genéticas, polimorfismo, hiperandrogenismo e infertilidade anovulatória.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é o distúrbio endócrino metabólico mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Afeta cerca de uma em cada 15% dessa população mundial (CHANG; DUNAIF, 2021). Denominada como a Síndrome de Stein-Leventhal, relatada em 1935 por Irving Freiler Stein e Michael Leo Leventhal após observação de casos intraoperatórios dos ovários policísticos, em mulheres inférteis e obesas com sinais de hiperandrogenismo, e inicialmente descrita em 1844 por Rokitansky e Chereau (JOZKOWIAK et al., 2022).

As pacientes portadoras dessa síndrome podem desenvolver diversas complicações de saúde, incluindo infertilidade, disfunção menstrual, hirsutismo, acne, obesidade, alopecia androgênica e síndrome metabólica (NORMAN et al., 2007) sendo que apresentam diferentes manifestações de acordo com o fenótipo da doença, origem étnica, raça, idade e estilo de vida (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022; MAGOFFIN, 2004). Devido a essas complicações, a SOP é considerada uma síndrome reprodutiva metabólica (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

Embora os critérios diagnósticos da SOP sejam amplamente descritos (Figura 1), sua etiologia permanece incerta. No entanto, pode-se considerar que essa endocrinopatia abrange inúmeras interações ou predisposições genéticas, bem como fatores ambientais, todos contribuindo para o eventual fenótipo da SOP (Figura 2) (JOZKOWIAK et al., 2022). Sobretudo, a maioria das pacientes procura atendimento médico devido aos sintomas clínicos de hiperandrogenismo, irregularidades menstruais e infertilidade (SIRMANS et al., 2014).

Estudos familiares demonstram um componente genético significativo na patogênese da SOP. Embora a abordagem do gene candidato não tenha produzido associação consistente, a triagem de associação em todo o genoma mostrou associações pequenas, mas consistentes, de SOP com o gene DENND1A, que parece regular positivamente a esteroidogênese por um mecanismo previamente não reconhecido (MCALLISTER et al., 2014).

**Figura 1. Definições dos critérios diagnósticos da SOP**

Recurso	Definição
Menstruação irregular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 1 ano e &lt; 3 anos após a menarca: &lt; 21 ou &gt; 45 dias</li> <li>• &gt; 3 anos após a menarca: &lt; 21 ou &gt; 35 dias</li> <li>• &gt; 1 ano após a menarca: qualquer ciclo &gt; 90 dias</li> <li>• Amenorreia primária aos 15 anos ou &gt; 3 anos pós telarca</li> </ul>
Hiperandrogenismo bioquímico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testosterona livre calculada ou índice de andrógeno livre</li> <li>• Testosterona biodisponível calculada</li> <li>• Cromatografia líquida/espectrômetro de massa com extração é o método preferido de medição do ensaio; limites superiores do intervalo de referência de testosterona livre normal 1,06 ng/dL, testosterona total 60 ng/dL</li> <li>• Pode-se considerar androstenediona ou DHEAS se a testosterona estiver normal e com alto índice de suspeita de hiperandrogenismo</li> </ul>
Hiperandrogenismo clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame específico para acne, alopecia e hirsutismo</li> <li>• Para adolescentes usar acne grave e hirsutismo</li> <li>• Usar escala visual padronizada de mFG <math>\geq</math> 4-6 reconhecendo que há variações étnicas que não estão bem definidas</li> </ul>
Critérios de ultrassom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A ultrassonografia deve ser transvaginal e de alta resolução</li> <li>• Neste cenário, a contagem de folículos por ovário deve ser <math>\geq</math> 20 ou o volume ovariano <math>\geq</math> 10 mL</li> <li>• A ultrassonografia não deve ser usada em pacientes &lt; 8 anos após a menarca</li> </ul>

Fonte: HOEGER et al., 2021

**Figura 2. Fenótipos de SOP com base nos critérios de Rotterdam**

Fenótipo	Excesso de andrógenos	Disfunção ovulatória	PCOM no ultrassom
<b>A</b>	✓	✓	✓
<b>B</b>	✓	✓	
<b>C</b>	✓		✓
<b>D</b>		✓	✓

Fonte: HOEGER et al., 2021

Desde o estabelecimento de critérios diagnósticos mais padronizados em 1990, e com as seguintes revisões desses critérios, a incidência de SOP tem aumentado (MEIER, 2018). Com prevalência estimada de 4% a 21% em todo o mundo (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). O diagnóstico para SOP requer uma abordagem cuidadosa. Devido a vários outros distúrbios com manifestações semelhantes à doença, o diagnóstico é realizado por exclusão. É de conhecimento três conjuntos de critérios padronizados para o diagnóstico, os mais relevantes e amplamente utilizados, são os critérios de Rotterdam de 2003 (JOZKOWIAK et al., 2022).

## 4.2 SINTOMAS E QUADRO CLÍNICO

Os sintomas podem ser considerados heterogêneos, normalmente, sendo caracterizado por mudanças que alteram o dia a dia da paciente, como a anovulação crônica e hiperandrogenismo, que podem interferir na qualidade de vida da paciente (Figura 3)(MLS, Alves et al., 2022). O seu quadro clínico pode ser considerado variável de acordo com cada paciente, pois alguns pacientes podem apresentar sintomas mais graves que prejudicam a qualidade de vida e outras pessoas que são assintomáticas, sem complicações associadas (MLS, Alves et al., 2022).

Além dos sintomas, há também o prejuízo nas relações emocionais prejudicando o bem-estar das mulheres como em relações familiares e sociais (Moreira et al., 2013). As manifestações psicológicas são complexas, podendo ser evidenciadas principalmente com a relação da aparência no qual afeta a pele dessas mulheres, com a acne e hirsutismo, relações com a resistência à insulina podem estar diretamente relacionadas a depressão e aumento de peso, podendo desencadear também problemas com infertilidade prejudicando o emocional de quem deseja engravidar (AA Deeks et al., 2013).

Figura 3. Fluxograma dos acometimentos da SOP nas portadoras



Fonte: AA Deeks et al., 2013. Figura adaptada.

### 4.2.1 Manifestações cutâneas

A presença de acne em portadoras de SOP, se deve ao bloqueio da abertura folicular por hiperqueratose, existindo uma prevalência comum de 3 vezes mais chances entre os adolescentes que possuem SOP, de um adolescente sem SOP.

(SHAW; ROSENFELD, 2022). Outra queixa comum é o hirsutismo, onde dentro do folículo piloso a testosterona é convertida em DHT pela enzima 5-alfa-redutase. Sendo responsáveis por engrossar os pelos, a sua quantificação pode ser feita utilizando a Escala de Ferriman - Gallwey, avaliando o grau de cada paciente. Além desses sinais clínicos, a alopecia e o aumento da oleosidade são frequentes nessas pacientes. (FEBRASGO, 2021).

#### **4.2.2 Manifestações oocitatórias**

O hiperandrogenismo está implicado em alterações da regulação do eixo hipotalâmo-hipófise-ovário (HHO), com interferências na sensibilidade do hipotálamo ao feedback exercido pelo estrogênio e pela progesterona ovariana. Ocorrendo uma secreção atípica de GnRH, que determina a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizado pela hipersecreção de LH, levando a ciclos anovulatórios, com o recrutamento inicial de múltiplos folículos, porém sem a maturação completa de nenhum, mantendo-os retidos em estágio intermediário de desenvolvimento (FEBRASCO, 2018). A anovulação crônica causa uma disfunção menstrual e como consequência podem causar oligomenorreia ou amenorreia, não formando o corpo lúteo e por fim não produzindo progesterona (FEBRASCO, 2018).

#### **4.2.3 Manifestações metabólicas**

Cerca de 50 a 60% das mulheres com SOP apresentam sobrepeso ou obesidade, acreditando-se na influência das alterações clínicas e metabólicas devido ao peso. A obesidade está correlacionada ao aumento na concentração de andrógenos, contribuindo para dislipidemias e riscos cardiovasculares (SILVA, Regina do Carmo et al., 2006).

A resistência à insulina tem como relação de sintomas clínicos o aparecimento de acantose nigricans, síndrome metabólica, distúrbios respiratórios, distúrbios do sono e doença hepática (SHAW; ROSENFELD, 2022). O aparecimento de Acantose Nigricans é uma causa bem comum em mulheres, sendo consequência do estímulo de queratinócitos e fibroblastos na pele, levando ao escurecimento da pele, principalmente em regiões como axila e nuca. A fisiopatologia desta doença está associada com a hiperinsulinemia, sendo correlacionada com a multiplicação dos

queratinócitos e fibroblastos, resultando no aumento da hiperpigmentação da pele (Vieira et al., 2023).

Portadores de SOP apresentam uma maior facilidade na resistência à insulina, independente do IMC. A insulina tem a capacidade de diminuir a síntese hepática de IGFBP-1 e da globulina ligante dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos livres (SILVA, Regina do Carmo et al., 2006). Esse aumento circulante de insulina é caracterizado diretamente na produção de androgênios ovarianos, com uma ação sinérgica ao LH e as células da teca, estimulando a produção de androgênios (SILVA, Regina do Carmo et al., 2006). Os níveis de concentrações androgênicas na circulação, tem relação com a maior possibilidade da mulher com SOP em possuir resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2 (SILVA, Regina do Carmo et al., 2006).

#### 4.3 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVARIANO

O hipotálamo e a hipófise fazem parte da principal estrutura reguladora de hormônios endócrinos e sua integração com o sistema nervoso. O eixo-hipotálamo-hipófise é regulado por alguns hormônios para o desenvolvimento e seleção de folículos ovarianos, para a produção de hormônios esteróides sexuais feminino. (FEBRASCO et al., 2018).

