



MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

PHYSIOPATHOLOGICAL MECHANISMS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y MANEJO TERAPÉUTICO EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho¹, Mariana de Arruda Frazão², Thayna Peres Costa¹, Swelen Thaisi da Costa Silva², Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho³, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes³, Igor de Oliveira Silva¹, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes⁴, Gabriela Ruiz Prestes⁴, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade⁴

e545094

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i4.5094>

PUBLICADO: 04/2024

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição endócrina complexa que afeta mulheres em idade reprodutiva, apresentando uma ampla gama de manifestações clínicas e metabólicas. **Objetivo:** analisar os mecanismos fisiopatológicos e condutas terapêuticas da SOP, fornecendo uma síntese atualizada da literatura científica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos presentes nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português publicadas entre 2013 e 2024, que abordassem sobre mecanismos fisiopatológicos e condutas terapêuticas da SOP. Após a análise, foram selecionados 37 artigos para a confecção dessa revisão bibliográfica. **Resultados e Discussão:** A SOP é uma doença heterogênea caracterizada por hiperandrogenismo, ovulação disfuncional e morfologia dos ovários policísticos, acompanhada de anormalidades metabólicas, como resistência à insulina e obesidade. As abordagens terapêuticas para a SOP variam desde intervenções farmacológicas até modificações no estilo de vida. Os tratamentos farmacológicos visam normalizar os níveis hormonais, restaurar a ovulação e melhorar os sintomas clínicos, incluindo contraceptivos orais combinados, antiandrogênios e sensibilizadores de insulina, como a metformina. **Conclusão:** A SOP continua sendo uma condição desafiadora para pacientes e profissionais de saúde, dada a sua complexidade fisiopatológica e as diversas manifestações clínicas.

PALAVRAS-CHAVE Síndrome do Ovário Policístico. Fisiopatologia. Terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a complex endocrine condition that affects women of reproductive age, presenting a wide range of clinical and metabolic manifestations. **Objective:** to analyze the pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches of PCOS, providing an updated synthesis of the scientific literature. **Methodology:** This is a bibliographic review, using articles present in the following databases: PubMed, Scopus and SciELO. Original articles and systematic reviews in English and Portuguese published between 2013 and 2024 were included, which addressed pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches to PCOS. After analysis, 37 articles were selected to prepare this bibliographic review. **Results and Discussion:** PCOS is a heterogeneous disease characterized by hyperandrogenism, dysfunctional ovulation and polycystic ovarian morphology, accompanied by metabolic abnormalities such as insulin resistance and obesity. Therapeutic approaches for PCOS range from pharmacological interventions to lifestyle modifications. Pharmacological treatments aim to normalize hormone levels, restore ovulation and improve clinical symptoms, including combined oral contraceptives, antiandrogens and insulin sensitizers such as

¹ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba-IESVAP.

² Centro Universitário do Maranhão - Uniceuma.

³ Centro Universitário Uninovafapi.

⁴ Acadêmica de Medicina.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÉUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

metformin. Conclusion: PCOS remains a challenging condition for patients and healthcare professionals, given its pathophysiological complexity and diverse clinical manifestations.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome. Pathophysiology. Therapeutics.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una afección endocrina compleja que afecta a mujeres en edad reproductiva, presentando una amplia gama de manifestaciones clínicas y metabólicas. Objetivo: analizar los mecanismos fisiopatológicos y abordajes terapéuticos del SOP, proporcionando una síntesis actualizada de la literatura científica. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica, utilizando artículos presentes en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus y SciELO, se incluyeron artículos originales y revisiones sistemáticas en inglés y portugués publicados entre 2013 y 2024, que abordaron mecanismos fisiopatológicos y abordajes terapéuticos del SOP. Luego del análisis, se seleccionaron 37 artículos para elaborar esta revisión bibliográfica. Resultados y Discusión: El SOP es una enfermedad heterogénea caracterizada por hiperandrogenismo, ovulación disfuncional y morfología de ovario poliquístico, acompañada de anomalías metabólicas como resistencia a la insulina y obesidad. Los enfoques terapéuticos para el síndrome de ovario poliquístico van desde intervenciones farmacológicas hasta modificaciones del estilo de vida. Los tratamientos farmacológicos tienen como objetivo normalizar los niveles hormonales, restaurar la ovulación y mejorar los síntomas clínicos, incluidos anticonceptivos orales combinados, antiandrógenos y sensibilizadores de insulina como la metformina. Conclusión: El síndrome de ovario poliquístico sigue siendo una condición desafiante para pacientes y profesionales de la salud, dada su complejidad fisiopatológica y diversas manifestaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Síndrome del Ovario Poliquístico. Fisiopatología. Terapéutica.

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição endócrina complexa que afeta 5% a 21% das mulheres em idade reprodutiva, apresentando uma ampla gama de manifestações clínicas e metabólicas. Esta síndrome é caracterizada por distúrbios hormonais, irregularidades menstruais, hiperandrogenismo e disfunção reprodutiva. Embora a etiologia exata da SOP não seja completamente compreendida, uma combinação de fatores genéticos, ambientais e hormonais desempenha um papel significativo no seu desenvolvimento e progressão (Abbott; Dumesic; Levine, 2019).

Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados no desenvolvimento e progressão da SOP. Uma das características principais da SOP é o hiperandrogenismo, que se manifesta como um aumento nos níveis de andrógenos circulantes. Esse fenômeno pode ser atribuído tanto à produção excessiva de andrógenos pelas glândulas adrenais quanto aos ovários, bem como à diminuição da ligação dos andrógenos a proteínas transportadoras no sangue, resultando em níveis elevados de andrógenos biologicamente ativos (Witchel *et al.*, 2019).

Além disso, a SOP está associada a uma disfunção ovariana, que se manifesta como ciclos menstruais irregulares e anovulação crônica. Essa disfunção é influenciada pela hiperandrogenemia e pode resultar em dificuldades reprodutivas. Outro aspecto importante na fisiopatologia da SOP é a resistência à insulina e a hiperinsulinemia (Ganie *et al.*, 2019).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

A resistência à insulina está intimamente ligada à obesidade e está associada a uma diminuição na sensibilidade das células aos efeitos da insulina, levando a níveis elevados de insulina no sangue. Esse estado pode contribuir para o aumento da produção de andrógenos pelos ovários e diminuição da produção de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), resultando em níveis elevados de andrógenos circulantes (Lim *et al.*, 2019).

Além desses aspectos, a SOP também está associada a um estado inflamatório crônico e alterações na produção de adipocitocinas, substâncias secretadas pelo tecido adiposo, como a adiponectina e a leptina, que podem influenciar a resistência à insulina, a produção de andrógenos e a função ovariana (Sadeghi *et al.*, 2022).

Embora os mecanismos exatos ainda não sejam totalmente compreendidos, evidências sugerem uma predisposição genética para a SOP, com diversos genes identificados como potencialmente envolvidos na sua patogênese. Além disso, fatores ambientais, como dieta, exercício físico e exposição a produtos químicos, podem modular a expressão genética e contribuir para o desenvolvimento da síndrome (Sadeghi *et al.*, 2022).

A abordagem terapêutica da SOP é multifacetada e visa controlar os sintomas, restaurar a ovulação e minimizar os riscos metabólicos a longo prazo, como resistência à insulina, obesidade e dislipidemia. No entanto, devido à complexidade da síndrome e à variabilidade de apresentações clínicas entre as pacientes, a escolha das estratégias terapêuticas deve ser individualizada, levando em consideração os objetivos reprodutivos, as comorbidades metabólicas e as preferências da paciente (Zhao *et al.*, 2023).

Nesta revisão, exploramos os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SOP, bem como as abordagens terapêuticas disponíveis, que abrangem desde intervenções farmacológicas até modificações no estilo de vida. Dessa forma, o objetivo desta revisão bibliográfica é analisar os mecanismos fisiopatológicos e condutas terapêuticas da SOP, fornecendo uma síntese atualizada da literatura científica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, utilizando artigos presentes nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos nesta revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem sobre os mecanismos fisiopatológicos e condutas terapêuticas da SOP. Foram utilizadas para a pesquisa as seguintes palavras-chaves presentes nos Descritores em Ciências da Saúde Estudos (DeCS): Síndrome do Ovário Policístico, Fisiopatologia e Terapêutica. Esses descritores foram combinados entre si pelo operador booleano "AND". Os artigos selecionados seguiam os seguintes critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram os seguintes: Artigos na língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2024, presentes em algumas das bases de dados citadas acima, que abordassem sobre a temática delimitada. Os artigos que se enquadram nos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

critérios de exclusão são aqueles que não apresentaram o tema principal, estavam duplicados, bem como aqueles publicados fora do intervalo dos anos de 2013 a 2023.

Após a busca inicial seguindo os critérios de inclusão e exclusão, os títulos e resumos dos estudos foram avaliados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da revisão. Após essa análise, foram selecionados 37 artigos para a confecção dessa revisão bibliográfica.

Os artigos selecionados estão presentes no quadro a seguir.

Título	Ano
Applied therapeutics: the clinical use of drugs	2023
Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment	2023
Effects of metformin on pregnancy outcome, metabolic profile, and sex hormone levels in women with polycystic ovary syndrome and their offspring: a systematic review and meta-analysis	2022
Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing	2022
Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome	2022
The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment	2021
Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study	2021
Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights	2021
Relation between inflammation, oxidative stress, and macronutrient intakes in normal and excessive body weight adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome	2021
Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—Narrative review	2021
Shivananda; VIJAYARAGHAVAN, R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS	2020
Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial	2020
Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome	2019
“Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls.”	2019
Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome	2019
Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: unraveling the conundrum in skeletal muscle?	2019
Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression	2019



