



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Biologia

Verônica Stefani de Oliveira Furioso

MicroRNAs circulantes em portadoras de Síndrome do Ovário
Policístico: uma revisão de possíveis biomarcadores.

Campinas
2024

Verônica Stefani de Oliveira Furioso

MicroRNAs circulantes em portadoras de Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão de possíveis biomarcadores.

Dissertação apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Biologia Celular e Estrutural, na área de Biologia Celular.

Orientador: Dr. Murilo Vieira Geraldo.

Este arquivo digital corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna Verônica Stefani de Oliveira Furioso e orientada pelo Prof. Dr. Murilo Vieira Geraldo.

Campinas

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Biologia
Gilberto Martins Vicentin - CRB 8/8620

F977m Furioso, Verônica Stefani de Oliveira, 1990-
MicroRNAs circulantes em portadoras da síndrome do ovário policístico :
uma revisão de possíveis biomarcadores / Verônica Stefani de Oliveira Furioso.
– Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Murilo Vieira Geraldo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Biologia.

1. Síndrome do ovário policístico. 2. MicroRNAs. 3. MicroRNA circulante. 4.
Saúde da mulher. I. Geraldo, Murilo Vieira, 1979-. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Circulating microRNAs in patients with polycystic ovary syndrome :
a review of possible biomarkers

Palavras-chave em inglês:

Polycystic ovary syndrome

MicroRNAs

Circulating microRNA

Women's health

Área de concentração: Biologia Celular

Titulação: Mestra em Biologia Celular e Estrutural

Banca examinadora:

Murilo Vieira Geraldo [Orientador]

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Sílvio Roberto Consonni

Data de defesa: 26-04-2024

Programa de Pós-Graduação: Biologia Celular e Estrutural

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-3829-6527>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/6863331943662141>

Campinas, 26 de abril de 2024.

Comissão examinadora

Prof. Dr. Murilo Vieira Geraldo

Prof^a. Dra. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Prof. Dr. Sílvio Roberto Consonni

Os membros da Comissão Examinadora acima assinaram a Ata de Defesa, que se encontra no processo de vida acadêmica do aluno.

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa de Biologia Celular e Estrutural do Instituto de Biologia.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Agradeço à CAPES pela bolsa de Mestrado concedida integralmente por meio do protocolo 88887.337912/2019-00.

Resumo

A Síndrome do Ovário Policístico é a condição endócrina mais comum na população humana, independente do sistema de classificação adotado para se fazer o diagnóstico. A Síndrome não apenas não tem cura como sua causa é bastante plural. É comum a ocorrência de comorbidades e outros fatores associados como resistência à insulina, hirsutismo, obesidade, doenças cardiovasculares e acne. Estudos dos últimos anos têm trazido novidades em relação ao diagnóstico e aspectos moleculares. Cada vez mais, são descobertos microRNAs cujos níveis de expressão em pacientes da Síndrome do Ovário Policístico são diferentes dos níveis de expressão verificados em mulheres saudáveis. MicroRNAs são moléculas de RNA não codificadoras de proteínas, com aproximadamente 22 nucleotídeos que atuam regulação da expressão gênica pós transcricional, sendo sua ação extremamente fina e precisa, normalmente imprescindível para o bom funcionamento celular. A atuação de microRNAs não necessariamente está restrita à célula em que são produzidos. Na prática, isso permite o encontro de microRNAs no sangue, plasma, soro e em outros fluidos corporais, o que os torna potenciais biomarcadores de doenças. Essa revisão teve por objetivo levantar microRNAs cuja expressão é diferente em pacientes da Síndrome do Ovário Policístico e em mulheres saudáveis e entender o papel desses microRNAs como biomarcadores. Para isso, foram selecionados seis artigos dos anos de 2022 e 2023 com metodologias muito semelhantes. Neles, um total de quinze microRNAs foram estudados. Os melhores candidatos a biomarcadores e diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico são o miR-222-3p e miR-21-5p por atuarem em vias relacionadas às características da Síndrome. Além disso, a combinação deles com o miR-103-3p ele não sofreu alterações na própria taxa de expressão ao longo de 6 anos, o que o torna consistente e permite a análise de pacientes com idades diferentes. Em suma, a variedade de microRNAs atrelados às condições da Síndrome do Ovário Policístico pode ser uma alternativa adequada e assertiva quando se trata de biomarcadores e, possivelmente, do diagnóstico da Síndrome.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; Diagnóstico; MicroRNA circulante; Mulheres; Biomarcador;

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome is the most common endocrine condition in the human population, regardless of the classification system adopted to make the diagnosis. Not only does the syndrome have no cure, but its cause is quite plural. The occurrence of comorbidities and other associated factors such as insulin resistance, hirsutism, obesity, cardiovascular diseases and acne is common. Studies in recent years have brought new developments in relation to diagnosis and molecular aspects. Increasingly, microRNAs are being discovered whose expression levels in Polycystic Ovary Syndrome patients are different from the expression levels selected in healthy women. MicroRNAs are non-protein-coding RNA molecules, with approximately 22 nucleotides that regulate post-transcriptional gene expression, their action being extremely fine and precise, normally necessary for proper cellular functioning. The action of microRNAs is not necessarily restricted to the cells in which they are produced. In practice, this allows microRNAs to be found in blood, plasma, serum and other body fluids, which makes them potential disease biomarkers. This review aimed to identify microRNAs whose expression is different in Polycystic Ovary Syndrome patients and healthy women and to understand the role of these microRNAs as biomarkers. For this, six articles from the years 2022 and 2023 were selected with very similar methodologies. In them, a total of fifteen microRNAs were trained. The best candidates for biomarkers and diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome are miR-222-3p and miR-21-5p as they act in pathways related to the characteristics of the Syndrome. Furthermore, their combination with miR-103-3p did not change its own expression rates over 6 years, which makes it consistent and allows the analysis of patients of different ages. In short, a variety of microRNAs related to the conditions of Polycystic Ovary Syndrome can be an appropriate and assertive alternative when it comes to biomarkers and, possibly, the diagnosis of the Syndrome.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; Diagnosis; Circulating microRNA; Women; Biomarker;

Sumário

Introdução	9
Objetivo geral	15
Objetivos específicos	15
Metodologia	16
Pergunta	16
Definição dos descritores	16
Verificação da pertinência da pergunta	20
Busca de artigos no PubMed/MEDLINE	23
Resultados	24
Discussão	30
Conclusão	38
Referências Bibliográficas Gerais	39
Apêndice	44
Tabela complementar 1	44
Anexos	59
Declaração de biossegurança	59

Introdução

O ciclo menstrual humano pós menarca (primeiro episódio de sangramento menstrual) usado como referência para estudos e ensino tem vinte e oito dias. Porém, sua duração saudável está entre vinte e seis e trinta e cinco dias (Mihm et al., 2011), sendo que a menstruação dura entre dois e sete dias. O ciclo menstrual é dividido entre fase folicular (que é pré-ovulatória) e fase lútea (pós ovulatória). O início da menstruação é também o começo da fase folicular. Na fase folicular média um folículo ovariano dominante estimula o aumento dos níveis de estradiol que, por sua vez, induz à proliferação do endométrio. De forma gradativa e simultânea, os níveis de estradiol levam à diminuição do hormônio folículo estimulante (FSH). Quando o estradiol atinge seu pico, um sinal é emitido para a hipófise que, por sua vez, conduz à liberação de hormônio luteinizante (LH) na corrente sanguínea (Foster & Al-Zubeidi, 2018). Esse evento inaugura a fase lútea do ciclo menstrual. Aproximadamente trinta e seis horas após o pico de LH, o ovócito rompe a parede do folículo e atinge a superfície do ovário. Depois de atingir a superfície do ovário, o ovócito será conduzido à cavidade abdominal e, posteriormente, será captado pela trompa. O folículo rompido sofre alterações bioquímicas e se torna o corpo lúteo, responsável pela secreção de progesterona (Wuttke et al., 2001). A progesterona permite a diferenciação do endométrio. Se o óvulo não for fecundado, o corpo lúteo gradativamente reduz de tamanho e diminui paulatinamente a produção de progesterona até ser absorvido pelo corpo. Também ocorre a descamação do endométrio, dando início à nova fase folicular.

A menarca acontece em média entre 12 e 13 anos de idade, independente da etnia da moça (Foster & Al-Zubeidi, 2018). Em mulheres saudáveis, o ciclo celular descrito tende a se estabelecer entre os dezenove e vinte anos (Deligeoroglou & Creatsas, 2012), aproximadamente. Com a chegada da pré-menopausa, o ciclo menstrual sofre alterações e passa a apresentar variações na sua periodicidade. Por volta dos cinquenta e um anos, as mulheres adentram a menopausa (um ano de anovulação) (Mihm et al., 2011), condição em que o intervalo entre as menstruações excede um ano.