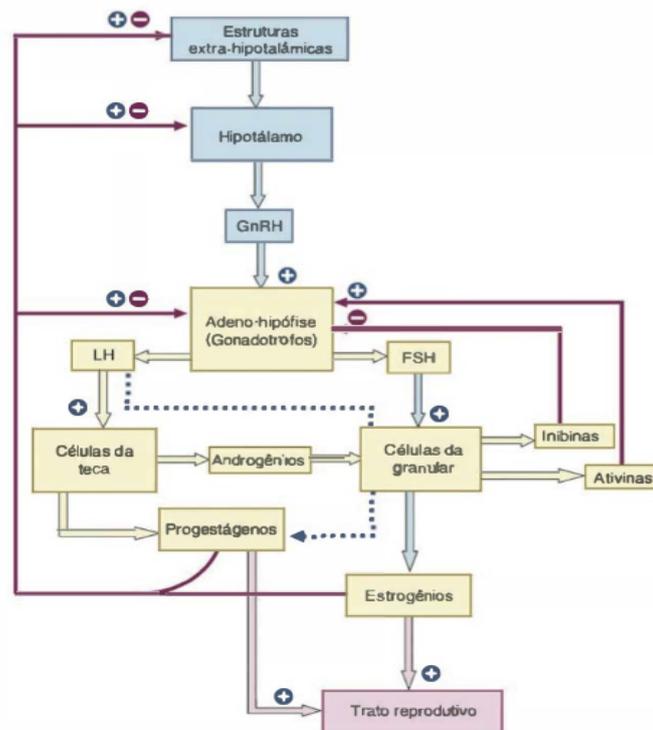
Esse eixo é regulado através de uma retroalimentação (feedback positivo) e retroalimentação negativa (feedback negativo) do controle da liberação de gonadotrofinas (DE MELLO, 2012). Ao ter um comando no córtex cerebral, o hipotálamo libera o seu hormônio secretor de gonadotrofinas (GnRH) de maneira pulsátil. Devido a uma exposição contínua do GnRH haverá uma capacidade de dessensibilizar o gonadotropo prevenindo a dessensibilização e aumentando a sensibilidade. Os pulsos mais frequentes de GnRH favorecem a secreção de LH e os pulsos mais esparsos favorecem a secreção de FSH. (DE MELLO, 2012)

A retroalimentação negativa tem sua principal regulação dentro de um ciclo reprodutivo, no qual durante a fase lútea e fase folicular se caracterizam inibindo a síntese de GnRH e de gonadotrofinas, com o princípio de inibir a liberação de LH induzida por GnRH. Já a retroalimentação positiva tem origem no final da fase folicular e na fase ovulatória, onde existe uma elevação da secreção de estrogênios, sendo estimulado na hipófise liberando a proliferação de gonadotrofos e síntese de LH, aumentando a síntese de GnRH. O aumento desta síntese dos receptores garante

uma capacidade, a fim de gerar o pico pré-ovulatório. Os efeitos positivos possuem uma longa latência, diferente dos efeitos negativos que ocorrem em minutos (DE MELLO, 2012). Durante o seu mecanismo de retroalimentação positiva, os estrogênios, seguidos da progesterona, promovem um aumento na secreção de gonadotrofinas induzindo a ovulação (Figura 4) (DE MELLO, 2012).

Ao ter a resposta aos comandos do hipotálamo, o ovário produz os hormônios esteróides sexuais, o estrogênio e a progesterona sendo produzidos a partir da molécula de colesterol, sendo convertido em progesterona. Esse colesterol circulante é captado no órgão onde a esteroidogênese ocorre (gônadas, adrenal, fígado, tecido adiposo) e convertido inicialmente em progesterona. A produção de esteróides sexuais pelo ovário envolve as populações de célula da granulosa e da teca, e para que haja a síntese de qualquer esteróide, é necessário que a célula tenha acesso ao colesterol plasmático ou a algum hormônio precursor àquele que será sintetizado (FEBRASCO, 2018).

**Figura 4. O eixo reprodutivo feminino e seus principais secretadores**



Fonte: DE MELLO, 2012

Os esteróides ovarianos liberados no sangue têm afinidade por proteínas plasmáticas, principalmente globulinas e albuminas. Os estrogênios possuem uma

grande afinidade pela proteína chamada globulina ligante de esteroides sexuais (SHBG), no qual a sua síntese é realizada no fígado, com a disponibilidade maior de SHBG na circulação, sua proporção pode estar correlacionada a alterações em distúrbios ovarianos, em que existe o aumento da secreção de androgênios. O aumento da globulina ligante de esteróides sexuais pode ser indicação de resistência à insulina (hiperinsulinemia), enquanto sua diminuição pode ser caracterizada por diabetes tipo 2 (DE MELLO, 2012).

No início do desenvolvimento da puberdade, ocorre o primeiro estímulo do eixo-hipotálamo-hipófise, devido ao aumento do impulso do GnRH, iniciando o ciclo menstrual. Ao iniciar o ciclo, a primeira fase é a folicular, ocorrendo no primeiro dia da menstruação até o pico do LH. Durante essa fase, do 5 ao 7 dia, acontece um aumento da síntese de estrogênios e de receptores para FSH nas células da granulosa e de receptores para o LH nas células tecas internas os tornam mais sensíveis às gonadotrofinas, sendo essencial para o crescimento do folículo. Como uma consequência do feedback negativo, no início, o FSH é liberado aumentando-se nos primeiros dias da fase folicular, já a taxa hormonal de estrogênio e progesterona permanecem baixos, uma vez que a progesterona é convertida em androgênios, os quais são convertidos em estrogênios (DE MELLO, 2012).

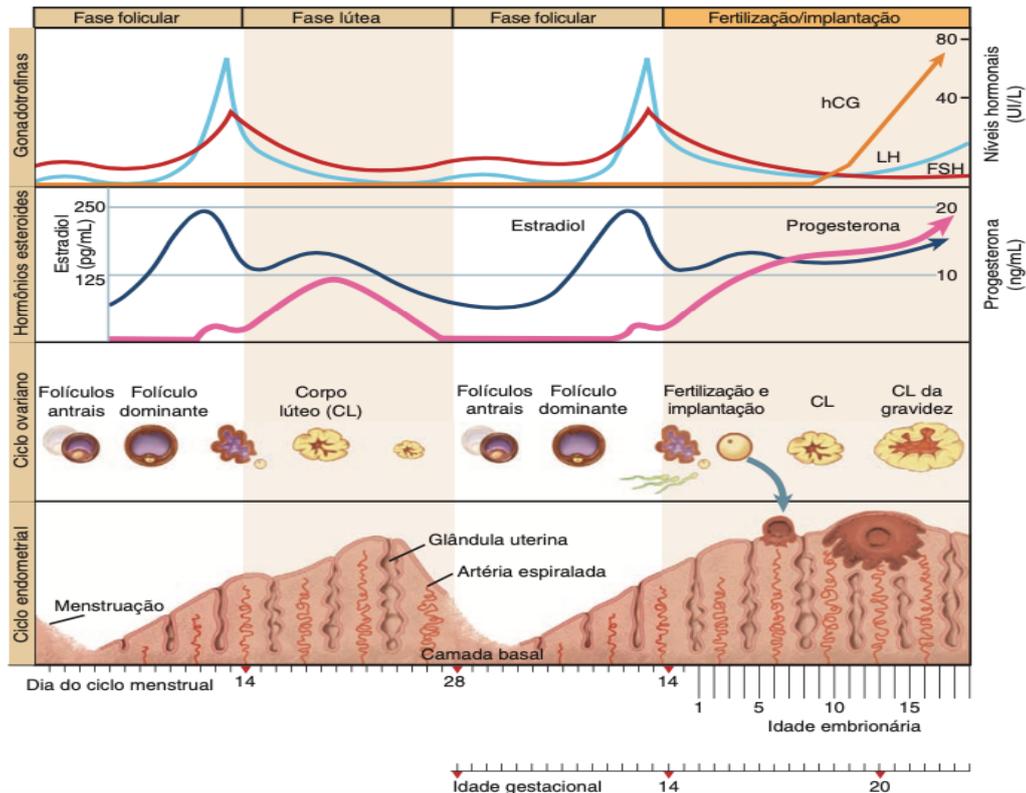
As células do ovário respondem diretamente ao FSH, que durante cada ciclo menstrual, diversos folículos são estimulados para o seu crescimento, mas apenas um alcança a oocitação. Na fase final da fase folicular, inicia uma retroalimentação positiva levando ao pico pré-ovulatório de GnRH, aumentando os níveis de progesterona causando um pico de LH, que irá desencadear a secreção de inúmeros sinais químicos para a maturação do ovócito. Os altos níveis de estrogênio começam a preparar o útero para uma possível gestação (SILVERTHORN, et al., 2017).

Logo após ocorrer a ovulação, ocorrerá uma migração das células tecas para as células granulosas, preenchendo toda a cavidade. O principal hormônio na fase lútea é a progesterona que ao se combinar com o estrogênio ocorrerá uma retroalimentação negativa (SILVERTHORN, et al., 2017).

A segunda fase do ciclo é a fase lútea, podendo ser dividida em inicial e tardia. A fase inicial inicia-se onde o hipotálamo consegue gerar pulsos de GnRH de baixa frequência e alta amplitude, estimulando a secreção de LH. As células granulares luteinizadas produzem uma grande quantidade de progesterona e um pico menor de estrogênios (SILVERTHORN, et al., 2017).

Caso não venha ocorrer fecundação, inicia-se a regressão do corpo lúteo após a ovulação, os níveis de progesterona caem, diminuindo a produção de LH, estrogênio, progesterona, FSH ocorrendo uma descamação do endométrio (figura 5). Logo após os níveis de FSH aumentam progressivamente reiniciando um novo ciclo (CUNNINGHAM et al., 2022).