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS)	2019
Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome—implications for pathophysiology and therapy	2019
Pathological pulses in PCOS	2019
Individual 17-hydroxyprogesterone responses to hCG are not correlated with follicle size in polycystic ovary syndrome	2019
Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India	2019
Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome	2019
Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome	2018
Androgen action in the ovary	2018
Impaired lipolysis, diminished fat oxidation, and metabolic inflexibility in obese girls with polycystic ovary syndrome	2018
An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence	2017
Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?	2017
Insulin resistance, hyperinsulinemia, and mitochondria dysfunction in nonobese girls with polycystic ovarian syndrome	2017
Lifestyle and behavioral management of polycystic ovary syndrome	2017
AKR1C3-mediated adipose androgen generation drives lipotoxicity in women with polycystic ovary syndrome	2017
Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome	2017
The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux	2016
Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis	2016
Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome	2016
Polycystic ovary syndrome-epigenetic mechanisms and aberrant microRN	2015
Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis	2013

Quadro 1. Estudos selecionados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A SOP é uma condição com uma ampla gama de manifestações clínicas e metabólicas, tornando o seu diagnóstico e manejo desafiadores. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SOP é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes e personalizadas, visando melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida das pacientes (Zhao *et al.*, 2023).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SOP, bem como as abordagens terapêuticas disponíveis serão abordados nos próximos tópicos.

Mecanismos Fisiopatológicos

1. Mecanismos Epigenéticos

Epigenética refere-se a alterações hereditárias no genoma e na expressão gênica sem quaisquer alterações na sequência do DNA. Essas mudanças envolvem adicionar ou omitir componentes químicos no DNA ou histona. O aumento da atividade do LH é um fenômeno observado em mulheres com SOP. Pode estar relacionado aos problemas no desenvolvimento folicular e HA, que são comuns entre pacientes com SOP (Ibáñez *et al.*, 2017). O receptor de LH / coriogonadotrofina (LHCGR) é responsável pelo processo de esteroidogênese nas células da teca. Essa hipometilação do receptor leva a maior expressão gênica e sensibilidade ao LH (Abbott; Dumesic; Levine, 2019).

Um estudo em pacientes com SOP aprovou que os locais hipometilados estão relacionados à superexpressão de LHCGR na superfície das células da teca (Fenichel *et al.*, 2017). Além disso, a epóxido hidrolase 1 (EPHX1) é uma enzima ativa na degradação de compostos aromáticos. A hipometilação do promotor do gene aumenta a expressão da enzima. A superprodução de EPHX1 reduz a transformação da testosterona em estradiol, o que pode contribuir para a SOP. Além disso, o receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ) desempenha um papel na função dos ovários (Ilie; Georgescu, 2015). Hipermetilação do PPAR γ , hipometilação do co-repressor nuclear 1 e alteração na acetilação da histona desacetilase 3, para as quais ambos são co-repressores do PPAR γ , são observadas em pacientes com SOP apresentando HA. Essas alterações foram observadas nas células da granulosa das mulheres com SOP (LI *et al.*, 2019).

2. Obesidade

O sobrepeso e a obesidade são comuns entre meninas adolescentes e mulheres adultas com SOP. Em resposta ao excesso de nutrientes, os adipócitos podem aumentar de tamanho (hipertrofia) ou formar novos adipócitos (hiperplasia). De acordo com a hipótese da expansibilidade do tecido adiposo, a hipertrofia dos adipócitos estabelece um microambiente caracterizado por hipóxia, secreção de citocinas pró-inflamatórias, “transbordamento” de ácidos graxos livres, invasão de macrófagos e resistência à insulina (Samuel *et al.*, 2016).

A resistência à insulina diminui a supressão da lipólise dos adipócitos, resultando em aumento de ácidos graxos livres e triglicerídeos séricos, levando, em última análise, ao aumento da lipogênese hepática de novo e à hiperlipidemia. Outra consequência é o aumento do armazenamento de gordura no músculo esquelético, no fígado e no pâncreas, porque a capacidade do tecido adiposo de armazenar lipídios é excedida. No fígado, o armazenamento ectópico de gordura é denominado esteatose hepática, que pode evoluir para doença hepática gordurosa não alcoólica (Witchel *et al.*, 2019).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

O tecido adiposo expressa enzimas que ativam e inativam precursores de andrógenos. A enzima aldo-cetoreductase tipo 1C, codificada pelo gene AKR1C3, é expressa no tecido adiposo e converte o pré-androgênio androstenediona em testosterona. Além disso, a enzima 5 α -reductase tipo 1, codificada pelo gene SRD5A1, converte a testosterona em DHT e é expressa no tecido adiposo. Um estudo profundo de fenotipagem metabólica *in vivo* mostrou aumento de AKR1C3 e diminuição da expressão de mRNA de SRD5A1 na gordura subcutânea de mulheres com SOP. A ativação parece regular a proliferação e diferenciação de adipócitos, a sensibilidade à insulina, a sinalização de adipocinas e o metabolismo lipídico (Witchel *et al.*, 2019).