Embora seja natural que o ciclo menstrual sofra alterações na sua periodicidade ao longo da vida da mulher, outras condições podem impactar o ciclo como um todo, tornando-o irregular. Entre essas condições estão, por exemplo: gravidez, anemia, excesso de atividade física, infecções e inflamações sistêmicas, hirsutismo idiopático, sangramento uterino disfuncional, disfunção na tireoide, neoplasia ovariana, hiperprolactinemia,

problemas no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, hiperplasia adrenal congênita, Síndrome de Turner, Síndrome de Cushing ou ainda, Síndrome do Ovário Policístico (Azziz et al., 2009; Foster & Al-Zubeidi, 2018; Livadas & Diamanti-Kandarakis, 2013). As equipes envolvidas na elaboração das *Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para a avaliação e tratamento da síndrome dos ovários policísticos* (Teede et al., 2018) concordam que ciclos menstruais irregulares são normais no primeiro ano após a menarca. Entretanto, se atenderem aos critérios listados a seguir são considerados irregulares e deve-se cogitar a possibilidade de acometimento da paciente pela Síndrome do Ovário Policístico:

- Um ano após a menarca, com ciclos maiores do que noventa dias.
- Entre o primeiro e o terceiro ano após a menarca, com ciclos menores do que vinte e um dias ou maiores do que quarenta e cinco dias.
- Entre três anos após a menarca e a perimenopausa (anos que antecedem a menopausa), ciclos com menos de vinte e um dias ou maiores do que trinta e cinco dias ou, ainda, menos de oito ciclos ao ano.
- Amenorreia primária aos quinze anos ou maior que três anos após telarca (primeiro sinal de puberdade em meninas, desenvolvimento da mama).

Como já explanado, o ciclo menstrual é coordenado por hormônios, e fortemente influenciado por fatores ambientais e genéticos. Sendo assim, não surpreende que alterações nesses fatores possam afetar a manutenção e a frequência dos eventos característicos da reprodução humana (Foster Christy & Al-Zubeidi Hiba, 2018; M. Mihm et al., 2010).

Há uma discordância sobre quando a Síndrome teria se estabelecido na população humana (Rodgers et al., 2019). O primeiro registro ocidental relacionado aos sintomas da Síndrome foi publicado na Itália em 1721, mas o registro formal veio só em 1935 nos EUA e foi feito por Stein e Leventhal (Kovacs Gabor T. & Norman Robert, 2007). A síndrome foi intitulada em homenagem aos médicos a descreveram em 1935 e o nome se manteve vinculado a eles por cerca de 70 anos, quando passou a ser nomeada por Síndrome do Ovário Policístico. Com o passar do tempo e desenvolvimento da tecnologia, percebeu-se que haveria mais de uma possível classificação para a extensão e diversidade de sintomas que poderiam estar relacionados aos ovários policísticos.

Em 1990 o *National Institutes of Health* (NIH) definiu como critérios diagnósticos a presença concomitante de hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico) e disfunção ovariana (Huang et al., 2010), ressaltando que a Síndrome é um distúrbio metabólico/ reprodutivo. A

ausência da morfologia policística, entretanto, suscitou discrepâncias clínicas apesar da morfologia detectada em ultrassonografia ser comprovadamente uma realidade de parcela reduzida das pacientes da Síndrome (Livadas & Diamanti-Kandarakis, 2013). Como consequência, em 2003 *The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group* definiu a síndrome como uma disfunção ovariana e revisitou a questão da morfologia policística no diagnóstico. O resultado do consenso elaborado pelo grupo de trabalho foi a exigência de ao menos duas das três características no diagnóstico: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, ciclo menstrual irregular ou ausente (oligomenorreia e amenorreia, respectivamente) e ovários com morfologia policística identificados via ultrassonografia. Aqui, o parâmetro da morfologia policística precisa da presença de no mínimo doze folículos com 2 ± 9 mm de diâmetro em cada ovário e/ou o aumento de ao menos 10 cm^3 no volume ovariano (Fauser et al., 2004). A expansão dos critérios diagnósticos retomada pelos critérios de Roterdã realizado em 2003 culmina na classificação das pacientes em quatro fenótipos distintos sendo:

Fenótipo A – combina as três características simultaneamente.

Fenótipo B – requer apenas hiperandrogenismo e amenorreia.

Fenótipo C – exige somente hiperandrogenismo e ovários policísticos.

Fenótipo D – demanda só amenorreia e ovários policísticos.

Uma vez estabelecidos os critérios mínimos e os possíveis fenótipos, o Consenso de Roterdã realizado em 2003 acrescenta ainda outras condições (fatores de risco) que podem ser manifestadas pelas pacientes, mas que não compõem o quadro de características centrais da Síndrome do Ovário Policístico. Ou seja, esses fatores de risco não são efetivamente empregados para se chegar ao diagnóstico mas, uma vez feito o diagnóstico, a presença desses fatores pode enquadrar a paciente em uma condição denominada de Síndrome Metabólica. Entre eles estão: obesidade, triglicérides aumentado, HDL-C reduzido, pressão sanguínea elevada e diabetes. Apesar de não entrar nessa lista, o Consenso de Roterdã já traz o aumento do risco de doenças cardiovasculares como uma possível realidade de pacientes da Síndrome.

Em 2006 a *Androgen Excess Society (AES)* fez uma força tarefa para rever os critérios usados no diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico, classificando a Síndrome como um distúrbio hiper androgênico. Por consequência, tornou-se imprescindível para o diagnóstico a hiperandrogenia e/ou presença de características clínicas do

hiperandrogenismo (representado por hirsutismo e acne). Além dessas características, foram também considerados disfunção ovulatória e menstrual e ovários policísticos; Para essa última característica, foram mantidos os valores de volume e quantidade de folículos estabelecidos em Roterdã, 2003. Por definição, a Síndrome passa a considerar os fenótipos que estão necessariamente relacionados a um risco acentuado de resistência à insulina e às suas anormalidades metabólicas. Ao todo, foram elucidados nove fenótipos distintos que combinam presença ou ausência de oligo-anovulação, hiperandrogenia, hirsutismo e ovários policísticos (Azziz et al., 2006).

Três anos após a realização da força tarefa, em 2009, a AES com nome atualizado para *The Androgen Excess and PCOS Society* e publicou novo trabalho considerando a Síndrome como um transtorno poligênico multifatorial. Nele, a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico se manteve e exigiu a simultaneamente disfunção ovariana; Essa, abarca disfunção ovulatória e menstrual e/ou morfologia ovariana policística. Em adição aos critérios atualizados, essa publicação trouxe em maiores detalhes, exames que podem auxiliar no diagnóstico da Síndrome, mesmo que ainda careçam de parâmetros bem estabelecidos, como no caso da medição dos níveis de andrógenos (Azziz et al., 2009). Testosterona total ou livre e globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) como um complemento são indicados. Em relação ao volume do ovário considerado policístico, o tamanho considerado normal está entre 7,0 e 7,5 cm³ (Carmina et al., 2005); Portanto, a referência adotada em 2003 em Roterdã passa a ser questionada. Além dos exames, características reconhecidamente relacionadas à Síndrome, mas que não entram como fator diagnóstico são abordadas no estudo, dentre elas: resistência à insulina, dislipidemia, obesidade, anomalias gonadotrópicas (taxa entre hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH)).

Em 2018 as necessidades das mulheres acometidas pela Síndrome ainda não estavam sendo devidamente sanadas e endereçadas, já que a abordagem das pacientes apresentava lacunas. Assim, foram publicadas *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*, um novo compilado de conhecimentos sobre a Síndrome voltado para a redução, refinamento e assertividade dos exames requeridos para o diagnóstico, ênfase em terapia médica pautada em evidências e gestão da fertilidade com custos menores e mais segura, conscientização das pacientes sobre a Síndrome, alteração do estilo de vida, bem-estar emocional e melhora na

qualidade de vida. Após a exclusão de distúrbios ou doenças relacionadas, vale ressaltar que o guia endossa os critérios de diagnóstico estabelecidos em Roterdã, 2003. Independente da paciente ser adolescente ou adulta, o hiperandrogenismo é uma condição requerida para o diagnóstico. Somado ao hiperandrogenismo em adultas, quando há também oligo ou anovulação, as condições mínimas para o diagnóstico já estão atendidas, o que dispensa a ultrassonografia. Em adolescentes que têm hiperandrogenismo, a oligo-anovulação é imprescindível para o diagnóstico, sendo o ultrassom não recomendado a esse grupo de pacientes (Teede et al., 2018). O resultado da força-tarefa na avaliação e manejo da Síndrome do Ovário Policístico inclui trinta e uma recomendações baseadas em evidências, cinquenta e nove pontos de consenso clínico e outros setenta e seis pontos de prática clínica. Embora haja consenso, o próprio guia levanta a carência no refinamento de características diagnósticas da Síndrome, já que a qualidade da evidência geral vai de baixa a moderada.

Uma vez apontado o problema da qualidade das evidências usadas para o diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico e a amplitude dos sintomas, torna-se razoável a busca por alternativas que possam ser menos invasivas e mais precisas. Nesse cenário, é plausível a investigação de genes que, porventura, estejam associados à Síndrome. Apesar de nenhum loci gênico ter sido identificado como etiologia comum, é sabido que a Síndrome de Ovários Policísticos tem origem multigênica (Combs et al., 2021). Também podem entrar na investigação, os microRNAs.