**Figura 5. O Controle gonadotrófico dos ciclos ovariano e endometrial.**



Fonte: Hoffman, Barbara L. et al. Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

#### 4.3.1 Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano em mulheres com SOP

Alguns estudos demonstram que mulheres com SOP têm menor sensibilidade hipotalâmica ao feedback feito pelo estrogênio e progesterona de origem ovariana. Nas mulheres portadoras desta síndrome, ocorre uma disfunção do eixo endócrino, causando um excesso da produção de LH causando um aumento de andrógenos, não sendo convertidos em estrógenos devido a uma menor quantidade de FSH circulante, comparado ao nível de LH ((MS ALVES et al., 2022). Esse aumento prejudica o desenvolvimento folicular normal, ocorrendo a formação de cistos, devido

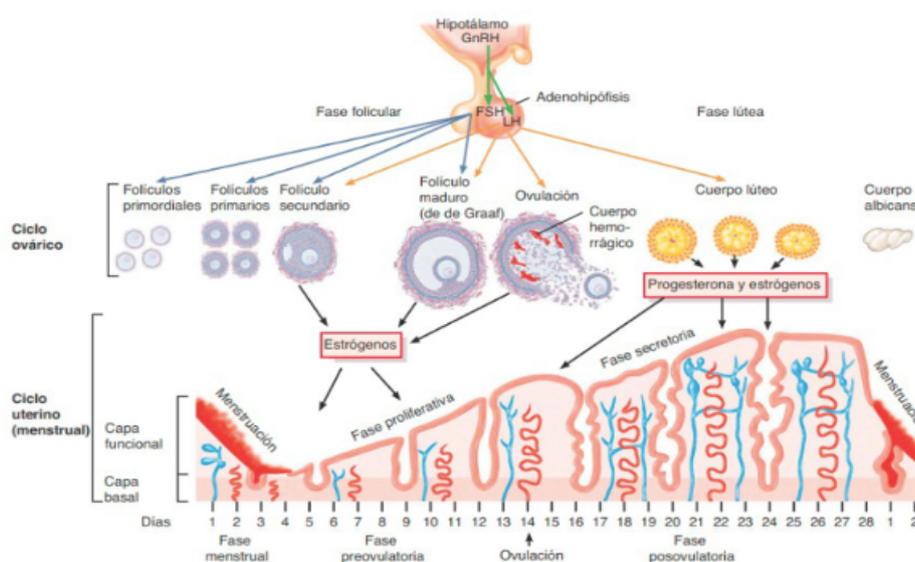
ao processo incompleto de maturação folicular, sendo dependente de estrógeno. Sem a maturação folicular, mulheres com a síndrome dos ovários policísticos apresentam ciclos menstruais oligo ou amenorréia, levando a um quadro de anovulação crônica por consequência dos ciclos irregulares (HOFFMAN, Barbara et al., 2014).

Devido ao aumento da frequência de pulsos de LH e uma maior resposta hipofisária de LH ao GnRH estão relacionadas a um aumento da frequência de secreção pulsátil de GnRH de neurônios no hipotálamo. Sendo assim, não ocorre o feedback adequado para o eixo-hipotálamo-hipófise-gonadal em mulheres portadoras de SOP. Ocorrendo assim, um feedback negativo prejudicando a frequência elevada de pulso de LH (Figura 6) (MS ALVES et al., 2022).

Entre todas as alterações hormonais, mulheres portadoras da síndrome possuem uma maior quantidade de AMH circulante, comparado a mulheres não portadoras, podendo chegar de 2 a 3 vezes maior o nível circulante. O AMH é expresso em neurônios GnRH, aumentando diretamente a secreção de LH dependente do GnRH, sendo sintetizado nos ovários, atuando principalmente como um regulador da foliculogênese (MLS Alves et al., 2022).

Sem a oocitação, não ocorre o processo da formação do corpo lúteo, responsável pela progesterona, com isso o endométrio dessa paciente será estimulado apenas por estrogênio produzido, sem a progesterona, causando riscos de sangramento uterino anormal, hiperplasia endometrial (DOS SANTOS, Igor et al., 2021).

**Figura 6. Fases e mudanças no ciclo menstrual**



Fonte: GÓMEZ et al., 2022

#### 4.4 ALTERAÇÕES HORMONAIIS

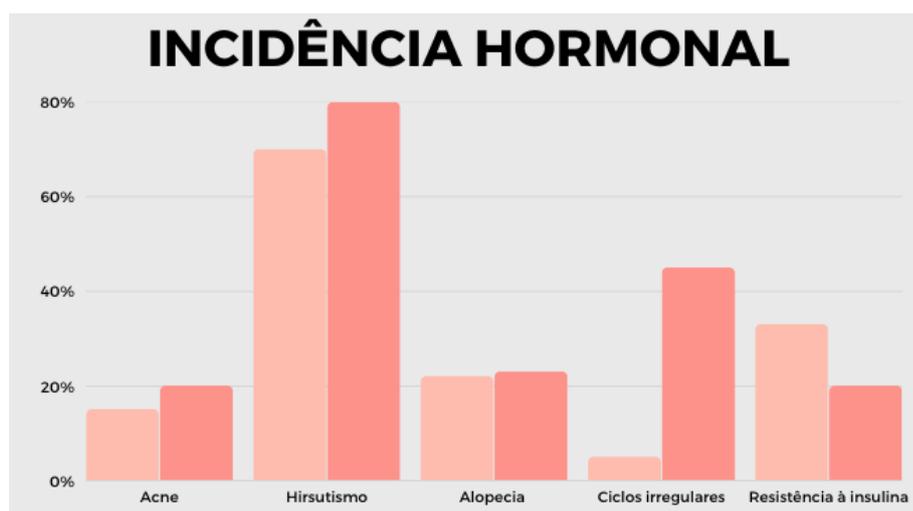
O hiperandrogenismo (HA) surge da função adrenal ou ovariana anormal na maioria dos casos, mas ocasionalmente de anormalidades aparentes na formação periférica de androgênio. A SOP é a causa de 80% ou mais do hiperandrogenismo (ROSENFELD; BARNES; EHRMANN, 2015). Nesta condição do paciente, ocorre a produção aumentada de um grupo de hormônios esteróides conhecidos como andrógenos. Apesar desses hormônios desempenharem um papel central na fisiologia masculina, também estão presentes em menor grau nas mulheres (CHAPPELL; SCHUTT, 2018). Nas mulheres, os andrógenos são sintetizados por dois órgãos endócrinos, os ovários e as glândulas adrenais, com alguns andrógenos também produzidos periféricamente na pele, tecidos subcutâneos, e fígado. Os ovários e as glândulas adrenais sintetizam testosterona, androstenediona e DHT, enquanto as glândulas adrenais são responsáveis por toda a produção de DHEA-S (CHAPPELL; SCHUTT, 2018).

O aumento da capacidade de biossíntese de andrógenos está diretamente relacionado à superexpressão de enzimas esteroidogênicas e genes reguladores nas células da teca. As células da teca parecem ser hiperestimuladas, mas as causas específicas da hiperestimulação permanecem incertas (AZZIZ et al., 2016). O excesso de andrógenos desempenham um papel fundamental em várias vias que desenvolvem distúrbios metabólicos, como intolerância à glicose, diabetes e dislipidemia devido ao agravamento da resistência à insulina e a hiperinsulinemia (OGUZ et al., 2022).

A incidência geral de HA em mulheres é de aproximadamente 5% a 10% (CHAPPELL; SCHUTT, 2018). Segundo o estudo de SIRMANS et al. mostrou que mais de 80% das mulheres com sintomas de hiperandrogenismo são diagnosticadas com SOP (SIRMANS et al., 2014). Os sinais clínicos de hiperandrogenismo frequentemente observados na SOP são hirsutismo, alopecia androgênica e acne (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). O hiperandrogenismo causa distúrbios metabólicos que são associados diretamente com a síndrome. A obesidade está relacionada principalmente com a resistência à insulina e ao estresse oxidativo, onde existe um aumento do número de adipócitos, podendo ser relacionada com o aumento dos níveis de androgênios, causando um desequilíbrio hormonal e aumento o peso (Lessa et al., 2022).

Devido ao aumento dos níveis de andrógenos na síndrome, ocorre o estímulo de produção nas glândulas sebáceas que leva a acne moderada a grave. Cerca de 15% a 25% das portadoras são afetadas (AZZIZ et al., 2016). Além disso, cerca de 70-80% das mulheres queixam-se de hirsutismo (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022), e 22,4% das portadoras apresentavam alopecia androgenética (SCHMIDT et al., 2016). Outros sinais de HA também podem estar presentes, incluindo ciclos menstruais irregulares, virilização (voz engrossada, aumento do clitóris, atrofia da mama) ou resistência à insulina (Figura 7) (CHAPPELL; SCHUTT, 2018).

**Figura 7. Infográfico dos sintomas nas portadoras com hiperadrogenismo**



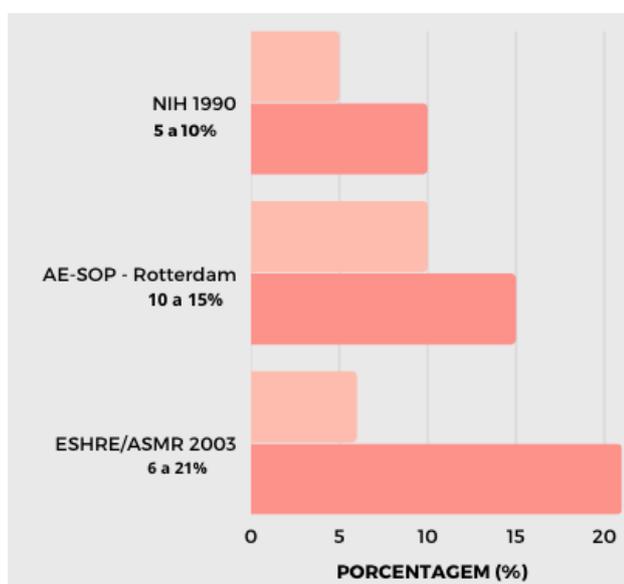
Fonte: Azziz, 2016; Rababah, 2022; Schmidt, 2016. Figura adaptada.

#### 4.5 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A síndrome é um distúrbio altamente prevalente, estima-se que 4% a 21% em todo o mundo (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). Os resultados dos estudos epidemiológicos da SOP dependem em grande parte de como a população do estudo e os fenótipos da SOP foram definidos (BELENKAIA et al., 2019). Em um estudo no Reino Unido com 224 voluntárias com idades entre os 18 e os 25 anos, ovários policísticos foram identificados por ultrassom em 33%, e a prevalência de SOP foi de 26% (BALEN, 2017). É importante se atentar que fatores geográficos e variações étnicas/raciais podem moldar a apresentação clínica da síndrome, e assim compreender a prevalência global (LIZNEVA, 2016). Segundo o estudo de ENGMANN et al. foi observado que mulheres hispânicas têm um fenótipo geral da SOP grave em relação a população negra não hispânica que apresentaram um fenótipo mais brando (ENGMANN et al., 2017).