Usando uma linhagem celular de pré-adipócitos humanos, tanto a testosterona quanto o DHT aumentaram a lipogênese de novo na ausência de insulina, enquanto a inibição farmacológica da atividade do AKR1C3 preveniu os efeitos adversos mediados por andrógenos na lipogênese dos adipócitos. Usando este sistema modelo, a insulina aumentou a expressão de AKR1C3. Com base nesses dados, O'Reilly *et al.* propuseram a existência de um ciclo vicioso ligando a biossíntese de andrógenos nos adipócitos e o acúmulo de lipídios nos adipócitos à RI e à hiperinsulinemia (O'Reilly *et al.*, 2017).

Outra situação que demonstra efeitos androgênicos no metabolismo lipídico foi descrita em meninas com obesidade com e sem SOP. Meninas com obesidade com SOP em comparação com aquelas sem SOP demonstraram diminuição da mobilização lipídica, diminuição da oxidação de gordura e capacidade prejudicada de mudar da oxidação de lipídios para carboidratos durante a estimulação da insulina (inflexibilidade metabólica) (Kim *et al.*, 2018).

3. Resistência à insulina

A insulina é o principal hormônio responsável pela homeostase da glicose e pela lipogênese. Além de seus efeitos no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, a insulina funciona como um hormônio mitogênico. O fenótipo de pacientes do sexo feminino com mutações no gene do receptor de insulina inclui resistência à insulina (RI), hiperinsulinemia compensatória e hiperandrogenismo. Embora a resistência à insulina e a hiperinsulinemia sejam comumente detectadas em mulheres com SOP, as mutações genéticas do receptor de insulina são extremamente raras entre mulheres com SOP (Witchel *et al.*, 2019).

Mulheres com SOP apresentam resistência à insulina intrínseca independente da extensão da obesidade e da magnitude das concentrações de andrógenos. Mesmo mulheres magras com SOP manifestam resistência à insulina; o aumento do índice de massa corporal (IMC) agrava a resistência à insulina. Meninas adolescentes com peso normal com SOP apresentam resistência à insulina periférica, aumento da gordura hepática e disfunção mitocondrial muscular em comparação com meninas com peso normal (Cree-Green *et al.*, 2017).

A hiperinsulinemia compensatória associada à resistência à insulina provoca secreção excessiva de andrógenos ovarianos/adrenais e diminui a síntese hepática de SHBG, com o resultado



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

líquido de aumentar as concentrações circulantes de testosterona. Isto leva ao paradoxo da sinalização da insulina na SOP; fígado, músculo esquelético e tecido adiposo exibem resistência à insulina, enquanto os tecidos produtores de esteróides e a hipófise retêm a sensibilidade à insulina. Este paradoxo é ilustrado pelas diferenças nas ações da insulina nas células granulosa-luteínica obtidas de mulheres com anovulação com SOP; A captação de glicose estimulada pela insulina é prejudicada, enquanto a produção de progesterona estimulada pela insulina é preservada (Lim *et al.*, 2019).

O papel central da hiperinsulinemia compensatória foi estabelecido pela melhoria das características clínicas com medicamentos sensibilizadores de insulina e perda de peso. A IR transitória e a hiperinsulinemia típicas da puberdade precoce podem desencadear os fatores associados ao desenvolvimento da SOP (Witchel *et al.*, 2019).

4. Hiperandrogenismo

Geralmente, o hiperandrogenismo reduz o nível de SHBG, levando a uma maior concentração de testosterona livre. Foi observado que mulheres com SOP apresentam maiores concentrações de testosterona no plasma que pode ser convertida em estrona no tecido adiposo. O aumento da alteração da estrona em estradiol afeta o crescimento do folículo e aumenta a proporção de LH para FSH, causando disfunção ovulatória (Li *et al.*, 2019).

O hiperandrogenismo pode resultar na regulação positiva do hormônio anti-mulleriano, que inibe a ovulação e o desenvolvimento dos folículos por um mecanismo diferente. Além disso, o nível de Fator de Crescimento Insulina-símile II (IGF-II) está negativamente relacionado aos níveis de andrógenos, e o hiperandrogenismo reduz o IGF-II no fluido folicular. O IGF-II relaciona-se positivamente com os diâmetros foliculares e a concentração de estradiol no fluido folicular. Além disso, o hiperandrogenismo aumenta o LH indiretamente. O estradiol e a progesterona são responsáveis pela secreção de GnRH e LH por meio de feedback negativo (Baskind *et al.*, 2016) (Ruddenklau; Campbell, 2019)

O hiperandrogenismo interrompe o *feedback* negativo sobre a secreção, resultando em níveis aumentados de LH. A interação do andrógeno e seu receptor interfere na transcrição do receptor de progesterona. Além disso, este receptor está envolvido na conversão de altos níveis de andrógenos em compostos que modulam o ácido gama-aminobutírico A (GABA A). A modulação do receptor GABA A desencadeia neurônios GnRH e enfraquece a resposta ao *feedback* negativo da progesterona (Sadeghi *et al.*, 2022). Além disso, presume-se que os andrógenos possam diminuir os níveis do fator nuclear hepático-4 α (HNF-4 α), inibindo a síntese lipídica. O HNF-4 α estimula a expressão de SHBG ligando-se ao seu promotor (Zhu *et al.*, 2019). O hiperandrogenismo contribui para outros fatores influentes da SOP, incluindo resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

5. Inflamação

A inflamação apropriada é uma causa vital do crescimento de oócitos e da ovulação. No entanto, altos níveis de glóbulos brancos, proteína C reativa (PCR) e outros biomarcadores inflamatórios no sangue periférico estão associados à SOP (Coyle; Campbell, 2019). A inflamação é uma causa de hiperandrogenismo. O TNF- α é um produto químico pró-inflamatório que pode piorar a resistência à insulina. A contribuição para a resistência à insulina ocorre devido à interferência de moléculas pró-inflamatórias nas vias de sinalização da insulina e à redução da expressão de GLUT-4 (Bannigida *et al.*, 2020).