MicroRNAs (também miRNAs ou miRs) são moléculas de RNA pequenas e não codificadoras compostas por aproximadamente vinte e dois nucleotídeos; Seu processamento se dá a partir de transcritos que podem criar uma estrutura de RNA em forma de grampo, que gera um único microRNA. Os microRNAs são bastante conservados e apresentam função de controle pós transcricional (ou seja, atuam sobre moléculas de RNA mensageiro) de genes que não aqueles responsáveis por sua própria gênese (Bartel, 2004). Somado a esse fato, está a possibilidade dos microRNAs serem transportados por exossomos, vesículas derivadas de células que podem ser encontrados em praticamente todos os fluidos corporais e, por isso apresentam grande potencial como biomarcadores (Virant-Klun et al., 2016). Na prática, isso permite que microRNAs sejam encontrados nos mais diversos fluidos e grupos celulares, desde fluido folicular até em células da granulosa, por exemplo. Tanto a maneira como os microRNAs atuam quanto a amplitude de tecidos e células em que os microRNAs podem estar presentes salientam o envolvimento dessas moléculas na regulação de muitos processos

celulares. Quando não desempenham seu papel adequadamente, os microRNAs podem causar bastantes distúrbios e patologias como doenças cardiovasculares, autoimunes e respiratórias virais (Pozniak et al., 2022). Estão entre esses distúrbios, doenças metabólicas, ovarianas e, mais especificamente, a Síndrome do Ovário Policístico (Li et al., 2015; Rottiers & Nääär, 2012; Sørensen et al., 2014).

É pela recente, mas robusta comprovação de que os microRNAs estão relacionados à Síndrome do Ovário Policístico e pela expectativa de encontrar alternativas potencialmente mais precisas e menos invasivas que essa revisão buscou publicações que identificassem microRNAs circulantes com expressões distintas entre pacientes da Síndrome do Ovário Policístico e mulheres saudáveis.

Objetivo geral

Identificar e agrupar publicações que abordam microRNAs circulantes e a Síndrome do Ovário Policístico simultaneamente.

Objetivos específicos

- elencar os principais microRNAs presentes no soro, plasma ou sangue relacionados à Síndrome do Ovário Policístico entre os anos de 2022 e 2023;
- elaborar material de estudo em língua portuguesa;
- dar embasamento para estudos futuros sobre microRNAs que possam servir como biomarcadores da Síndrome do Ovário Policístico.

Metodologia

Pergunta

Quais os microRNAs circulantes em mulheres portadoras da Síndrome do Ovário Policístico?

Definição dos descritores

A partir da pergunta, apliquei a estratégia PICOT para embasar a metodologia da revisão sistemática. PICOT é acrônimo de Paciente ou População, Intervenção ou exposição, Comparação, *Outcome* (sendo esse traduzido para *desfecho* em língua portuguesa) e Tipo de Estudo (Mamédio et al., 2007). O quadro abaixo relaciona cada letra do acrônimo à pergunta da revisão.

Tabela 1. Relação entre a *letra* do acrônimo e a pergunta da revisão.

Acrônimo	Aplicação na pergunta dessa revisão
P	Mulheres
I	Mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico
C	Mulheres não portadoras de Síndrome do Ovário Policístico
O	MicroRNAs circulantes
T	Estudos de coorte

Uma vez aplicado o acrônimo à pergunta da tese, investiguei os descritores de assunto que mais se adequariam. A plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foi empregada para essa finalidade. O DeCS é um repertório organizado de termos da biomedicina e da saúde usado para indexar as publicações relativas e abarcadas por essa temática, conforme consta na página (*Conheça as Novas Funcionalidades Do Site DeCS/MeSH – DeCS*, n.d.) Ele é uma versão latino-americana do tesouro Medical Subject Headings (MeSH), estruturado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (National Library of Medicine, NLM). O MeSH é o catálogo base de vários acervos bibliográficos internacionais (*Medical Subject Headings - Home Page*, n.d.), subsidiando a classificação de uma quantidade descomunal de publicações científicas. Como o DeCS é baseado no MeSH, tudo o que está nesse segundo tesouro tem correspondência no primeiro em português, inglês, espanhol e francês. Por isso, o uso do DeCS na definição dos descritores de assunto é tão interessante, por permitir a permuta de idiomas e acesso aos descritores sistematizados pela NLM.

No dia 6 de novembro de 2023 obtive o seguinte resultado para a busca de *Qualquer Termo e Síndrome do Ovário Policístico* no DeCS (Figura 1):

Figura 1. Resultado da busca de “Qualquer termo e Síndrome do Ovário Policístico” no DeCS

Detalhes	Estrutura hierárquica	Conceitos
Descritor em português:	Síndrome do Ovário Policístico	
Descritor em inglês:	Polycystic Ovary Syndrome	
Descritor em espanhol:	Síndrome del Ovario Poliquístico	Espanhol da Espanha ▼
Descritor em francês:	Syndrome des ovaires polykystiques	
Termo(s) alternativo(s):	Síndrome de Stein-Leventhal	
Código(s) hierárquico(s):	C04.182.612.765 C12.050.351.500.056.630.580.765 C12.100.250.056.630.580.765 C19.391.630.580.765	
Identificador Único RDF:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D011085	
Nota de escopo:	Transtorno complexo de sintomas clínicos caracterizado por infertilidade, HIRSUTISMO, OBESIDADE e vários distúrbios menstruais, como OLIGOMENORREIA, AMENORREIA e ANOVULAÇÃO. A síndrome do ovário policístico, geralmente está associada com aumento bilateral dos ovários crivados de folículos atresícos e não por cistos. A nomenclatura de ovário policístico não é apropriada.	
Nota de indexação:	não neoplásica	

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)

Ele é o conceito preferido e tem um único termo alternativo que deixou de ser o oficial desde 1985, quando o nome da síndrome passou a identificar sua característica diagnóstica da época ao invés de trazer o nome daqueles que a descreveram primeiro (Kovacs Gabor T. & Norman Robert, 2007). Eventuais variações do conceito preferido como Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome de Ovário Policístico, Síndrome de Ovários Policísticos e SOP que poderiam soar naturais ou correntes em artigos da área na língua portuguesa não foram encontrados na busca no DeCS e, por isso, não foram usados ativamente em pesquisas subsequentes. SOP, inclusive, retorna o descritor Síndrome de Platipneia Ortodeoxia, absolutamente incompatível com o tema dessa revisão.

Ao contrário da alta especificidade do descritor em língua portuguesa, em inglês existem mais opções como demonstrado ainda na página DeCS, mas na aba correspondente ao 2º idioma (Figura 2).

Figura 2. Diversidade de descritores relacionados à Síndrome do Ovário Policístico na língua inglesa

Details	Tree Structures	Concepts
Descriptor English:	Polycystic Ovary Syndrome	
Descriptor Spanish:	Síndrome del Ovario Poliquistico	Spanish from Spain ▼
Descriptor Portuguese:	Síndrome do Ovário Policístico	
Descriptor French:	Syndrome des ovaires polykystiques	
Entry term(s):	Ovarian Degeneration, Sclerocystic Ovarian Syndrome, Polycystic Ovary Syndrome, Polycystic Ovary, Sclerocystic Polycystic Ovarian Syndrome Polycystic Ovary Syndrome 1 Sclerocystic Ovarian Degeneration Sclerocystic Ovaries Sclerocystic Ovary Sclerocystic Ovary Syndrome Stein-Leventhal Syndrome Stein-Leventhal Syndrome Syndrome, Polycystic Ovary Syndrome, Stein-Leventhal	
Tree number(s):	C04.182.612.765 C12.050.351.500.056.630.580.765 C12.100.250.056.630.580.765 C19.391.630.580.765	
RDF Unique Identifier:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D011085	
Scope note:	A complex disorder characterized by infertility, HIRSUTISM; OBESITY; and various menstrual disturbances such as OLIGOMENORRHEA; AMENORRHEA; ANOVULATION. Polycystic ovary syndrome is usually associated with bilateral enlarged ovaries studded with atretic follicles, not with cysts. The term, polycystic ovary, is misleading.	
Annotation:	non-neoplastic	

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)

Na aba *Concepts*, Polycystic Ovary Syndrome aparece como preferido. Embora haja um 2º descritor, Sclerocystic Ovaries apontado como mais específico, ele e as entradas relacionadas a ele não foram adotados ativamente na busca porque não são o foco da revisão.

O segundo termo imprescindível na busca são microRNAs. A busca deles na categoria *Qualquer termo* na plataforma DeCS em língua portuguesa trouxe o resultado mostrado na Figura 3.

Figura 3. Resultado da busca de “Qualquer termo e microRNAs” no DeCS

Detalhes	Estrutura hierárquica	Conceitos
Descritor em português:	MicroRNAs	
Descritor em inglês:	MicroRNAs	
Descritor em espanhol:	MicroARNs	Espanhol da Espanha ▼
Descritor em francês:	microARN	
Termo(s) alternativo(s):	Micro RNA Micro-RNA Micro-RNAs MicroRNA MicroRNA Primário RNA Pequeno Temporário RNA Temporário Pequeno miRNA miRNAs pri-miRNA stRNA	
Código(s) hierárquico(s):	D13.150.650.319 D13.444.735.150.319 D13.444.735.790.552.500	
Identificador Único RDF:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D035683	
Nota de escopo:	RNAs pequenos, de cadeia dupla, de codificação não proteica, com 21-25 nucleotídeos de extensão, gerados a partir transcritos do gene de microRNA de cadeia única pela mesma RIBONUCLEASE III, Dicer, que produz RNAs interferentes pequenos (RNA INTERFERENTE PEQUENO). Eles tornam-se parte do COMPLEXO DE INATIVAÇÃO INDUZIDO POR RNA e reprimem a tradução (TRADUÇÃO GENÉTICA) de RNA alvo por ligação a região 3'UTR homóloga como um par imperfeito. Os RNAs temporários pequenos (stRNAs), let-7 e lin-4, de <i>C. elegans</i> , são os primeiros 2 miRNAs encontrados, e são de uma classe de miRNAs envolvidos no controle do tempo de desenvolvimento.	