A prevalência da SOP entre diferentes regiões geográficas varia de 5% a 10% de acordo com os critérios do NIH 1990; de 10% a 15% de acordo com os critérios AE-SOP 2006 (que foi proposto em 2003 com uma revisão em 2006) e de 6% a 21% quando os critérios ESHRE/ASRM 2003 foram aplicados (Figura 8) (LIZNEVA, 2016). Essa circunstância se deve em parte à falta de compreensão da complexa fisiopatologia da condição (MEIER, 2018). Vale ressaltar que resultados de estudos que avaliam a prevalência da doença sofrem com a questão de a avaliação do fenótipo ser um processo complexo, que requer diversas avaliações clínicas e laboratoriais. Sendo assim, esses estudos podem sofrer subnotificações da síndrome (BELENKAIA et al., 2019).

**Figura 8. Infográfico da incidência da SOP nos critérios diagnósticos**



Fonte: Lizneva, 2016. Figura adaptada.

#### 4.6 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA SOP

A etiologia da SOP ainda é desconhecida, acreditando-se que a sua origem pode ser multifatorial, sendo uma das principais causas de infertilidade feminina mundialmente, podendo ter relação entre as mutações genéticas e interações ambientais (Figura 9). Entretanto, relacionam-se as alterações no ciclo ovariano, como o aumento da produção de gonadotrofinas e liberação dos hormônios LH e FSH, podem ser caracterizados como o desencadeamento do quadro sindrômico da SOP, mesmo não sendo totalmente de origem conhecida, existem estudos correlacionando a fisiopatogenia relacionada ao metabolismo de carboidratos,

principalmente a resistência à insulina, podendo ter origem durante a gestação. (SADEGHI et al., 2022).

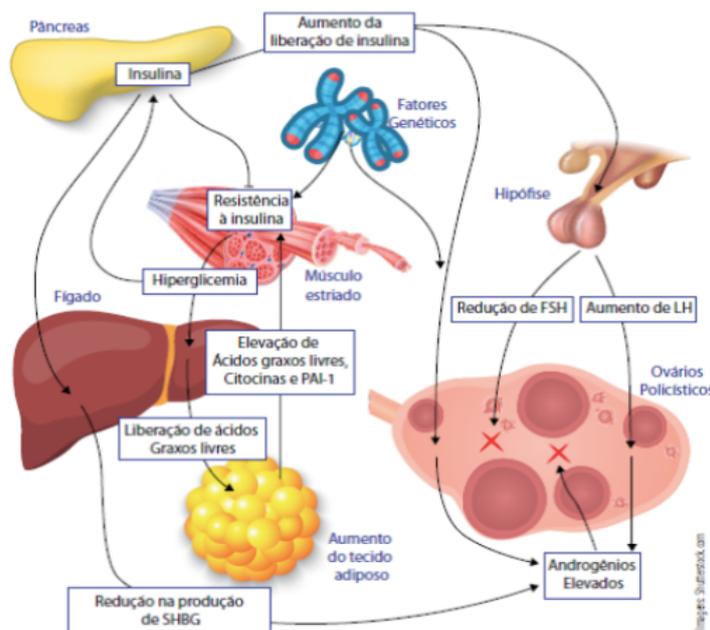
Os fatores endócrinos envolvidos na etiopatogênese da SOP, exerce um papel importante da insulina e do fator de crescimento à insulina tipo 1 (IGF-1) na produção de androgênios nessas mulheres (FEBRASGO, 2019). Estudos mostram que mulheres portadoras de SOP possuem predisposição à resistência à insulina e hiperinsulinemia, independente do seu IMC. Um papel importante da hiperinsulinemia é a produção excessiva de androgênios nestas pacientes, já que a insulina possui uma ação sinérgica ao LH nas células da teca interna e do estroma ovariano, sendo determinada para aumentar a produção de androgênios (FEBRASGO, 2019).

Os genes são responsáveis pela variedade das funções reprodutivas, incluindo a secreção de gonadotrofinas (FSHB), a ação da gonadotrofina e sua função ovariana. Sendo assim, eles identificam uma larga escala que inclui o alto risco da SOP associado ao hiperandrogenismo com a regulação anormal da gonadotrofina (MS Alves et al., 2022).

Alguns estudos sugerem que a etiopatogenia da SOP tem como origem o estresse oxidativo como fator constituinte, estimulando a expressão de genes envolvidos na esteroidogênese e proliferação das células teca (MS Alves et al., 2022). Os parâmetros utilizados do estresse oxidativo, podem contribuir para a patogênese da SOP, podendo ser usado como biomarcadores para o diagnóstico precoce e triagem de grupos de alto risco (MS Alves et al., 2022).

A hiperativação simpática com o seu aumento do fluxo pode prejudicar o metabolismo e as funções reprodutivas ovarianas (MS Alves et al., 2022). Os marcadores inflamatórios estão associados a patogênese da SOP (MS Alves et al., 2022). Os mesmos, atuam no sistema de defesa, que causam resposta inflamatória, interagindo em processos de várias funções na regulação gonadal como: síntese de esteroides gonadais, foliculogênese, esteroidogênese e a função do corpo lúteo. Além de que, podem atuar na obesidade, doença cardiovascular e resistência a insulina (MS Alves et al., 2022).

**Figura 9. Esquema dos mecanismos da fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos**



Fonte: FEBRASCO, 2018

#### 4.7 FATORES DE RISCO

Devido à falta de compreensão completa da fisiopatologia da condição e devido às suas complexidades, o manejo dessa síndrome até o momento tem sido complicado (MEIER, 2018).

Obesidade e anormalidades metabólicas são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica na população em geral, e também são características reconhecidas da SOP (BALEN, 2017). Sabe-se que mulheres portadoras da doença apresentam alto risco de diabetes e doenças cardiovasculares (YANG, 2021).

Uma questão importante é se as mulheres com SOP têm um risco aumentado de doença cardíaca isquêmica, e se a doença cardíaca isquêmica ocorre mais cedo do que mulheres com ovários normais. Os fatores de risco cardiovascular incluem resistência à insulina, obesidade, intolerância à glicose, diabetes, hipertensão e dislipidemia (BALEN, 2017). Segundo o estudo de Norman et al, mulheres com SOP e idade média de 39 anos, acompanhadas por um período de 6 anos, descobriu que 9% daquelas com tolerância normal à glicose desenvolveram tolerância diminuída à glicose (IGT) e 8% desenvolveram diabetes tipo II, enquanto 54% das as mulheres

com IGT no início do estudo apresentavam diabetes tipo II no acompanhamento (YANG et al., 2021). O risco de progressão da doença, sem surpresa, foi maior naqueles com excesso de peso (BALEN, 2017).

Um estudo recente de Shaw et al, com mulheres na pós-menopausa com características de pré-menopausa de SOP observou maior prevalência de doença arterial coronariana angiográfica e que a SOP foi associada a piora da sobrevida livre de eventos cardiovasculares (SHAW et al., 2008).

As mulheres com SOP apresentam taxas significativamente mais altas de depressão (28-64%) e ansiedade (34-57%) em comparação com as mulheres da população em geral (8 e 18%, respectivamente). Além disso, há dados que sugerem um risco aumentado de disfunção psicosssexual (por exemplo, perda da identidade feminina, satisfação sexual reduzida) e percepção negativa da imagem corporal (por exemplo, sentir-se menos fisicamente atraente ou saudável) em mulheres com SOP. Finalmente, os transtornos alimentares (por exemplo, transtorno da compulsão alimentar) aparecem com mais frequência na SOP, com relatos mostrando que a prevalência de qualquer transtorno alimentar pode chegar a 21% em mulheres com SOP (KYROU; WEICKERT; RANDEVA, 2015).

A epidemiologia dos riscos de longo prazo da SOP é, portanto, um pouco conflitante, e mais estudos prospectivos são necessários para a caracterização definida dos riscos (BALEN, 2017).

#### 4.8 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS A DOENÇA

Os polimorfismos associados a SOP tem relação direta com o caráter familiar e citado em alguns estudos sobre ser altamente hereditário. Aproximadamente 60 a 70% de mulheres manifestam seu próprio fenótipo de SOP durante a adolescência (Stener-Victorin et al., 2020).

De acordo com o estudo das variantes genéticas de associação ao genoma (GWAS) (Castilo-Higuera et al., 2020), existe uma grande variedade de genes envolvidos na etiologia da SOP (Vivela et al., 2023). Apresentando-se como uma entidade poligênica em que múltiplos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estão associadas as características clínicas da síndrome, alterando as vias canônicas e processos fisiológicos significativos (Castilo-Higuera et al., 2020). Os SNPs é o tipo mais comum de variação genética na população, as mutações podem alterar a função

ou atividade da proteína. Estima-se que 10% de todos os SNPs do genoma sejam funcionais, tendo assim o potencial de alterar algum processo biológico. Vem ocorrendo um interesse crescente na realização de estudos baseados em associações doença-gene com o objetivo de determinar o papel da variação genética no desenvolvimento da SOP (Arcaroli et al., 2005).