Alguns estudos mostraram que a fosforilação do resíduo de serina do substrato do receptor de insulina (IRS) inibe a sinalização do receptor de insulina (Wang *et al.*, 2019; Stepto *et al.*, 2019). Este fenômeno resulta na prevenção da translocação do GLUT-4 e da recaptação da glicose. Além disso, o TNF- α mostrou a capacidade de estimular a proliferação de células da teca *in vitro*. Além disso, a IL-1 prejudica os receptores de FSH e LH. A inibição desses receptores leva à inibição do desenvolvimento folicular e da ovulação (Bannigida *et al.*, 2020).

Tanto o TNF- α quanto a IL-1 β inibem a ativação do HNF-4 α por diferentes mecanismos. Além disso, os inflamassomas NLRP3 induzem piroptose folicular, fibrose ovariana e distúrbio da formação folicular. Um aumento no nível de PCR é outra causa de resistência à insulina em tecidos sensíveis à insulina. A resistência à insulina ocorre devido ao aumento de fatores pró-inflamatórios secretados pelo fígado e monócitos (Liu *et al.*, 2021).

6. Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo (EO) é um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes. As moléculas oxidativas incluem diferentes produtos químicos, como espécies reativas de oxigênio (ROS) (por exemplo, O 2^- , H 2 O 2 e OH $^-$) e espécies reativas de nitrogênio (RNS). ROS desempenha um papel em diferentes mecanismos, como vias de sinalização, crescimento celular e diferenciação, bem como RNS. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio também atua nas funções dos ovários, como a esteroidogênese e afeta os neurônios responsáveis pelo comportamento alimentar para induzir a fome. A superprodução de produtos químicos oxidativos causa vários danos a moléculas vitais, como lipídios, proteínas e DNA (Mancini *et al.*, 2021).

O aumento da EO foi observado em pacientes com SOP em diferentes estudos (Liu *et al.*, 2021) (Mizgier *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2017). Níveis aumentados de EO ativam o fator nuclear kappa B (NF- κ B). O NF- κ B está envolvido em vias inflamatórias e afeta a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6; o efeito na IR e na SOP foi explicado acima. Um alto nível de EO também aumenta a liberação de TNF- α .

Por outro lado, o aumento da EO ativa algumas proteínas quinases que desencadeiam a fosforilação da serina/treonina em vez da fosforilação normal da tirosina do IRS. Assim, a via de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

sinalização da insulina é inibida e a EO leva à resistência à insulina. EO também desempenha um papel na obesidade. Aumenta o tamanho dos adipócitos maduros e, conseqüentemente, estimula a proliferação de pré-adipócitos e a diferenciação de adipócitos. EO também impõe um efeito importante sobre a obesidade (Mizgier *et al.*, 2021).

7. Disfunção ovariana

A SOP é caracterizada por secreção excessiva de andrógenos ovarianos e/ou adrenais. Fatores ovarianos intrínsecos, como a esteroidogênese alterada, e fatores externos ao ovário, como a hiperinsulinemia, contribuem para a produção excessiva de andrógenos ovarianos. As características incluem mais folículos em crescimento em mulheres com SOP em comparação com controles normais, com parada prematura do crescimento dos folículos antrais em 5 a 8 mm (Witchel *et al.*, 2019).

O fenótipo ovariano clássico de ovários aumentados com morfologia em colar de pérola e hiperplasia intersticial da teca reflete a exposição aos andrógenos; essa morfologia também foi observada em mulheres com hiperplasia adrenal congênita (HAC) e em indivíduos transexuais de mulher para homem. Interações distorcidas entre os fatores endócrinos, parácrinos e autócrinos responsáveis pela maturação folicular podem contribuir para a desregulação ovariana na SOP (Franks; Hardy, 2018).

Em circunstâncias normais, o estroma ovariano fornece uma estrutura estrutural que sofre alterações dinâmicas para apoiar o crescimento folicular. No entanto, o estroma ovariano de mulheres com SOP tende a ser mais rígido. O ovócito em desenvolvimento e a estrutura circundante dependem de mecanismos de sinalização endócrinos, parácrinos e autócrinos para manter a comunicação célula a célula e garantir a progressão sincronizada do desenvolvimento. O desenvolvimento aberrante durante esses estágios iniciais de crescimento folicular provavelmente contribui para os aspectos ovarianos da SOP (Witchel *et al.*, 2019).