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)

O conceito preferido e adotado nas buscas subsequentes é MicroRNAs, mas há outros dois mais específicos: MicroRNA Primário (a escrita aqui está idêntica à apresentada pela plataforma, sem acento agudo) e RNA Temporário Pequeno.

A tradução do descritor microRNAs para a língua inglesa traz três conceitos mais específicos, nenhum dos quais foi empregado ativamente por estarem todos também na lista de termos de entrada e por fazerem parte da pesquisa automática dos buscadores. Abaixo consta a tradução do descritor para o idioma recém mencionado (Figura 4).

Figura 4. Tradução do descrito microRNA para a língua inglesa

Details	Tree Structures	Concepts
Descriptor English:	MicroRNAs	
Descriptor Spanish:	MicroARNs	Spanish from Spain ▼
Descriptor Portuguese:	MicroRNAs	
Descriptor French:	microARN	
Entry term(s):	Micro RNA MicroRNA MicroRNA, Primary Primary MicroRNA Primary miRNA RNA, Micro RNA, Small Temporal Small Temporal RNA Temporal RNA, Small miRNA miRNA, Primary miRNAs pre miRNA pre-miRNA pri miRNA pri-miRNA stRNA	
Tree number(s):	D13.150.650.319 D13.444.735.150.319 D13.444.735.790.552.500	
RDF Unique Identifier:	https://id.nlm.nih.gov/mesh/D035683	

Fonte: Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)

Para garantir que o mapeamento dos termos não fosse quebrado, foram inseridas aspas duplas no termo composto “Síndrome do Ovário Policístico”. Isso evita que o sistema procure tudo que se refere à Síndrome, tudo que trata de ovário e tudo o que é policístico de maneira individual, tornando a busca mais restrita e assertiva.

O operador booleano escolhido foi o *AND* porque, caso usasse o *OR*, as buscas poderiam retornar apenas artigos relacionados à Síndrome de Ovário Policístico ou exclusivamente relacionados a microRNAs, trazendo resultado inespecífico e provavelmente inoperável em termos de volume de publicações. Ainda dentro da questão dos operadores, seria interessante filtrar também os artigos que abordam pesquisa feita em humanas e excluir aqueles cuja metodologia se baseou exclusivamente em cultura celular, ratas ou camundongas. O uso do termo *Humans*[mh], contudo, pode não ser a melhor estratégia por não abarcar publicações que não estejam na MEDLINE, seja por uma questão de base de dados, seja porque ainda não foram indexadas. Isso excluiria publicações elegíveis. Ao usar *NOT MEDLINE*[sb] à busca, esse problema fica resolvido embora haja uma segunda estratégia que, no caso, foi adotada aqui: o uso do operador booleano dobrado que, por princípio, busca tudo que é estudado em animais, mas não em humanos e depois (com o uso do 2º *NOT*), inverte a busca para tudo que for humano. Em suma, o termo de busca utilizado foi (*"Polycystic Ovary Syndrome"*[Mesh]) *AND* *"MicroRNAs"*[Mesh] *NOT* (*animals*[mh] *NOT humans* [mh]).

Para manter a coerência da busca, escolhi usar a plataforma MEDLINE/PubMed, que está vinculada ao tesauro (MeSH).

Verificação da pertinência da pergunta

Após encaixe da pergunta no acrônimo PICOT e estabelecimento dos descritores, verifiquei se a revisão sistemática poderia: 1) contribuir para a organização de novos dados na área, 2) apresentar implicação política e ética que resultaria em desigualdades na área da saúde e 3) influenciar o público-alvo, que são pessoas falantes da língua portuguesa brasileira.

Para verificar se a pergunta proposta poderia contribuir para a organização de novos dados do assunto em língua portuguesa e, possivelmente, influenciar interessados, consulte no dia 9 de novembro de 2023 a Biblioteca Virtual em Saúde MS (*Portal Regional Da BVS / Informação Para Ação Em Saúde*, n.d.). BVS é uma iniciativa do Ministério da Saúde

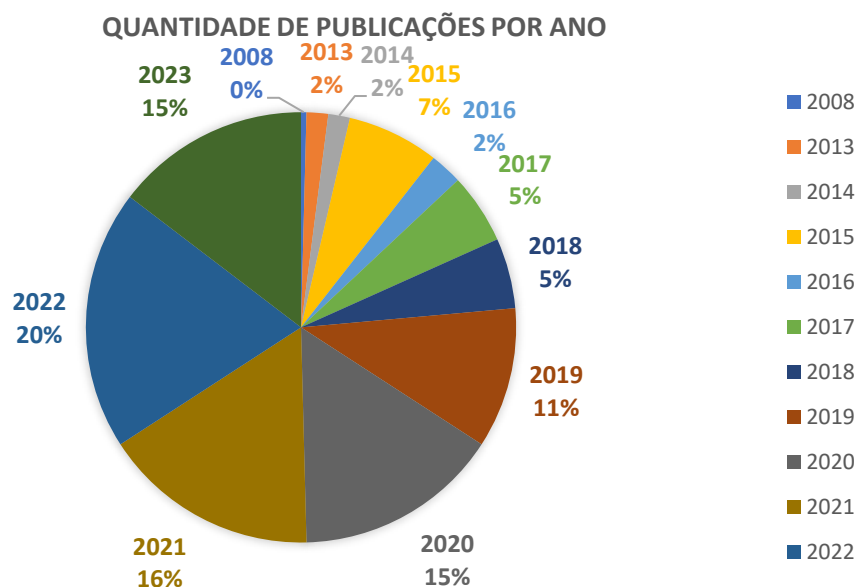
brasileiro que visa ao agrupamento, organização e difusão de informações pertinentes à área da saúde (*O Que é a BVS | Biblioteca Virtual Em Saúde MS*, n.d.).

Tal banco de dados foi escolhido nessa etapa por ser uma ferramenta nacional de consulta, disponibilizar texto completo para pesquisa de uma enorme variedade de fontes sem custos para o usuário e por estar alinhado com os parâmetros do tesouro DeCS que, por sua vez, foi empregado na determinação e seleção dos descritores de assunto. Na BVS foram procurados os descritores *microRNAs* AND “*Síndrome do Ovário Policístico*” na aba *Busca Avançada* em *Título, resumo, assunto*.

Foram encontrados 255 documentos no total, listados na Tabela Complementar 1. Apenas 2 deles são revisões sistemáticas e ambas estão escritas em língua inglesa. Uma delas é de 2020 intitulada *Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*, escrita por Deswal, Ritu; Dang, Amita Suneja e hospedada na MEDLINE (Deswal & Dang, 2020) e outra de 2021 intitulada *Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*, escrita por Mu, Liangshan; Sun, Xiaoting; Tu, Mixue; Zhang, Dan e hospedada na MEDLINE (Mu et al., 2021).

Além da quantidade reduzida de revisões sistemáticas e da ausência de publicações em língua portuguesa, boa parte dos artigos foi publicada nos anos de 2021, 2022 e 2023, conforme gráfico a seguir (Figura 5), produzido a partir dos dados da Tabela Complementar 1.

Figura 5: gráfico em pizza mostrando porcentagem de publicações de artigos relacionados à Síndrome do Ovário Policístico e microRNAs desde 2013



Como a mais nova das duas revisões foi publicada em janeiro de 2021, e um volume expressivo de artigos sobre o tema foi publicado nos últimos 3 anos (41%, conforme pode ser visto no gráfico) a elaboração de uma revisão de tema em língua portuguesa ganha pertinência.

Das 255 publicações, 253 estão em inglês, 1 está em espanhol e 1 está em francês. Em relação à hospedagem, 2 deles estão na LILACS, 1 na WPRIM (Pacífico Ocidental) e 252 na MEDLINE. A MEDLINE é a base de dados bibliográficos mais relevante da Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) dos Estados Unidos da América e cujas referências e artigos são indexados pelo tesouro *Medical Subject Headings* (MeSH) (*MEDLINE Overview*, n.d.). Para se acessar a MEDLINE, usa-se o buscador PubMed, que não necessariamente fornece os artigos na íntegra, mas certamente reúne e apresenta vasta maioria das publicações dentro da biomedicina. Por isso, o acervo de publicações consultado para a escolha de artigos foi a MEDLINE/PubMed.

A busca feita na BVS mostrou tanto que a revisão tem potencial para organizar novas informações na área quanto influenciar os leitores de língua portuguesa.

A pergunta não respondida de pronto refere-se à existência de implicações políticas e éticas que poderiam resultar em desigualdades na área da saúde. Em princípio, não foi identificado nenhum impacto negativo que pudesse ser causado pela revisão já que não há cura para a Síndrome e o tratamento adotado atualmente visa minimizar os sintomas.

Busca de artigos no PubMed/MEDLINE

No dia 11 dezembro de 2023, busquei na plataforma PudMed (*PubMed*, n.d.) a combinação de descritores e suas condições (como aspas e operadores booleanos) elucidadas previamente: ("*Polycystic Ovary Syndrome*"[Mesh]) AND "*MicroRNAs*"[Mesh] NOT (*animals*[mh] NOT *humans* [mh]). Foram encontrados 234 resultados dos quais nenhum é livro ou documento, apenas 1 está classificado como ensaio clínico com teste controlado e aleatório (Díaz et al., 2020) e 19 são revisões.