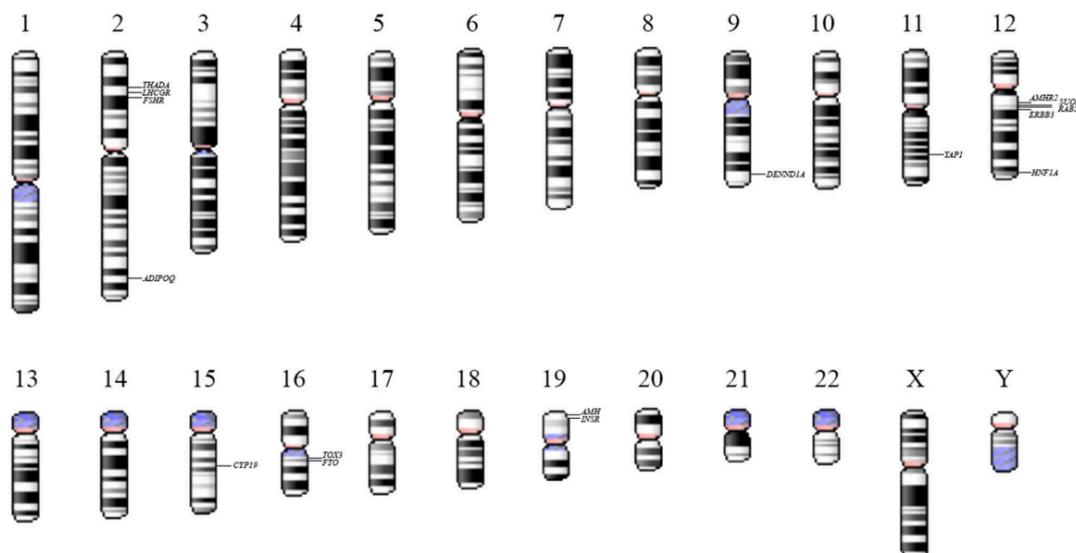
As variantes polimórficas comuns em genes relacionados à SOP são DENND1A, THADA, FSHR e LHCGR, de hiperandrogenismo, além do aumento de massa corporal (IMC) e insulina em jejum, podendo ser associadas a fatores de risco independentes (DAY et al., 2015). Essa associação entre os genes pode ser classificada em diversos fatores e distúrbios sendo separados por distúrbios: O gene DENND1A está relacionado ao envolvimento do crescimento de tecido e órgãos. Já o gene THADA está relacionado a resistência à insulina. E por fim os genes com ação em hormônios gonadotróficos e esteróides sexuais LHCGR e FSH (Figura 10) (DAY et al., 2015).

Ao citarmos o polimorfismo da SOP em diversos genes (DENND1A, THADA, FSHR), os locis identificados pelo estudo de genoma (GWAS) sugerem uma alta associação entre três loci (denominados 2p1.3, 2p21 e 9q33), a sua patologia é encontrada nos cromossomos 9 e 2, entre os receptores FSH e LH do cromossomo 2, podendo ser classificadas como uma predominância de base genética sendo envolvidas por vias neuroendócrinas, metabólicas e reprodutivas (Castilo-Higuera et al., 2020).

Outros genes associados a SOP são o AMH (hormônio anti-mulleriano), que foi identificado o polimorfismo rs10407022 em pacientes com SOP e desencadeou um aumento dos níveis séricos comparado a mulheres saudáveis. O AMH é responsável pelo processo regulador da foliculogênese, produzido pelas células da granulosa. O gene da adiponectina (ADIPOQ) desempenham um papel no metabolismo e regulação da energia, sensibilidade a insulina e doenças vasculares e atuando como um fator anti-inflamatório. Sua suscetibilidade foi mostrada em dois polimorfismos (rs1501299 e rs2241766) que estão fortemente associados a SOP e gera variação nos seus níveis de expressão. O gene associado a massa gorda e obesidade (FTO) também é relacionado as características de IMC em mulheres com SOP (SNP rs9939609). Outros genes menos frequentes, como HNF1A, CYP19, YAP1, HMGA2, RAB5B, SUOX, INSR e TOX3 foram identificados, mas a relação

entre seus processos biológicos e SOP não é bem conhecida (Castillo-Higuera et al., 2020).

**Figura 10. Variantes polimórficas comuns em genes relacionados com a SOP. Os genes mais frequentes associados à síndrome são DENND1A, THADA, FSHR e LHCGR.**



Fonte: Castillo-Higuera et al., 2020.

#### 4.9 GENE DENND1A

O gene DENND1A é o gene mais associado à SOP, está localizado em 9q328, consistindo em 22 éxons sendo expresso em células da teca. O gene DENND1A faz parte da família de genes "connecdenns" que é caracterizado como um fator de troca de nucleotídeos de guanina para RAB, que facilita o processo do transporte de membranas conduzindo a endocitose e gerando uma troca de nucleotídeos entre a guanina interagindo com GTPases (Castillo-Higuera et al., 2020).

Segundo o estudo citados por McAllister et al., 2014 citam a descoberta de que o gene DENND1A tem uma maior elevação nas células da teca em pacientes portadoras de SOP, no qual essa superexpressão está correlacionada com o aumento de síntese de andrógenos encontrados e à menstruação irregular (McAllister et al., 2014).

Ao longo da associação de pesquisas em mulheres chinesas e europeias foi caracterizado SNPs no gene DENND1A sendo descritos por rs10986105 um polimorfismo da SOP, demonstrando que esses resultados aumentam o risco de SOP. A superexpressão forçada nas células tecas caracterizam-se devido a um

aumento da produção de andrógenos e progesterona, resultando em um aumento na transcrição de um fenótipo definido por CYP17A1 e CYP11A1 (McAllister et al., 2014). Os genes CYP17A1 e CYP11A1 respectivamente, em função normal é caracterizado por ser um precursor para a síntese de esteroides andrógenos e estrógenos e CYP11A1 em converter o colesterol em pregnenolona por reação enzimática (AHMED et al., 2016).

Em relação com os traços fenotípicos, DENND1A, tem sido correlacionado com o aumento dos níveis séricos da insulina em pacientes com SOP. Podendo ser envolvido na etiopatogenia da SOP através da resistência insulínica e liberação de gonadotrofinas (SHI et al., 2012).

O polimorfismo no gene DENND1A, rs2479106, está correlacionado em estudos sobre o risco aumentado de adenocarcinoma endometrióide em pacientes com SOP. Além dos níveis de insulina também são correlacionados em estudos sobre o gene, podendo ter uma relação direta com a SOP e o polimorfismo (Wang et al., 2012). Com também uma associação relacionada ao polimorfismo do gene DENND1A ao aumento dos níveis de insulina (Cui et al., 2013).

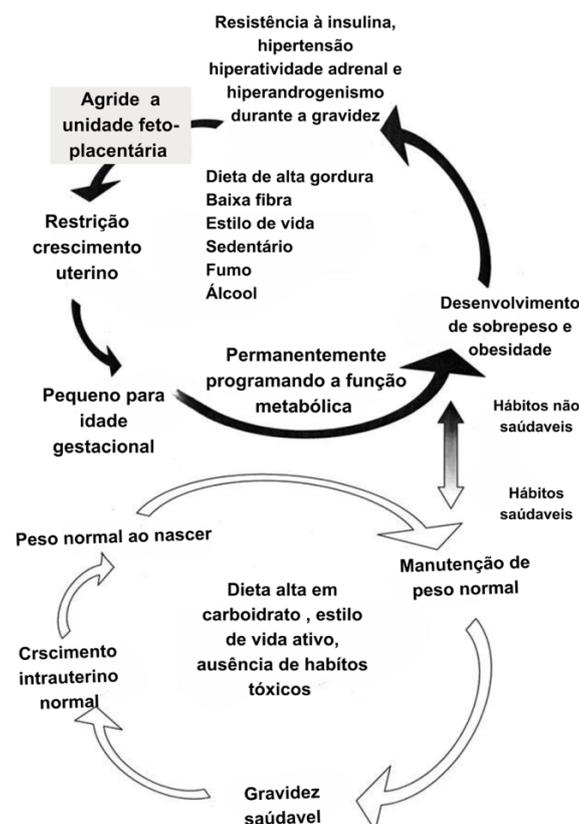
Ainda não existem estudos conclusivos afirmando ter uma influência direta no risco de SOP, necessitando avaliar diferentes etnias, populações e diferentes subtipos de pacientes com SOP. O polimorfismo rs2479106 de DENND1A foi visto apenas em um modelo de etnia asiática, sendo necessário estudos devido à heterogeneidade por permanecer em um modelo recessivo, podendo ter uma relação direta com fatores não contabilizados, como obesidade, IMC ou erro com os métodos (BAKKE, C et al, 2023).

#### 4.10 DETERMINANTES AMBIENTAIS

Além da suscetibilidade genética associada à doença, o ambiente também é um importante fator na expressão dos genes relacionados à SOP. Esses fatores de risco ambientais podem eventualmente desencadear ou agravar a patologia da SOP (ISLAM et al., 2022). As pessoas podem estar expostas a riscos ambientais durante o período pré-natal ou pós-natal da vida. A exposição intrauterina ao excesso de andrógenos/glicocorticóides em fases críticas do desenvolvimento fetal pode levar a sintomas de SOP e determinar a expressão fenotípica na idade adulta (ISLAM et al., 2022).

Segundo Escobar-Morreale et al. (2005), bebês que estão predispostos à sofrer de resistência insulina, devido a herança genética de famílias afetadas, podem resultar em hipertensão, hiperandrogenismo funcional, intolerância à glicose, hiperatividade do eixo adrenal com excesso relativo de cortisol, e SOP mais tarde na vida adulta (figura 11), especialmente quando esses indivíduos são expostos a fatores ambientais, como um estilo de vida sedentário e uma dieta rica em gordura saturada (Escobar-Morreale et al., 2005).

**Figura 11. Predisposição e influências ambientais.**



Fonte: ESCOBAR-MORREALE et al., 2005.

Poluentes químicos ambientais que entram nos organismos vivos por inalação, ingestão ou absorção através da pele/membranas mucosas, tem um impacto prejudicial sobre eles. Quando se trata de SOP, um grupo específico de produtos químicos conhecidos como produtos químicos desreguladores endócrinos (EDCs) ganhou interesse particular, pois podem interferir no sistema hormonal (ISLAM et al., 2022).

Podem ser categorizados em grupos como ftalatos, xenoestrogênios entre outros. A ação desses compostos interfere na síntese de hormônios esteróides e

interagem com os receptores hormonais e como consequência de sua estrutura lipofílica, eles tendem a se bioacumular no tecido adiposo. Entretanto, o mecanismo de como esses produtos químicos perturbam o equilíbrio hormonal ou interferem em seus receptores ainda não foi elucidado (ISLAM et al., 2022).

#### 4.11 ANOVULAÇÃO E INFERTILIDADE

A infertilidade é determinada como a incapacidade de conceber de um casal após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Sendo a causa mais comum de infertilidade feminina a disfunção ovulatória (TAMRAKAR, 2019). A síndrome dos ovários policísticos é considerada o fator contributivo mais frequente de anovulação entre mulheres com risco de infertilidade, em mulheres diagnosticadas com esta síndrome (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). Na população infértil, aproximadamente três quartos das mulheres com infertilidade anovulatória têm SOP, representando assim aproximadamente um terço das mulheres com amenorréia secundária e aproximadamente 90% das mulheres com oligomenorréia (MAGOFFIN, 2004).