Outra característica dos ovários com SOP é a transição acelerada de folículos primordiais para folículos em crescimento, com número aumentado de folículos de 2 a 3 mm e 3 a 4 mm. As concentrações de AMH se correlacionam com o número desses pequenos folículos antrais. O folículo em crescimento é exposto a um ambiente atípico com concentrações aumentadas de LH, insulina, andrógenos e AMH acompanhadas por concentrações insuficientes de FSH. Diferenças adicionais nos ovários da SOP incluem fatores que afetam a função vascular e a capacidade de resposta imunológica (Homer *et al.*, 2019).

Além disso, alterações intrínsecas na esteroidogênese ovariana provavelmente contribuem para a produção excessiva de andrógenos ovarianos. Os dados disponíveis documentam um aumento constitutivo da produção de andrógenos e da expressão de CYP17A1 em células cultivadas da teca isoladas de ovários com SOP. A esteroidogênese no ovário envolve células da teca e da granulosa. As células da teca produzem andrógenos ovarianos, que são convertidos em estrogênios nas células da granulosa devido às ações da aromatase estimulada pelo FSH. (Al Wattar *et al.*, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

Condutas Terapêuticas

1. Farmacológicas

O manejo da SOP é tão complexo quanto a própria condição. O manejo e tratamento da SOP incluem dieta saudável, atividade física regular e medicamentos que abordam as manifestações e comorbidades associadas. As estratégias de gestão da SOP visam principalmente resolver os quatro componentes principais da SOP, incluindo regularidade dos períodos menstruais, controle do hiperandrogenismo (acne e hirsutismo), gestão da infertilidade e resistência à insulina juntamente com os seus fatores de risco associados (diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia e obesidade). As estratégias de manejo não farmacológico e farmacológico são importantes no manejo geral da SOP (Ganie *et al.*, 2019).

Os Contraceptivos Orais Combinados – COCs (preparações de estrogênio e progesterona) devem ser considerados para o tratamento da irregularidade menstrual e/ou hiperandrogenismo clínico em adolescentes com diagnóstico claro de SOP e em adolescentes com risco de SOP antes que o diagnóstico seja confirmado de acordo com as recentes diretrizes internacionais baseadas em evidências (Teede *et al.*, 2018). Existem dados limitados baseados em evidências sobre tipos ou doses específicas de progestágenos, estrogênios ou combinações de COCs para tratamento da SOP em adolescentes e mulheres, mas a dose eficaz mais baixa de estrogênio (20 a 30 µg de etinilestradiol) deve ser considerada.

Contraindicações como o risco de tromboembolismo devem ser avaliadas ao prescrever COCs através da obtenção de históricos médicos completos da paciente e de sua família. Na maioria dos casos, 35 µg de preparações de etinilestradiol mais acetato de ciproterona não devem ser consideradas primeira linha na SOP. A duração do tratamento não foi avaliada além de 24 meses em adolescentes com SOP. No entanto, os COCs têm sido utilizados para contracepção durante longos períodos de tempo (Al Khalifah *et al.*, 2016).

Os COCs melhoram a irregularidade menstrual em adolescentes com SOP. Os COCs também devem ser oferecidos quando for necessária contracepção e/ou tratamento médico de hirsutismo ou acne. Quando nenhuma contracepção é necessária, a irregularidade menstrual por si só também pode ser tratada com acetato de medroxiprogesterona cíclico (10 mg por dia durante 10 dias). Isso pode ser oferecido quando há desejo de ter menos ciclos menstruais e/ou preferência por não tomar medicamentos diários ou tomar anticoncepcionais por motivos culturais (Al Khalifah *et al.*, 2016).

A metformina, o sensibilizador de insulina mais amplamente utilizado para SOP, reduz a produção hepática de glicose, inibe a gliconeogênese e a adipogênese, melhora a sensibilidade do tecido periférico à insulina e previne a atividade excessiva da insulina no ovário. Numerosos estudos demonstraram que a metformina não só reduz o peso e os distúrbios metabólicos, mas também corrige os padrões menstruais, restaura a ovulação e até melhora as chances de gravidez (Zhu *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2020).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

Diretrizes baseadas em evidências recomendam o uso de metformina em mulheres obesas e resistentes à insulina com SOP para controlar o peso e distúrbios endócrinos e metabólicos, em conjunto com ajustes no estilo de vida (Zhao *et al.*, 2023). A metformina melhora a sensibilidade à insulina, alivia distúrbios metabólicos e melhora os sintomas policísticos em camundongos com SOP, aumentando a translocação dos transportadores de glicose GLUT1 e GLUT4 para as membranas celulares, ativando a via de sinalização AMPK e reconstruindo o papel do endógeno moléculas sensibilizadoras de insulina, como a adiponectina, em tecidos endometriais sob condições patológicas. No entanto, o uso de metformina pode ser limitado por efeitos colaterais gastrointestinais (Teede *et al.*, 2018).