A tabela resultante da busca (Tabela Complementar 1) foi ajustada para que a visualização dos dados de cada artigo ficasse mais fácil. Separei em colunas cada informação além de sinalizar todos os trabalhos que são revisões, uma vez que essas publicações em específico não trazem dados novos a respeito de descobertas de microRNAs relacionados à Síndrome do Ovário Policístico e não foram usadas para compor a busca de microRNAs como biomarcadores nessa dissertação.

Depois da aquisição de dados brutos e organização deles na planilha, o resumo de cada artigo foi lido para garantir a pertinência de cada um deles na elaboração da dissertação. Entre os critérios usados para selecionar qual artigo entraria na análise: estudo de coorte/controle de caso, artigos originais avaliando a expressão de microRNAs no soro, plasma ou sangue de pacientes da Síndrome de Ovários Policísticos e mulheres saudáveis, apresentação de dados do nível de expressão dos microRNAs estudados. Foram excluídos trabalhos que se pautaram inicialmente no enriquecimento de dados (bioinformática), revisões, trabalhos realizados células da granulosa, fluido folicular ou outros tecidos humanos, pesquisa feita em cultura celular de qualquer origem ou em modelos animais, pesquisa que avalia os efeitos de uma determinada droga ou método no tratamento da Síndrome ou em pacientes que buscavam engravidar. Esses parâmetros foram baseados na revisão de (Mu et al., 2021).

Resultados

Ao final, um total de 7 artigos atendiam aos critérios estabelecidos, conforme tabela a seguir:

Tabela 2: lista de artigos analisados

Autores e ano de publicação		
publicação	Título	DOI
Wang et al., 2022	<i>Correlation study on serum miR-222-3p and glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome</i>	10.1186/s12905-022-01912-w
Mir et al., 2022	<i>Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor-α (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome</i>	10.3390/ijerph19053114
Gao et al., 2022	<i>Evaluation of Serum MiR-184 and MiR-326 Expression in PCOS Subjects: Correlation with PCOS Related Parameters</i>	10.7754/Clin.Lab.2021.210823
De Nardo Maffazioli et al., 2022	<i>Evaluation of circulating microRNA profiles in Brazilian women with polycystic ovary syndrome: A preliminary study</i>	10.1371/journal.pone.0275031
Zhang et al., 2022	<i>The role of miRNA-339-5p in the function of vascular endothelial progenitor cells in patients with PCOS</i>	10.1016/j.rbmo.2021.09.017
Insenser et al., 2023	<i>Validation of circulating microRNAs miR-142-3p and miR-598-3p in women with polycystic ovary syndrome as potential diagnostic markers</i>	10.1093/humrep/dead043
Udesen et al., 2023	<i>Circulating miRNAs in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Longitudinal Cohort Study</i>	10.3390/cells12070983

Como os microRNAs associados à Síndrome são o foco dessa dissertação, é de suma importância ressaltar quais foram investigados, onde atuam. A agremiação de consta na Tabela 3.

Tabela 3: Vias afetadas pelos MicroRNAs

O que é afetado	MicroRNAs
Ciclo celular	miR-146a, miR-212-3p, miR-28-3p, miR-4643, miR-490-5p, miR-647
Desenvolvimento do sistema nervoso	miR598-3p
Diabetes	miR-21-5p, miR-222-3p, miR-23a, miR-26a-5p
Doenças cardiovasculares	miR-21-5p, miR-222-3p
Idade e índice de massa corporal	miR-19b-3p, miR-222-3p
Localização, comunicação celular	miR598-3p, miR-647
Níveis androgênicos	miR-103-3p, miR-21-5p, miR-376a-3p
Resposta celular a estímulos hormonais	miR-142-3p
Sistema reprodutivo	miR-142-3p
Vias metabólicas	miR-212-3p, miR-4643, miR-490-5p, miR-647

Apesar do *Evaluation of Serum MiR-184 and MiR-326 Expression in PCOS Subjects: Correlation with PCOS Related Parameters* publicado por (Gao et al., 2022) cumprir todos os pré-requisitos de seleção dos artigos, esse trabalho foi o único que não teve seus dados tabelados porque os apresentou exclusivamente em gráficos. Também não foi encontrado material suplementar que pudesse fornecer os parâmetros analisados em números.

Os outros seis trabalhos que puderam ter seus dados coletados estão compilados na tabela a seguir:

Tabela 4: dados gerais sobre os artigos analisados e características coletadas das pacientes e grupo controle

Estudo	De Nardo Maffazioli et al., 2022	Zhang et al., 2022
DOI	10.1371/journal.pone.0275031	10.1016/j.rbmo.2021.09.017
País em que foi feito	Brasil	China
Tecido analisado	Soro	Sangue
Parâmetros diagnóstico	Roterdã 2003	Roterdã 2003
Nº de pacientes	36	84
Nº de controle	16	76
Idade (anos) SOP	28,9 ± 4,9	30,21 ± 3,43
Idade (anos) controle	26,8 ± 5,1	28,17 ± 1,11
BMI (Kg/m²) PCOS	32,3 ± 7,6	24,05 ± 3,20
BMI (Kg/m²) Controle	26,9 ± 8,9	22,59 ± 1,27
MicroRNAs hipo-expressado	miR-103a-3p, miR-376a-3p, miR-19b-3p e miR-222-3p	-
MicroRNAs superexpressados	miR-21-5p, miR-23a-3p e miR-26a-5p	miRNA-339-5p
LH (IU/L) pacientes	12,9 ± 6,4	8,13 ± 4,27
LH (IU/L) controle	7,0 ± 5,5	3,21 ± 1,17
FSH (IU/L) pacientes	5,4 ± 1,9	7,13 ± 1,67
FSH (IU/L) controle	6,5 ± 1,3	5,47 ± 0,99
Testosterona total (ng/dL) pacientes	53 ± 25	45,79 (39,96–54,77)
Testosterona total (ng/dL) controle	34 ± 11	26,23 (24,47–29,85)
Testosterona livre (pmol/L) pacientes	33 ± 18	-
Testosterona livre (pmol/L) controle	14 ± 7	-
HOMA-IR pacientes	6,9 ± 7,6	-
HOMA-IR controle	2,0 ± 1,1	-
Colesterol total (mmol/L) pacientes	6,31 ± 1,35	-
Colesterol total (mmol/L) controle	6,58 ± 1,28	-
LDL-C (mmol/L) pacientes	3,60 ± 1,10	-
LDL-C (mmol/L) controle	3,57 ± 1,21	-
HDL-C (mmol/L) pacientes	1,80 ± 0,69	-
HDL-C (mmol/L) controle	2,25 ± 0,69	-
Triglicérides (mmol/L) pacientes	4,85 ± 3,43	-
Triglicérides (mmol/L) controle	2,66 ± 1,21	-
Circunferência da cintura (cm) pacientes	102,5 ± 17,4	-
Circunferência da cintura (cm) controle	84,3 ± 18,6	-

Estudo	Wang et al., 2022	
DOI	10.1186/s12905-022-01912-w	
País em que foi feito	China	
Tecido analisado	Soro	
Parâmetros diagnóstico	Roterdã 2003	
Nº de pacientes	Magras = 64	Obesas = 47
Nº de controle	Magras = 53	Obesas = 41
Idade (anos) SOP	Magras = 27,67 ± 1,30	Obesas = 28,37 ± 2,09
Idade (anos) controle	Magras = 27,79 ± 2,24	Obesas = 28,28 ± 1,77
BMI (Kg/m ²) PCOS	Magras = 21,41 ± 2,09	Obesas = 28,03 ± 1,92c
BMI (Kg/m ²) Controle	Magras = 21,89 ± 1,58	Obesas = 27,63 ± 1,37
MicroRNAs hipo-expressado	-	-
MicroRNAs superexpressados	miR-222-3p	
LH (IU/L) pacientes	Magras = 8,31 ± 2,11	Obesas = 8,01 ± 1,86
LH (IU/L) controle	Magras = 5,09 ± 1,19	Obesas = 3,47 ± 0,81
FSH (IU/L) pacientes	Magras = 6,08 ± 0,97	Obesas = 5,81 ± 1,31b
FSH (IU/L) controle	Magras = 6,40 ± 1,22	Obesas = 5,47 ± 0,87
Testosterona total (ng/dL) pacientes	Magras = 32,34 ± 8,30	Obesas = 41,71 ± 12,92
Testosterona total (ng/dL) controle	Magras = 22,20 ± 4,57	Obesas = 22,51 ± 3,49
Testosterona livre (pmol/L) pacientes	-	-
Testosterona livre (pmol/L) controle	-	-
HOMA-IR pacientes	Magras = 2,88 ± 0,84	Obesas = 4,52 ± 1,02
HOMA-IR controle	Magras = 1,77 ± 0,40	Obesas = 1,53 ± 0,26
Colesterol total (mmol/L) pacientes	Magras = 4,52 ± 0,67	Obesas = 4,54 ± 0,63
Colesterol total (mmol/L) controle	Magras = 4,24 ± 0,41	Obesas = 4,34 ± 0,68
LDL-C (mmol/L) pacientes	Magras = 3,10 ± 0,49	Obesas = 3,12 ± 0,44
LDL-C (mmol/L) controle	Magras = 2,93 ± 0,39	Obesas = 3,00 ± 0,33
HDL-C (mmol/L) pacientes	Magras = 0,90 ± 0,29	Obesas = 0,44 ± 0,21
HDL-C (mmol/L) controle	Magras = 2,27 ± 0,61	Obesas = 1,56 ± 0,21
Triglicérides (mmol/L) pacientes	Magras = 2,83 ± 0,78	Obesas = 3,87 ± 1,25
Triglicérides (mmol/L) controle	Magras = 0,75 ± 0,22	Obesas = 1,65 ± 0,56
Circunferência da cintura (cm) pacientes	-	-
Circunferência da cintura (cm) controle	-	-