O mecanismo preciso da ovulação induzida pela SOP segue indeterminado (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022), no entanto, há evidências para apoiar a hipótese de que a maturação precoce de alguns folículos em ovários policísticos leva à interrupção do crescimento folicular antral. Em particular à interação da insulina e LH na diferenciação das células da granulosa (GORRY; WHITE; FRANKS, 2006).

A anovulação na SOP é caracterizada pela incapacidade de segregação dos folículos dominantes nas células da granulosa, o que causa a parada do avanço folicular. Isso causa um aumento na produção de estradiol (e progesterona) que pode suprimir o hormônio estimulante folicular endógeno (FSH). O aumento da secreção de LH está relacionado à hiperinsulinemia, que é característico da mulher anovulatória com SOP. Além disso, as mulheres com SOP são mais propensas a distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus e dislipidemia em comparação com mulheres sem SOP (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

A anovulação ainda está relacionada ao alto índice de massa corporal (IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), causando maior risco de infertilidade devido ao aumento da concentração de andrógenos. A redução de peso em portadoras obesas da SOP gera melhora do ciclo menstrual e da fertilidade devido à redução dos níveis circulantes de insulina e

andrógenos. A obesidade é responsável por 90% dos casos de infertilidade da doença (BLOOM et al., 2021).

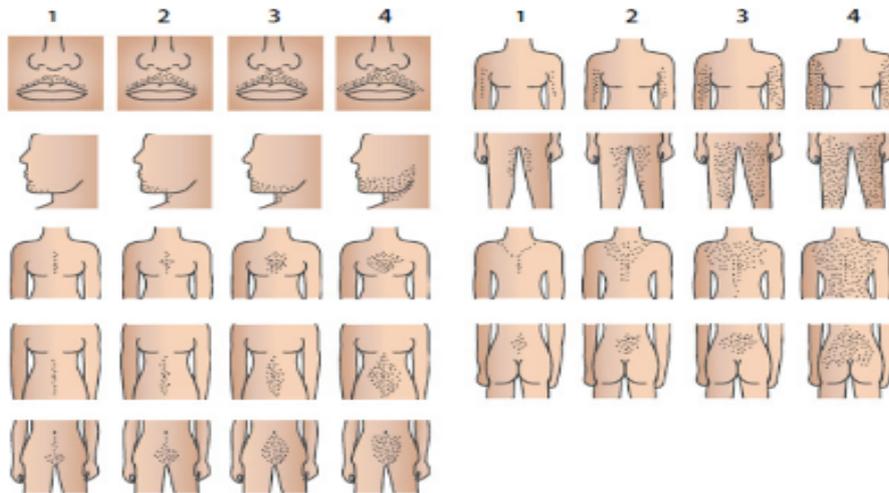
As mulheres inférteis com SOP devem passar por uma bateria de exames para excluir outras causas de infertilidade, incluindo histórico médico, exames físicos, exames de imagem e laboratoriais (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

#### 4.11 DIAGNÓSTICO DE SOP

O diagnóstico para SOP requer uma abordagem cuidadosa. Devido a vários outros distúrbios com manifestações semelhantes à doença, o diagnóstico é realizado por exclusão. É de conhecimento três conjuntos de critérios padronizados para o diagnóstico, os mais relevantes é o consenso proposto por Rotterdam e Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS), presente pelo menos dois dos três critérios propostos para o diagnóstico: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana (Febrasco et al., 2018).

A avaliação é quase sempre clínica, principalmente pela ausência da menstruação por 90 dias, sendo um critério bem objetivo. Já para os sintomas de hiperandrogenismo que possui um caráter subjetivo, são classificados como o hirsutismo, acne, pele oleosa, queda de cabelo e, nos casos mais graves, sinais de virilização com clitoromegalia e alopecia androgênica. O diagnóstico de hirsutismo pode ser feito pelo índice de Ferriman-Galleway (Figura 12), para a quantificação de pelos em áreas androgênio-dependentes (Febrasco et al., 2018).

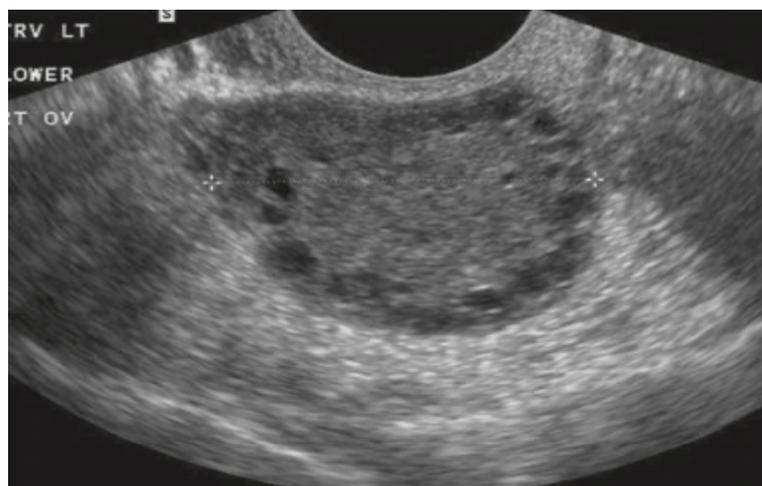
**Figura 12. Escala de Ferriman-Gallwey de acordo com a intensidade do aumento de pelos no local para avaliação do hirsutismo**



Fonte: FEBRASCO, 2018

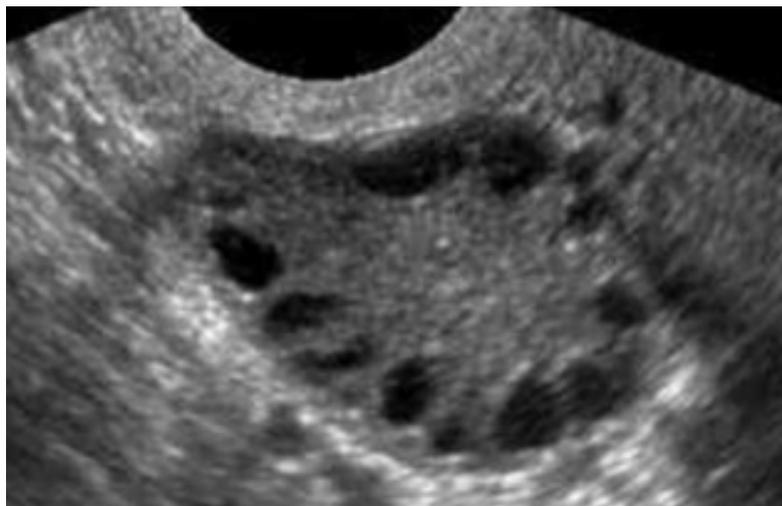
Caso não haja manifestações clínicas exuberantes, devem-se avaliar as características morfológicas dos ovários, o critério ultrassonográfico padronizado, segundo as novas recomendações da ASRM/ESHRE de 2018, é feito realizando uma ultrassonografia pélvica bidimensional (Figura 13 e 14), com o critério da presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10 cm<sup>3</sup> (exceto se houver cisto funcional; nesse caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários (FEBRASCO, 2018).

**Figura 13. Ultrassonografia transvaginal retratando múltiplos cistos hipoecoicos pequenos.**



Fonte: Hoffman, et al., 2014

**Figura 14. USG evidenciando ovário de aspecto policístico e hipertrofia do estroma ovariano.**



Fonte: Revista brasileira de ultrassonografia, 2012

Para o diagnóstico laboratorial, é feito a dosagem de hormônios como a prolactina e hormônio folículo estimulante (FSH) são suficientes. Na SOP, os valores de prolactina esperam-se que sejam os valores dentro da referência, considerados normais. Já os valores de FSH, estima-se valores próximo ao limite inferior da normalidade, em resposta da alta produção de inibina (FEBRASCO, 2018).

Um dos marcadores utilizados também no diagnóstico laboratorial é o Hormônio Antimulleriano (AMH), sendo uma glicoproteína secretada pelas células da granulosa de folículos antrais. Entretanto, o AMH não é um parâmetro único, não sendo utilizado isoladamente como critério de SOP, podendo ser elevado sem necessariamente, indicar uma síndrome (IBÁÑEZ et al., 2018).

Além de todos os fatores metabólicos, a investigação metabólica e bioquímica é sempre importante para avaliar alterações tanto em mulheres com sobrepeso quanto em pacientes com peso adequado para uma melhor qualidade de vida e prevenir possíveis complicações associadas à SOP (FEBRASCO, 2018).

#### 4.12 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento de pacientes com SOP depende dos sintomas predominantes, sendo ajustado de acordo com a necessidade individual de lidar com os sintomas e permitir uma vida menos complicada para o paciente (ISLAM et al., 2022). Não existe uma cura permanente para esse distúrbio. Assim, o plano de tratamento em mulheres

com SOP em idade reprodutiva pode incluir uma ou mais das seguintes opções (ISLAM et al., 2022).

Os contraceptivos orais são recomendados como tratamento de primeira linha para o hirsutismo/acne em mulheres com SOP em idade reprodutiva que não pretendem engravidar. O uso de anticoncepcionais orais nessas pacientes também fornece contracepção adequada e regula o ciclo menstrual, reduzindo o risco de hiperplasia endometrial. As pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COCP) contém um potente estrogênio sintético (etinilestradiol) e um componente de progestina. COCP diminui o hiperandrogenismo principalmente por (1) estimular a síntese hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e, assim, diminuir os níveis biodisponíveis de andrógenos; e (2) supressão da secreção de LH pela pituitária e, assim, diminuição da síntese de androgênio ovariano (KYROU; WEICKERT; RANDEVA, 2015).