O reconhecimento da importância do hirsutismo, independentemente da gravidade, para um determinado adolescente é importante ao oferecer opções de tratamento, bem como compreender as expectativas do tratamento. É necessário um compromisso de longo prazo para quaisquer intervenções tópicas e/ou médicas. O hirsutismo mais grave pode exigir uma combinação de estratégias. As terapias atuais disponíveis foram avaliadas principalmente em mulheres e incluem métodos físicos de remoção de pêlos, medicamentos tópicos, terapias à base de luz, COCPs e antiandrogênios (Witchel *et al.*, 2019).

2. Não farmacológicas

A mudança no estilo de vida é a primeira linha de tratamento para o manejo de mulheres com SOP, mas não é uma alternativa ao seu tratamento farmacológico. A atividade física regular, a manutenção de um peso corporal adequado, a adoção de padrões alimentares saudáveis e a prevenção do consumo de tabaco são vitais na prevenção e no tratamento de distúrbios metabólicos e estão incluídos nas diretrizes clínicas para diversas condições (Szczyko *et al.*, 2021).

Níveis elevados de hormônios androgênicos levam ao ganho de peso em mulheres com SOP, principalmente na região abdominal. Como resultado, muitas mulheres com SOP têm um corpo em formato de maçã em vez de pera. O primeiro passo para mulheres com diagnóstico de SOP seria a redução de peso e a restrição da ingestão calórica. Estudos demonstram que mesmo uma redução de 5% a 10% no peso pode restaurar o ciclo menstrual regular. Para mulheres obesas, seria melhor se elas pudessem atingir a faixa normal de IMC. Junto com a perda de peso, o nível de testosterona livre diminui e a incidência da síndrome metabólica reduz (Brennan *et al.*, 2017; Zeind *et al.*, 2023).

O envolvimento e a adesão às intervenções no estilo de vida podem ser melhorados pelo gerenciamento de fatores psicológicos, como ansiedade, preocupações com a imagem corporal e distúrbios alimentares, que são comuns em adolescentes. Revisões sistemáticas de intervenções no estilo de vida em mulheres com SOP mostram melhorias no peso, hiperandrogenismo e resistência à insulina (Domecq *et al.*, 2013; Witchel *et al.*, 2019).

A suplementação com nutrientes individuais e terapias complementares pode ser benéfica na melhoria dos resultados de saúde em mulheres com SOP, influenciando as principais vias que se pensa



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

induzirem a SOP (por exemplo, sinalização de insulina, RI, metabolismo lipídico etc.). A suplementação, incluindo minerais, vitaminas, nutrientes semelhantes a vitaminas e terapias complementares pode ser benéfica na melhoria de alguns dos resultados adversos à saúde associados à SOP. No entanto, a literatura atual é inconsistente e esparsa ou de baixa qualidade, tornando difícil determinar se essas terapias, em conjunto ou separadamente, são eficazes no manejo ou tratamento dos sintomas e resultados da SOP (Alesi *et al.*, 2022).

CONSIDERAÇÕES

A SOP continua sendo uma condição desafiadora para pacientes e profissionais de saúde, dada a sua complexidade fisiopatológica e as diversas manifestações clínicas. Esta revisão de literatura proporcionou uma visão abrangente dos mecanismos subjacentes à SOP e das estratégias terapêuticas disponíveis, com base nas evidências mais recentes.

Os resultados destacam a importância do reconhecimento precoce e do diagnóstico preciso da SOP, permitindo uma intervenção terapêutica oportuna para minimizar os sintomas e complicações associadas. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, incluindo o hiperandrogenismo, a resistência à insulina e a disfunção ovariana, é fundamental para orientar o manejo clínico dessa síndrome multifacetada.

Além das opções terapêuticas farmacológicas, como contraceptivos orais combinados, antiandrogênicos e sensibilizadores de insulina, as intervenções não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, desempenham um papel crucial no manejo da SOP. A implementação de uma dieta balanceada, controle do peso corporal e prática regular de exercícios físicos são medidas eficazes para melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir os níveis de andrógenos circulantes e restaurar a ovulação em mulheres com SOP.

No entanto, é importante reconhecer que o manejo da SOP deve ser individualizado, levando em consideração as características clínicas e metabólicas de cada paciente, bem como suas preferências e objetivos reprodutivos. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo ginecologistas, endocrinologistas, nutricionistas e outros profissionais de saúde, é essencial para fornecer uma atenção abrangente e personalizada às mulheres com SOP.

Embora muitos avanços tenham sido feitos no entendimento e manejo da SOP, há ainda lacunas no conhecimento que requerem pesquisas adicionais. Estudos futuros são necessários para elucidar ainda mais os mecanismos fisiopatológicos da SOP, identificar novos alvos terapêuticos e otimizar as estratégias de manejo para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida das pacientes afetadas por essa síndrome complexa.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

REFERÊNCIAS

ABBOTT, David H.; DUMESIC, Daniel A.; LEVINE, Jon E. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome—implications for pathophysiology and therapy. **Expert review of endocrinology & metabolismo**, v. 14, n. 2, p. 131-143, 2019.

AL KHALIFAH, Reem A. *et al.* Metformin or oral contraceptives for adolescents with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 137, n. 5, 2016.