Estudo	Udesen et al., 2023	
DOI	10.3390/cells12070983	
País em que foi feito	Dinamarca	
Tecido analisado	Soro	
Parâmetros diagnóstico	Roterdã 2003	
Nº de pacientes	46	
Nº de controle	9	
Idade (anos) SOP	Início do estudo = 28,5(4,2)	Final do estudo = 34,3 (4,3)
Idade (anos) controle	Início do estudo = 30,2 (4,9)	Final do estudo = 36,0 (5,7)
BMI (Kg/m ²) PCOS	Início do estudo = 26,8 (5,5)	Final do estudo = 27,7 (6,1)
BMI (Kg/m ²) Controle	Início do estudo = 25,6 (4,7)	Final do estudo = 27,7 (4,4)
MicroRNAs hipo-expressado	No início do estudo = miR-103-3p, miR-139-5p, miR-376a-3p e miR-28-3p	No final do estudo = miR-103-3p
MicroRNAs superexpressados	-	-
LH (IU/L) pacientes	-	-
LH (IU/L) controle	-	-
FSH (IU/L) pacientes	-	-
FSH (IU/L) controle	-	-
Testosterona total (ng/dL) pacientes	Início do estudo = 54,79 (43,26-74,98)	Final do estudo = 40,37 (25,95-57,68)
Testosterona total (ng/dL) controle	Início do estudo = 28,84 (23,07-43,26)	Final do estudo = 25,95 (11,53-25,95)
Testosterona livre (pmol/L) pacientes	Início do estudo = 32 (19-5)	Final do estudo = 23 (12-5)
Testosterona livre (pmol/L) controle	Início do estudo = 17 (13-2)	Final do estudo = 14 (10-15)
HOMA-IR pacientes	Início do estudo = 1,5 (1,0-3,3)	Final do estudo = 1,9 (1,1-3,6)
HOMA-IR controle	Início do estudo = 2,1 (1,5-2,6)	Final do estudo = 1,5 (1,1-1,9)
Colesterol total (mmol/L) pacientes	Início do estudo = 4,5 (4,1-5,0)	Final do estudo = 4,4 (4,0-5,0)
Colesterol total (mmol/L) controle	Início do estudo = 4,9 (4,3-5,1)	Final do estudo = 4,6 (3,8-4,8)
LDL-C (mmol/L) pacientes	Início do estudo = 2,6 (2,1-3,1)	Final do estudo = 2,4 (2,1-3,0) em (mmol/L)
LDL-C (mmol/L) controle	Início do estudo = 3,1 (2,6-3,5)	Final do estudo = 2,9 (2,1-3,1)
HDL-C (mmol/L) pacientes	Início do estudo = 1,5 (1,2-1,8)	Final do estudo = 1,4 (1,2-1,6)
HDL-C (mmol/L) controle	Início do estudo = 1,5 (1,3-1,6)	Final do estudo = 1,4 (1,3-1,4)
Triglicérides (mmol/L) pacientes	Início do estudo = 0,7 (0,6-1,2)	Final do estudo = 0,8 (0,7-1,5)
Triglicérides (mmol/L) controle	Início do estudo = 0,7 (0,7-0,8)	Final do estudo = 0,9 (0,8-1,1)
Circunferência da cintura (cm) pacientes	-	-
Circunferência da cintura (cm) controle	-	-

Estudo	Mir et al., 2022	Insenser et al., 2023
DOI	10.3390/ijerph19053114	10.1093/humrep/dead043
País em que foi feito	Arábia Saudita	Espanha
Tecido analisado	Soro	Plasma
Parâmetros diagnóstico	Roterdã 2003	National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, 2012
Nº de pacientes	102	71
Nº de controle	115	69
Idade (anos) SOP	27,89 ± 4,97	25 ± 6
Idade (anos) controle	27,49 ± 4,29	29 ± 7
BMI (Kg/m²) PCOS	27,79 ± 4,82	25,1 ± 5,2
BMI (Kg/m²) Controle	25,71 ± 2,39	25,5 ± 6,9
MicroRNAs hipo-expressado	-	miR-142-3p
MicroRNAs superexpressados	miR-146a com alelo C mais frequente	miR598-3p
LH (IU/L) pacientes	3,88 (0,78–9,18)	-
LH (IU/L) controle	0,08 (0,07–1,38)	-
FSH (IU/L) pacientes	5,47 (2,20–6,80)	-
FSH (IU/L) controle	0,41 (0,36–3,56)	-
Testosterona total (ng/dL) pacientes	62,17 (44,89–92,36)	92,29 ± 43,26
Testosterona total (ng/dL) controle	13,98 (8,50–39,58)	43,26 ± 17,30
Testosterona livre (pmol/L) pacientes	-	48 ± 25
Testosterona livre (pmol/L) controle	-	22 ± 10
HOMA-IR pacientes	5,24 ± 3,24	2,1 ± 2,7
HOMA-IR controle	1,64 ± 0,68	1,4 ± 0,9
Colesterol total (mmol/L) pacientes	1,57 ± 0,37	4,6 ± 0,8
Colesterol total (mmol/L) controle	1,36 ± 0,28	4,5 ± 0,8
LDL-C (mmol/L) pacientes	5,51 ± 1,47	2,7 ± 0,7
LDL-C (mmol/L) controle	3,88 ± 0,48	2,7 ± 0,6
HDL-C (mmol/L) pacientes	1,70 ± 0,85	1,5 ± 0,4
HDL-C (mmol/L) controle	1,55 ± 0,57	1,5 ± 0,4
Triglicérides (mmol/L) pacientes	-	0,8 ± 0,4
Triglicérides (mmol/L) controle	-	0,8 ± 0,5
Circunferência da cintura (cm) pacientes	-	-
Circunferência da cintura (cm) controle	-	-

Discussão

Nos últimos três anos houve um aumento significativo de publicações que relacionam a Síndrome do Ovário Policístico a microRNAs. Essas moléculas de controle de expressão gênica têm se mostrado cada vez mais relacionadas às características plurais da condição e sua detecção no sangue, soro ou plasma pode ser um caminho mais preciso e simples no diagnóstico e eventual tratamento da Síndrome. Todavia, ainda que as pesquisas aqui analisadas tenham semelhança quanto à metodologia, continuam abertos inúmeros pontos de debate, mesmo em se tratando especificamente de um microRNA.

Apenas uma pequena parte dos artigos publicados recentemente foi analisada, principalmente devido aos critérios de exclusão estabelecidos. O objetivo era abarcar trabalhos que buscaram medir e comparar a presença e expressão de microRNAs no sangue, soro ou plasma de pacientes com a Síndrome e de pessoas saudáveis. Não foram contemplados demais tecidos e órgãos humanos nem modelos animais ou cultura celular desde que esses não fossem complementares a uma investigação inicial que partisse necessariamente da coleta de sangue. Sendo assim, foram mantidas pesquisas que coletaram sangue das pacientes e, a partir da taxa de expressão do microRNA estudado, usaram cultura celular para entender quais vias metabólicas eram afetadas. Estudos sem grupo controle foram eliminados, bem como estudos que buscavam avaliar mudanças nas taxas de expressão de microRNAs a partir de tratamentos de fertilidade.

Foram levantadas informações sobre taxa de expressão e viabilidade do uso como diagnóstico ou biomarcador quinze microRNAs. Sabendo da abundância dessas moléculas no organismo, esse número é relativamente pequeno; Entretanto, se justifica, já que uma parte dos estudos aqui analisados optou por trabalhar com RT-qPCR na hora de lidar com a identificação das moléculas, o que reduz as chances de descobertas. Considerando que já existem muitos microRNAs apontados na relação com a Síndrome, mas que não têm ainda maiores detalhes sobre funcionamento e impacto nas células, é compreensível que os estudos tenham optado por entender com mais profundidade o que já se conhece parcialmente.

Todos os seis estudos que puderam ser tabelados tiveram os principais critérios bioquímicos listados e suas unidades de medida padronizadas de acordo com aquelas que foram mais frequentes entre eles. A maioria deles usou como base os critérios de Roterdã de 2003 para diagnosticar as pacientes. Curiosamente, de 2003 para cá, algumas outras diretrizes e estudos compilando as atualizações sobre o que se sabe da Síndrome foram divulgados,

deixando em aberto o motivo da escolha de Roterdã como a opção mais assertiva no diagnóstico. Mesmo com esse questionamento, alguns estudos, como De Nardo Maffazioli et al., 2022, por exemplo, tiveram o cuidado de coletar dados como hormônio antimülleriano das pacientes, parâmetro abordado apenas recentemente e de maneira bastante discreta nas diretrizes do diagnóstico e tratamento da Síndrome mas que ainda não é indicado na identificação da Síndrome (Teede et al., 2018). Como o hormônio antimülleriano em específico não é recomendado como critério diagnóstico, sua coleta se torna valiosa por prover dados que podem vir a ser usados futuramente com o avanço tecnológico, já que é desafiador estipular critérios diagnósticos fixos por muito tempo devido às constantes atualizações (Combs et al., 2021).