O perfil de eficácia e segurança (risco metabólico e tromboembólico) de diferentes formulações deve ser considerado em cada paciente antes da prescrição. Existem dados insuficientes para apoiar uma recomendação sobre a duração ideal do tratamento contraceptivo oral em mulheres com SOP; portanto, as pacientes podem continuar com seu regime até que a gravidez seja desejada ou uma contra-indicação se torne evidente (KYROU; WEICKERT; RANDEVA, 2015).

A metformina é cada vez mais prescrita em mulheres com SOP, mesmo sem DM2 coexistente (ISLAM et al., 2022). Pode ser prescrita para induzir a ovulação e combater a resistência à insulina. Provou ser benéfica ao aumentar a captação geral de glicose no corpo, levando a uma melhor sensibilidade à insulina, redução do nível sérico de andrógenos e regulação adequada do ciclo menstrual (ISLAM et al., 2022). O uso ideal de metformina no tratamento da SOP está atualmente em debate e existem diferenças entre várias diretrizes nacionais que refletem a necessidade de ensaios clínicos maiores e mais bem desenhados com metformina em diferentes populações de pacientes com SOP (KYROU; WEICKERT; RANDEVA, 2015).

A metformina reduz a produção hepática de glicose, diminui a absorção de glicose e aumenta a captação de glicose no músculo esquelético. Assim, a terapia com metformina diminui as necessidades globais de insulina e pode contribuir para interromper o ciclo vicioso entre hiperinsulinemia compensatória e hiperandrogenismo na SOP (KYROU; WEICKERT; RANDEVA, 2015). Apesar do fato

de que a metformina não é aprovada pelo FDA para o tratamento da SOP, ela está entre os medicamentos mais comumente prescritos (DANESHJOU et al., 2020).

O citrato de clomifeno (CC) é um modulador seletivo do receptor de estrogênio e a droga mais comumente usada para induzir a ovulação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Sua ação antagoniza competitivamente o receptor de estrogênio no hipotálamo para aumentar a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina. Maior GnRH resulta em maior produção e secreção de FSH da glândula pituitária, que estimula o crescimento e recrutamento de folículos (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

Outro medicamento para a indução da ovulação é o letrozol. Que age inibindo a aromatase que funciona inibindo irreversivelmente a aromatização de andrógenos em estrogênio. Como resultado, isso aumenta a secreção de FSH da glândula pituitária, inibindo o ciclo de feedback negativo do estrogênio no hipotálamo (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

Assim, as mulheres com SOP devem ser diagnosticadas precocemente, tratadas corretamente e acompanhadas cuidadosamente para evitar esses efeitos prejudiciais (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

#### 4.13 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

As modificações no estilo de vida são um fator importante para as pacientes com SOP. A perda de peso por meio de intervenções no estilo de vida é considerada o tratamento de primeira linha para todas as mulheres com sobrepeso ou obesas (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) com SOP (LIZNEVA, 2016). Além disso, a prevenção do ganho excessivo de peso deve ser enfatizada em todas as mulheres com SOP com peso corporal normal ou aumentado. Uma perda de peso de apenas 5% a 10% tem benefícios clínicos significativos, melhorando os resultados psicológicos (TEEDE; DEEKS; MORAN, 2010). Esses resultados têm sido associados com a diminuição da sensibilidade à insulina, redução dos níveis de andrógenos e restauração da ovulação (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

As evidências atuais sugerem que uma variedade de estratégias dietéticas, desde que sejam seguras, nutricionalmente adequadas e sustentáveis a longo prazo, melhoraram de forma semelhante o peso e as características reprodutivas e metabólicas da SOP (TEEDE; DEEKS; MORAN, 2010).

Os pacientes devem ser encorajados a diminuir o consumo de gorduras saturadas e carboidratos refinados, e aumentar os alimentos ricos em proteínas para promover a saciedade e melhorar a sensibilidade à insulina (FARSHCHI et al., 2007). Um baixo índice glicêmico na dieta tem a capacidade de reduzir a resistência à insulina, insulina em jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), nível de andrógeno e circunferência da cintura (CA) em mulheres com SOP quando comparada à dieta de alto índice glicêmico (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). A incorporação de atividade física moderada simples, incluindo exercícios estruturados (pelo menos 30 min/dia) e exercícios ocasionais, aumenta a perda de peso e melhora os resultados clínicos na SOP, em comparação com a dieta isolada (TEEDE; DEEKS; MORAN, 2010).

A saúde mental das mulheres com SOP também é uma questão muito importante porque elas são mais suscetíveis à depressão e ansiedade (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022). Além disso, não dormir o suficiente pode causar alterações metabólicas e endócrinas, como diminuição da tolerância à glicose, diminuição da sensibilidade à insulina, aumento das concentrações noturnas de cortisol, diminuição dos níveis de leptina e aumento da fome e do apetite (LEPROULT; VAN CAUTER, 2010).

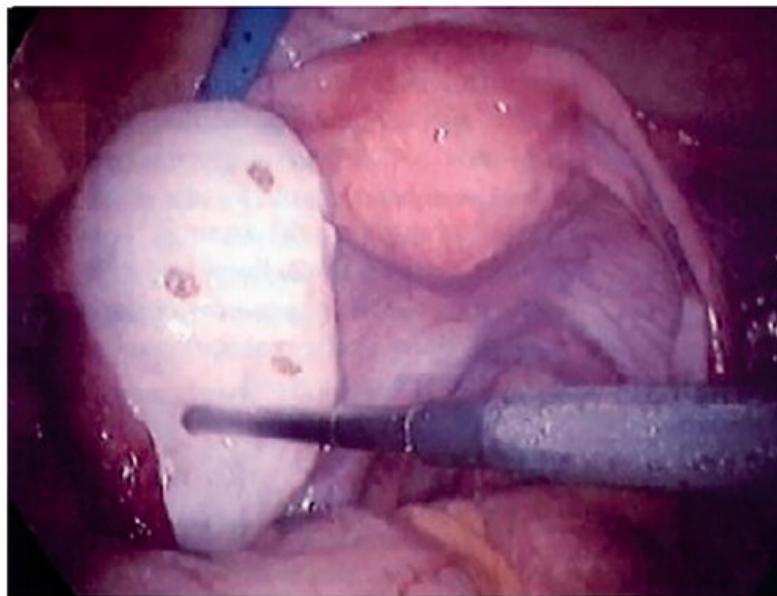
A fitoterapia é um tipo de medicina complementar e alternativa e duas em cada cinco mulheres com SOP usam fitoterápicos para aliviar os sintomas. é uma opção valiosa no manejo da SOP. São exemplos de fitoterápicos utilizados a canela, para regular o ciclo menstrual e melhorar os fatores de risco metabólico é outro efeito benéfico; A cúrcuma inclui efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e diminui o nível sérico de insulina. Já manjerona a capacidade da manjerona de reduzir o nível de andrógeno adrenal e melhorar a sensibilidade à insulina, além de reduzir o peso do ovário, o que sugere uma redução no número de cistos ovarianos (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

Os resultados de estudos que focaram no gerenciamento do estilo de vida são promissores e provaram que essa estratégia tem um impacto significativo no curso da doença, além de ser custo-efetivo (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

#### 4.14 TRATAMENTO CIRÚRGICO E TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

Tratamentos cirúrgicos oferecem uma oportunidade para pacientes que não respondem à terapia convencional. Uma das opções é a perfuração ovariana laparoscópica (LOD), técnica minimamente invasiva para tratar a infertilidade associada à SOP. Nesse procedimento são feitas perfurações na superfície do ovário por eletrocauterização ovariano laparoscópico (unipolar ou bipolar) ou vaporização a laser com dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (Figura 15). Seu objetivo é o afrouxamento das camadas corticais condensadas do ovário policístico e destruição dos folículos ovarianos e estroma que são responsáveis pela produção de andrógenos que reduz os níveis plasmáticos de andrógenos e normaliza o eixo hipotálamo-hipófise (COLLÉE et al., 2021).

**Figura 15. Videolaparoscópica de perfuração ovariana**



Fonte: COLLÉE et al., 2021.

Outro procedimento cirúrgico disponível para as pacientes é a cirurgia bariátrica com o intuito de reduzir o peso corporal de mulheres obesas com SOP. A perda de peso pode causar mudanças físicas e hormonais importantes para esses pacientes. Tendo em vista que a obesidade desempenha um papel importante na patogênese da SOP (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

Já no caso de pacientes resistentes à medicação para indução e inférteis, as técnicas de reprodução assistidas podem ser recomendadas. Na inseminação artificial, uma quantidade coletada de espermatozoides do homem será inserida no colo

uterino da paciente na época da ovulação (momento do ciclo menstrual em que o ovário libera o óvulo). Enquanto na fertilização in vitro, os ovários serão estimulados a produzir um grande número de folículos, então será feita a coleta e depois fertilizada por um espermatozoide coletado do parceiro em um ambiente controlado no laboratório. Uma vez que os embriões se desenvolvem, eles serão transferidos para serem implantados no útero (RABABA'H; MATANI; YEHYA, 2022).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome dos ovários policísticos é um distúrbio endócrino-metabólico mais comum em mulheres em idade reprodutiva, que merece atenção dos profissionais da saúde, assim como o conhecimento da população. Uma vez que a doença possui um diagnóstico complexo e diversificado apesar dos critérios padronizados. O diagnóstico é realizado por exclusão de outras condições que causam essas mesmas características e por mais que os sintomas sejam parecidos com outras síndromes, precisa ser tratada de forma individualizada. Cada mulher tem seu limiar de sintomas que devem ser analisados para uma melhor qualidade de vida e um diagnóstico precoce.

Em relação a infertilidade, a SOP é definida pelo fator mais frequente sendo caracterizado por anovulação, sendo causada por um distúrbio hormonal, sendo uma causa comum em mulheres portadoras de oligomenorreia ou amenorreia combinadas com hiperandrogenismo. Um fator considerado importante está correlacionado com distúrbios metabólicos, como o aumento de índice massa corporal (IMC) prejudicando ainda mais a infertilidade devido ao aumento de andrógenos.

Apesar dos genes frequentemente relacionados a SOP, a relação entre seus processos biológicos e o decorrer da doença ainda não é bem conhecida. E as variações polimórficas associadas a síndrome podem variar em determinadas populações estudadas e fatores etiológicos. Apesar de existirem estudos diversificando os genes, DENN1DA, THADA, FSHR, LHCGR, ainda se faz necessário novos estudos que permitam identificar esses polimorfismos em outras populações, como também avaliar os processos biológicos e fatores de suscetibilidade genética que predispõe a doença.