AL WATTAR, Bassel H. *et al.* Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 8, p. 2436-2446, 2021.

ALESI, Simon *et al.* Nutritional supplements and complementary therapies in polycystic ovary syndrome. **Advances in Nutrition**, v. 13, n. 4, p. 1243-1266, 2022.

BANNIGIDA, Doddappa M.; NAYAK, B. Shivananda; VIJAYARAGHAVAN, R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 126, n. 2, p. 183-186, 2020.

BASKIND, N. Ellissa; BALEN, Adam H. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 37, p. 80-97, 2016.

BRENNAN, Leah *et al.* Lifestyle and behavioral management of polycystic ovary syndrome. **Journal of women's health**, v. 26, n. 8, p. 836-848, 2017.

COYLE, Christopher; CAMPBELL, Rebecca E. Pathological pulses in PCOS. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 498, p. 110561, 2019.

CREE-GREEN, Melanie *et al.* Insulin resistance, hyperinsulinemia, and mitochondria dysfunction in nonobese girls with polycystic ovarian syndrome. **Journal of the Endocrine Society**, v. 1, n. 7, p. 931-944, 2017.

DOMECQ, Juan Pablo *et al.* Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 12, p. 4655-4663, 2013.

FENICHEL, Patrick *et al.* Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?. **Annales d'endocrinologie**, p. 176-185, 2017.

FRANKS, S.; HARDY, K. Androgen action in the ovary. **Front. Endocrinol.**, v. 9, p. 452, 2018.

GANIE, Mohammad Ashraf *et al.* Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. **Indian Journal of Medical Research**, v. 150, n. 4, p. 333-344, 2019.

HOMER, Michael V. *et al.* Individual 17-hydroxyprogesterone responses to hCG are not correlated with follicle size in polycystic ovary syndrome. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 4, p. 687-698, 2019.

IBÁÑEZ, Lourdes *et al.* An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. **Hormone research in paediatrics**, v. 88, n. 6, p. 371-395, 2017.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva, Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva, Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

ILIE, Ioana R.; GEORGESCU, Carmen E. Polycystic ovary syndrome-epigenetic mechanisms and aberrant microRNA. **Advances in clinical chemistry**, v. 71, p. 25-45, 2015.

KIM, Joon Young et al. Impaired lipolysis, diminished fat oxidation, and metabolic inflexibility in obese girls with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 2, p. 546-554, 2018.

LI, Yan et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Life sciences**, v. 228, p. 167-175, 2019.

LI, Yujing et al. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. **Fertility and sterility**, v. 113, n. 1, p. 197-204, 2020.

LIM, S. S. *et al.* Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Obesity reviews**, v. 20, n. 2, p. 339-352, 2019.

LIU, Yishan et al. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 685724, 2021.

MANCINI, Antonio et al. Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1667, 2021.

MIZGIER, Małgorzata et al. Relation between inflammation, oxidative stress, and macronutrient intakes in normal and excessive body weight adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 896, 2021.

O'REILLY, Michael W. *et al.* AKR1C3-mediated adipose androgen generation drives lipotoxicity in women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 9, p. 3327-3339, 2017.

RUDDENKLAU, Amy; CAMPBELL, Rebecca E. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. **Endocrinology**, v. 160, n. 10, p. 2230-2242, 2019.

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.

SAMUEL, Varman T. et al. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n. 1, p. 12-22, 2016.

STEPTO, Nigel K. *et al.* Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: unraveling the conundrum in skeletal muscle?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 11, p. 5372-5381, 2019.

SZCZUKO, Małgorzata et al. Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—Narrative review. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2452, 2021.

TEEDE, Helena J. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Human reproduction**, v. 33, n. 9, p. 1602-1618, 2018.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME
 DO OVÁRIO POLICÍSTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Zarife Azevedo Fialho, Mariana de Arruda Frazão, Thayna Peres Costa, Swelen Thaisi da Costa Silva,
 Miguel Ângelo Ibiapina Brito Filho, Ana Heloisa de Castro Macedo Paes, Igor de Oliveira Silva,
 Giovana Sardi de Freitas Alvarez Lopes, Gabriela Ruiz Prestes, Cleidyara de Jesus Brito Bacelar Viana Andrade

WANG, Juan et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. **Life sciences**, v. 236, p. 116940, 2019.

Witchel, Selma Feldman et al. "Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls." **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 8, p. 1545-1573, 14 jun. 2019.

ZEIND, Caroline S. *et al.* **Applied therapeutics**: the clinical use of drugs. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2023.

ZHANG, Renjiao et al. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 86, n. 1, p. 88-96, 2017.

ZHAO, Han et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. **Journal of Ovarian Research**, v. 16, n. 1, p. 9, 2023.

ZHU, Daiyu et al. Effects of metformin on pregnancy outcome, metabolic profile, and sex hormone levels in women with polycystic ovary syndrome and their offspring: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Translational Medicine**, v. 10, n. 7, 2022.

ZHU, Jing-ling et al. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. **Clinica chimica acta**, v. 499, p. 142-148, 2019.