A nacionalidade dos artigos analisados foi variada, abarcando Arábia Saudita, Brasil China, Dinamarca e Espanha, o que pode dificultar a comparação de dados que não sejam estritamente objetivos (como hirsutismo). Obedecendo ao filtro usado nessa dissertação, todos eles trabalharam com sangue, plasma ou soro, sendo esse último mais comum. No grupo controle, o número mínimo de participantes foram 9 mulheres e, o máximo foram 115. Já para o grupo de pacientes, o número mínimo foram 36 e o máximo, 111. Quanto à idade, o grupo controle apresentou uma variação maior, indo de $26,8 \pm 5,1$ em De Nardo Maffazioli et al., 2022 a $36,0 (5,7)$ em Udesen et al., 2023, cujo estudo durou seis anos. No grupo controle, a idade mínima foram 25 ± 6 em Insenser et al., 2023 e, a máxima, $34,3 (4,3)$ também para o estudo de seis anos de Udesen et al., 2023. Esses dados reforçam a adequação dos estudos à fase em que a Síndrome está devidamente estabelecida. Ou seja, as pacientes não estão mais suscetíveis às oscilações comuns à adolescência, nem alcançaram ainda as imposições da menopausa.

Apesar da obesidade ser uma característica que costuma se apresentar junto com a Síndrome, apenas o trabalho de Udesen et al., 2023 fez a comparação entre mulheres obesas e não obesas dentro dos dois grupos de estudo (controle e pacientes). Importante ressaltar aqui que a obesidade não é um fator incluso nos critérios usados para se diagnosticar a Síndrome. Ela entra como uma comorbidade comum e que deve ser tratada também. Ainda assim, o levantamento dessas informações é bem-vindo por poder fornecer informações mais à frente, caso haja descobertas relacionadas. Para os demais estudos, o grupo controle apresentou Índice de Massa Corporal (IMC) menor do que o grupo controle.

Índices incomuns de gonadotrofinas em pacientes da Síndrome do Ovário Policístico são um conhecimento de algumas décadas já. O hormônio luteinizante (LH) é secretado para além do esperado e o hormônio folículo estimulante (FSH) apresenta níveis normais ou reduzidos (Azziz et al., 2009). Os dados coletados nos artigos corroboram essa realidade: pacientes da Síndrome apresentaram maiores concentrações de LH do que mulheres do grupo controle. Já o FSH apresentou valores similares ou ligeiramente abaixo. Porém, houve exceção: pacientes do estudo conduzido por Zhang et al., 2022 apresentaram $7,13 \pm 1,67$ (IU/L), o que está acima da média até mesmo do grupo controle dos demais estudos. A única explicação plausível para essa diferença seria a metodologia usada nos exames, mas essa suspeita não é muito sustentável porque os valores encontrados para o FSH no grupo controle desse mesmo estudo estão de acordo com os demais.

Caminhando para critérios bioquímicos relacionados à androgenia, todos os estudos coletaram dados de testosterona total. O motivo é que entre 60 e 80% das pacientes da Síndrome apresentam níveis andrógenos elevados (Azziz et al., 2006). Essa prática está alinhada às diretrizes mais recentes para diagnóstico e tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, que vem se firmando como uma doença multifatorial de caráter metabólico apesar de todas as revisões e atualizações (Fauser et al., 2012).

Por fim, considerando os parâmetros relacionados à resistência à insulina e tolerância à glicose, aquele que trouxe maiores diferenças entre os grupos estudados foi HOMA-IR, cujos níveis em geral são maiores nas pacientes. Sobre os dados de colesterol, a diferença entre pacientes e mulheres saudáveis, independente do IMC foi baixa. Essa constatação também se aplica aos dados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e às lipoproteínas de alta densidade (HDL-C). Para os triglicérides, no entanto, o grupo controle traz valores maiores do que o grupo controle nos estudos conduzidos por De Nardo Maffazioli et al., 2022 e Wang et al., 2022, o que também é coerente com os pontos de atenção listados nas definições e diagnóstico da Síndrome dos últimos anos.

Há ainda, considerações a respeito da expressão dos microRNAs investigados e as vias impactadas pela atuação de cada um deles. Independente do estudo, os microRNAs hipotranscritos foram miR-103a-3p (miR-103-3p), miR-376a-3p, miR-19b-3p, miR-222-3p, miR-142-3p. Por outro lado, os microRNAs supertranscritos foram miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-26a-5p, miRNA-339-5p, miR-222-3p, miR-146a (com alelo C mais frequente) e miR598-3p.

É muito importante ressaltar aqui alguns pontos: o primeiro é que no estudo conduzido por Udesen et al., 2023, que teve duração de seis anos, a expressão dos microRNAs miR-139-5p, miR-376a-3p e miR-28-3p sofreu alterações e, por isso, não constam na menção imediatamente acima. O objetivo desse estudo era justamente acompanhar os níveis de expressão dos microRNAs, já que é frequente que, ao longo do tempo, as pacientes tenham reduções nos níveis de andrógenos e passem a apresentar quadros menos acentuados da Síndrome. Assim, com exceção do miR-103-3p, todos os outros três (miR-139-5p, miR-376a-3p e miR-28-3p) atingiram os mesmos níveis de expressão do grupo controle com o passar do tempo. Desconsiderando a idade, os quatro microRNAs citados poderiam ser utilizados como biomarcadores para a Síndrome, até mesmo para elucidar em qual momento a portadora se encontra. Porém, pensando em um diagnóstico mais simples e com menos variações, o melhor candidato aqui é o miR-103-3p por apresentar taxa de expressão reduzida em pacientes da Síndrome independentemente da idade delas.

Cabe, inclusive, uma observação sobre o miR-103-3p. Ele é exatamente igual ao miR-103a-3p, ou seja, de acordo com o MiRBase (*MiRBase Entry: Hsa-MiR-103a-3p*, n.d.) eles apresentam a mesma sequência de bases: AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA.

O segundo ponto a ser ressaltado é a inflexão na expressão do miR-222-3p. Ela se mostrou reduzida nas portadoras da Síndrome quando comparadas com o grupo controle no trabalho de De Nardo Maffazioli et al., 2022. Nesse estudo, 60 pessoas com a Síndrome do Ovários Policístico e outras 16 saudáveis tiveram a expressão dos microRNAs presentes no sangue analisada. Dos 95 microRNAs elegíveis na análise, apenas 33 apresentaram diferença na expressão entre pacientes e o grupo controle. Afunilando, entre esses 33, 29 estavam com a expressão reduzida entre as portadoras da Síndrome e os outros 4 apresentaram expressão aumentada. Após a verificação estatística, sobraram apenas os miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-26a-5p cuja expressão estava alta e os miR-103a-3p, miR-376a-3p, miR-19b-3p e miR-222-3p cuja expressão era baixa. Entre os 7 microRNAs finalistas, apenas miR-103a-3p, miR-21-5p e miR-376a-3p apresentaram correlação com os níveis de testosterona das pessoas portadoras da Síndrome, sendo que outras características relevantes não tiveram correspondência nos dados obtidos. A conclusão nesse cenário é que seis microRNAs poderiam ser usados como biomarcadores da Síndrome do Ovário Policístico: miR-21-5p, miR-23a-3p, miR-26a-5p os miR-103a-3p, miR-376a-3p, miR-19b-3p de acordo com os resultados desse estudo. O miR-222-3p, por outro lado, apresentou taxas aumentadas de expressão nas pacientes acometidas pela

Síndrome na pesquisa de Wang et al., 2022. É importante enfatizar aqui que essa pesquisa estudo teve o miR-222-3p como único objeto de investigação. Foi averiguado o potencial diagnóstico do microRNA e sua capacidade na predição de diabetes e doenças cardiovasculares. Um total de 205 pessoas participaram da pesquisa, sendo 111 delas do grupo da Síndrome do Ovário Policístico e as outras 94 eram saudáveis. O número amostral é maior do que o adotado pelo estudo brasileiro. Entre as conclusões de Wang et al., 2022 está a alta expressão do miR-222-3p em pacientes da Síndrome a viabilidade desse microRNA como ferramenta útil na predição de complicações por diabetes e doenças cardiovasculares de maneira independente.

O miR-339-5p, que foi exaustivamente analisado por (Zhang et al., 2022) e é um excelente candidato a biomarcador da Síndrome do Ovário Policístico. Isso porque o miR339-5p tem altas taxas de expressão relacionadas tanto com circunferência abdominal maior [de acordo com (Wander et al., 2022)] como está intimamente relacionado com a disfunção de células endoteliais e doenças cardiovasculares, conforme constatado pela própria equipe de pesquisadores. Apesar da relação entre o microRNA e maiores circunferências abdominais ter sido verificada, existe ainda uma incompatibilidade na apresentação desses dados entre os artigos analisados. Nem todos fizeram a medição e, dentre os que fizeram, alguns trouxeram o valor bruto da circunferência, outros trouxeram a relação entre cintura/quadril (WHR), dificultando a comparação entre os dados.