Após o diagnóstico e a escolha da melhor forma de tratamento, de acordo com os artigos analisados, o impacto na vida dessas mulheres melhorou, tanto em aspectos psicológicos como a depressão, e também em questão de hiperandrogenismo, oligomenorreia e infertilidade, reduzindo os impactos dos sintomas e melhorando a qualidade de vida de uma forma estabilizada.

## REFERÊNCIAS

AHMED, S. Faisal et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). **Clinical endocrinology**, v. 84, n. 5, p. 771-788, 2016.

AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1353, 2012.

ALVES, Mariana Luiza Schreiner et al. Síndrome de ovários policísticos (SOP), fisiopatologia e tratamento, uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e25111932469-e25111932469, 2022.

ARCAROLI, John; FESSLER, Michael B.; ABRAHAM, Edward. Genetic polymorphisms and sepsis. **Shock**, v. 24, n. 4, p. 300-312, 2005.

Azevedo, M. M. P., de Marqui, A. B. T., Bacalá, B. T., Balarin, M. A. S., de Resende, E. A. M. R., Lima, M. F. P., de Oliveira Gomes, M. K., & Cintra, M. T. R. (2021). Polymorphisms of the GSTT1 and GSTM1 genes in polycystic ovary syndrome. **Revista Da Associacao Medica Brasileira**, 66(11), 1560–1565.

AZZIZ, Ricardo et al. Polycystic ovary syndrome. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-18, 2016.

BALEN, Adam H. Polycystic ovary syndrome (PCOS). **The Obstetrician & Gynaecologist**, v. 19, n. 2, p. 119-129, 2017.

BELENKAIA, Liliia V. et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. **Minerva ginecologica**, v. 71, n. 3, p. 211-223, 2019.

BLOOM, Michael S. et al. Adiposity is associated with anovulation independent of serum free testosterone: A prospective cohort study. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 35, n. 2, p. 174-183, 2021.

BRUNI, Vincenzina; CAPOZZI, Anna; LELLO, Stefano. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. **Reproductive Sciences**, v. 29, n. 3, p. 668-679, 2022.

CASTILLO-HIGUERA, Tatiana et al. A comprehensive overview of common polymorphic variants in genes related to polycystic ovary syndrome. **Reproductive Sciences**, v. 28, p. 2399-2412, 2020.

Chang S, Dunaif A. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? **Endocrinol Metab Clin North Am**. 2021 Mar;50(1):11-23. doi: 10.1016/j.ecl.2020.10.002. PMID: 33518179; PMCID: PMC7860982.

CHAPPELL, Neil; SCHUTT, Amy. **Hyperandrogenemia**. 2018.

COLLÉE, Julie et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 10, p. 869-874, 2021.

CUI, Linlin et al. Genotype–phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women. **Human reproduction**, v. 28, n. 2, p. 538-544, 2013.

DANESHJOU, Delbar et al. Sitagliptin/metformin: a new medical treatment in polycystic ovary syndrome. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 12, p. 890-892, 2020.

DASHTI, Sareh et al. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome in Malaysia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 8, p. 3747-3751, 2016.

DAY, Felix R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. **Nature communications**, v. 6, n. 1, p. 8464, 2015.

DEEKS, AA et al. Ter síndrome dos ovários policísticos é um preditor de mau funcionamento psicológico, incluindo ansiedade e depressão?, **Reprodução Humana**, v. 26, n. 6, pág. 1399-1407, 2011.

DOS SANTOS CAVALCANTE, Igor et al. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, 2021.

ENGMANN, Lawrence et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 5, p. 493. e1-493. e13, 2017.

ESCOBAR-MORREALE, Héctor F.; LUQUE-RAMÍREZ, Manuel; SAN MILLÁN, José L. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. **Endocrine reviews**, v. 26, n. 2, p. 251-282, 2005.

ESHRE, The Rotterdam et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 1, p. 19-25, 2004.

FARSHCHI, Hamid et al. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. **Journal of obstetrics and gynaecology**, v. 27, n. 8, p. 762-773, 2007.

Gao, J., Xue, JD., Li, ZC. *et al.* The association of DENND1A gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet** **294**, 1073–1080, 2016.

Goodarzi MO, Jones MR, Li X, *et al*/Replication of association of *DENND1A* and *THADA* variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. **Journal of Medical Genetics** 2012; 49:90-95.

GORRY, Anwen; WHITE, Davinia M.; FRANKS, Stephen. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. **Endocrine**, v. 30, p. 27-33, 2006.

HOEGER, Kathleen M.; DOKRAS, Anuja; PILTONEN, Terhi. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 3, p. e1071-e1083, 2021.

Hoffman, Barbara L. et al. Ginecologia de WILLIAMS. 2 ed. Porto Alegre. Artmed. 2014.

ISLAM, Hiya et al. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. **Women's Health**, v. 18, p. 17455057221117966, 2022.

JOZKOWIAK, Malgorzata et al. Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells*, v. 12, n. 1, p. 174, 2022.

KYROU, Ioannis; WEICKERT, Martin O.; RANDEVA, Harpal Singh. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Endocrinology and diabetes: Case studies, questions and commentaries**, p. 99-113, 2015.

LARSEN, Celina Bakke; KUDELA, Erik; BIRINGER, Kamil. Association of FSHR and DENND1A polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 27, n. 1, p. 60, 2023.

LEGRO, Richard S.; STRAUSS III, Jerome F. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 78, n. 3, p. 569-576, 2002.

Lessa, I. L., Cavalcanti, A. de M., Santos, B. A. dos, Duarte de Araújo Melo, K. C., & Rossi Roseno Martins, I. (2022). SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO ASSOCIADA À OBESIDADE: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS – UMA REVISÃO INTEGRATIVA. RECISATEC - **REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA** - ISSN 2763-8405, 2(9), e29188.

LEPROULT, Rachel; VAN CAUTER, Eve. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. **Pediatric Neuroendocrinology**, v. 17, p. 11-21, 2010.

LIZNEVA, Daria et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 106, n. 1, p. 6-15, 2016.

MAGOFFIN, D. A. The role of the ovary in the genesis of hyperandrogenism. *The Ovary*: 2nd Ed. San Diego, CA: **Elsevier**, p. 513-519, 2004.

MCALLISTER, Jan M. et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 15, p. E1519-E1527, 2014.

MEIER, Renate K. Polycystic ovary syndrome. **Nursing Clinics**, v. 53, n. 3, p. 407-420, 2018.

MOREIRA, Simone da Nóbrega Tomaz et al. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 503-510, 2013.

NAUTIYAL, Himani et al. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. **Biomedicines**, v. 10, n. 3, p. 540, 2022.

NORMAN, Robert J. et al. Polycystic ovary syndrome. **The Lancet**, v. 370, n. 9588, p. 685-697, 2007.

NORMAN, Robert J. et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. **Human reproduction**, v. 16, n. 9, p. 1995-1998, 2001.

OGUZ, Seda Hanife et al. Targeting metabolism in the management of PCOS: Metformin and beyond. In: **Polycystic Ovary Syndrome**. Elsevier, 2022. p. 117-133.

RABABA'H, Abeer M.; MATANI, Bayan R.; YEHYA, Alaa. An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options. **Heliyon**, p. e11010, 2022.

Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasco); 2018. Cap. 1. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

ROSENFELD, Robert L.; BARNES, Randall B.; EHRMANN, David A. Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome. In: **Endocrinology: Adult and Pediatric**. Elsevier Inc, 2015. p. 2275-2296. e6.

SADEGHI, Hosna Mohammad et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 2, p. 583, 2022.

SCHMIDT, Timothy H. et al. Cutaneous findings and systemic associations in women with polycystic ovary syndrome. **JAMA dermatology**, v. 152, n. 4, p. 391-398, 2016.

SHAW, Leslee J. et al. Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 4, p. 1276-1284, 2008.

SHI, Y.; ZHAO, H.; SHI, Y.; CAO, Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. **Nature genetics**, 44, n. 9, p. 1020, 2012.

SHI, Y.; ZHAO, H.; SHI, Y.; CAO, Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. **Nature genetics**, 44, n. 9, p. 1020, 2012.

SILVA, Regina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Claudio E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 281-290, 2006.

SILVA, Regina do Carmo; PARDINI, Dolores P.; KATER, Claudio E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 281-290, 2006.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2017.

SIRMANS, Susan M. et al. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. **Journal of Investigative Medicine**, v. 62, n. 6, p. 868-874, 2014.

Stener-Victorin, E., Padmanabhan, V., Walters, K. A., Campbell, R. E., Benrick, A., Giacobini, P., Dumesic, D. A., & Abbott, D. H. (2020). Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrine Reviews**, 41(4), 538–576.

TAMRAKAR, Suman Raj; BASTAKOTI, Rashmi. Determinants of infertility in couples. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 17, n. 1, p. 85-89, 2019.

TEEDE, Helena; DEEKS, Amanda; MORAN, Lisa. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. **BMC medicine**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2010.

VERAS, Ana Carolina Oliveira et al. A relação entre a Síndrome dos Ovários Policísticos e o sobrepeso: uma revisão da literatura The relation between the Polycystic Ovary Syndrome and overweight: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 15638-15652, 2021.

Polycystic Ovary Syndrome and overweight: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 15638-15652, 2021.

VILELA, Debora Gomes Junqueira Vilela et al. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: uma revisão. **Scientia Generalis**, v. 4, n. 1, p. 25-35, 2023.

VON ROKITANSKY, Karl Freiherr. **A manual of pathological anatomy**. Blanchard & Lea, 1855.

WILLIS, Debbie S. et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 11, p. 3984-3991, 1998.

YANG, Yin et al. The mental health of Chinese women with polycystic ovary syndrome is related to sleep disorders, not disease status. *Journal of Affective Disorders*, v. 282, p. 51-57, 2021.

YILDIZ, Bulent O. et al. Visually scoring hirsutism. **Human reproduction update**, v. 16, n. 1, p. 51-64, 2010.