Os miR-142-3p e miR-598-3p investigados por (Insenser et al., 2023) na Espanha com mulheres na pré-menopausa buscou validar os microRNAs circulantes miR-142-3p e miR-598-3p como marcadores diagnósticos da Síndrome do Ovário Policístico. Das 140 pessoas que participaram do estudo, 69 eram saudáveis e 71 eram pacientes da Síndrome do Ovário Policístico. Dentre as portadoras da Síndrome, 9 apresentavam o fenótipo A, em que há hiperandrogenismo, oligo ovulação e morfologia ovariana policística (PCOM) diagnosticada por imagem (ultrassonografia). As outras 62 apresentavam o fenótipo B, caracterizado por hiperandrogenismo e oligo ovulação. Esses fenótipos obedecem ao National Institutes of Health Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome, 2012. Interessante notar que os parâmetros usados para diagnosticar a Síndrome nesse estudo não foram os mesmos usados nos demais explanados nessa dissertação. As pacientes apresentaram hiperandrogenismo clínico e bioquímico e aumento da relação cintura/quadril (WHR), das concentrações de insulina em jejum e valores de HOMA-IR. O Índice de

Sensibilidade à Insulina menor foi constatado também. Tanto o miR-142-3p quanto o miR598-3p apresentaram capacidade de diagnosticar a Síndrome do Ovário Policístico individualmente com acurácia em pacientes que tenham perfil hiper androgênico. Quando aliados a variáveis clínicas e bioquímicas como LH/FSH e relação de cintura/quadril, o poder diagnóstico se torna potencializado. Um ponto importante é que a maior parte dos critérios usados nesse trabalho para diagnosticar a Síndrome são isentos de subjetividade, o que não só sustenta como endossa o uso deles. O único que foge à regra é a taxa de LH/FSH devido às mudanças do ciclo menstrual. A principal limitação desse estudo é o fenótipo das pacientes estudadas, que apresentavam hiperandrogenia e disfunção ovulatória. Não se sabe se os resultados obtidos podem ser aplicados em fenótipos que não apresentem excesso de andrógenos apesar das publicações mais recentes sobre diagnóstico da Síndrome apontarem cada vez mais para a hiper androgenia como característica extremamente relevante (se não indispensável) no diagnóstico da Síndrome de Ovário Policístico.

O último microRNA da lista foi analisado por (Mir et al., 2022) cujo estudo se baseia na associação do miR-146a à inflamação e à resistência à insulina (Cirillo et al., 2019). Foi evidenciada a associação entre chances maiores de se ter a Síndrome e os genótipos CG, GG e o alelo G da variação do gene do microRNA -146a. Também foi examinada a variação alélica para o receptor estrogênio- α e sua relação com a Síndrome.

Assim como na grande maioria dos outros estudos mencionados nessa dissertação, os critérios de Roterdã de 2003 foram usados no desenho experimental. A genotipagem do receptor de estrogênio- α (ESR1 Pvull-rs2234693 T>C) e do miRNA-146a (rs2910164 C>G) foi feita otimizando o sistema de mutação refratária à amplificação. Na amplificação do ESR1 Pvull-rs2234693 T>C, além do tipo selvagem (alelo T) foi detectada a mutação do alelo C. Na amplificação do rs2910164 C>G, além do tipo selvagem (alelo C), foi detectada a mutação do alelo G. Na parte de análise estatística foi notado que as frequências tanto do estrogênio- α quanto do micro miRNA-146a estavam em conformidade com HWE (*Hardy-Weinbergem equilibrium*) em todas as participantes. A associação entre os genótipos e o risco de acometimento pela Síndrome do Ovário Policístico foi estimada por meio de regressão logística incondicional.

Entre pacientes da Síndrome do Ovário Policístico, para o receptor de estrogênio- α (ESR1Pvull-rs2234693 T>C), a frequência do alelo T (fT) foi significativamente maior (0,64 e, pacientes e 0,44 no grupo controle) e a frequência do alelo C foi menor quando comparados

ao grupo controle (0,36 em pacientes e 0,56 no grupo controle). Esse polimorfismo não apresentou conexão com o risco de acometimento pela Síndrome do Ovário Policístico.

O polimorfismo do gene do microRNA -146a (rs2910164 C>G), por sua vez, apresentou relação com o acometimento das pacientes pela Síndrome do Ovário Policístico. Mulheres portadoras da Síndrome apresentaram os genótipos CC, CG e GG com as respectivas frequências: 30%, 43% e 27%. O grupo controle apresentou as seguintes frequências genotípicas para CC, CG e GG: 16,82%, 37,38% e 45,79%. Em suma, em pacientes, o polimorfismo do gene do microRNA apresentou frequência do alelo C significativamente mais alta e a frequência do alelo G se mostrou menor; Não obstante, o miR-146a se coloca como um bom candidato a marcador biológico da Síndrome quando se trata do polimorfismo do alelo C.

Ainda é possível acrescentar a todos esses detalhes abordados a maneira como os microRNAs estão agrupados quando se trata das vias metabólicas sobre as quais eles atuam. O ciclo celular é o que sofre as ações dos microRNAs, tendo em sua lista: miR-146a, miR-212-3p, miR-28-3p, miR-4643, miR-490-5p, miR-647; Em segundo lugar estão a relação com diabetes (miR-21-5p, miR-222-3p, miR-23a, miR-26a-5p) e vias metabólicas de forma genérica (miR-212-3p, miR-4643, miR-490-5p, miR-647). Em seguida, miR-103-3p, miR-21-5p, miR-376a-3p relacionam-se com os níveis androgênicos. Há, ainda, duplas como miR-21-5p e miR-222-3p que apresentam vínculo com doenças cardiovasculares e miR-19b-3p e miR-222-3p que se relacionam com idade e índice de massa corporal.

Uma outra forma de olhar esses dados é verificando em quantas áreas distintas cada microRNA está inserido. O miR-222-3p, por exemplo, é o mais abrangente de todos aqui estudados, já que está relacionado com a idade, índice de massa corporal, diabetes e doenças cardiovasculares. Após ele vem o miR-21-5p, que transita pelos níveis androgênicos, diabetes e doenças cardiovasculares. Por fim, um total de quatro microRNAs atendem simultaneamente tanto o ciclo celular quando vias metabólicas: miR-212-3p, miR-4643, miR-490-5p e miR-647.

Ponderando todas essas informações sobre as vias afetadas e mais as anteriores, os melhores candidatos a biomarcadores e diagnóstico são o miR-222-3p, por ter sido estudado exaustivamente e por contemplar mais de uma característica formalmente mencionada nas diretrizes e guias de diagnóstico e tratamento da Síndrome do Ovário Policístico e o miR-21-5p, por englobar vias relacionadas a níveis androgênicos, diabetes e

doenças cardiovasculares. A combinação desses dois microRNAs com o miR-103-3p pode ser bastante interessante porque esse microRNA não sofreu alterações no seu nível de expressão ao longo de 6 anos, o que o torna consistente e permite a análise de pacientes com idades diferentes. Os demais microRNAs têm também bastante potencial como biomarcadores mesmo que não sejam tão proeminentes e aderentes às características da Síndrome.

Espera-se que, com o detalhamento das convenções e diretrizes sobre o diagnóstico e tratamento da Síndrome do Ovário Policístico aqui escrito, seja possível disseminar ao menos a dinâmica dos debates sobre o tema e a complexidade dessa condição. Junto dessa expectativa, fica a ideia de organizar informações sobre o tema para eventuais novos estudos sobre a Síndrome, microRNAs circulantes e seu possível papel como biomarcadores.

Como os artigos lidos na elaboração dessa dissertação têm origens geográficas e étnicas diversificadas, não foi notado qualquer tipo de discriminação ou implicação ética e social negativa no trabalho. Também não há conflito de interesse.

Conclusão

A Síndrome do Ovário Policístico se apresenta como grande desafio para especialistas, médicos e pacientes quando se trata de diagnóstico. Prova disso são as sucessivas atualizações nos critérios adotados ao longo das três últimas décadas. É possível que essas atualizações, por mais assertivas que estejam se tornando, representem uma dificuldade para os pesquisadores, que, ao menos aqui, preferiram adotar o que foi estabelecido há mais de 20 anos, no Conselho de Roterdã (2003).

A ampliação de características complementares, vem sendo acompanhada pelas descobertas na área genética. Há genes de diferentes loci relacionados à Síndrome e, cada vez mais, microRNAs. O papel desses inúmeros microRNAs ainda requer estudos e aprofundamento, mas já é possível vislumbrar seu papel enquanto biomarcadores.

Entre os quinze microRNAs mencionados nessa dissertação, os melhores candidatos a biomarcadores e diagnóstico são o miR-222-3p e miR-21-5p, por apresentarem taxas de expressão diferentes em pacientes da Síndrome do Ovário Policístico e por agirem em vias relacionadas às características da Síndrome. A combinação deles com o miR-103-3p pode ser bastante interessante quando se trata de biomarcadores, porque o miR-103-3p não sofreu alterações no seu nível de expressão ao longo de 6 anos, o que o torna consistente e permite a análise de pacientes com idades diferentes.

Referências Bibliográficas Gerais

- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4237–4245. <https://doi.org/10.1210/JC.2006-0178>
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*, 91(2), 456–488. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2008.06.035>
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, 116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- Carmina, E., Orio, F., Palomba, S., Longo, R. A., Lombardi, G., & Lobo, R. A. (2005). Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertility and Sterility*, 84(2), 413–419. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2004.12.061>
- Cirillo, F., Catellani, C., Lazzeroni, P., Sartori, C., Nicoli, A., Amarri, S., La Sala, G. B., & Street, M. E. (2019). MiRNAs Regulating Insulin Sensitivity Are Dysregulated in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Ovaries and Are Associated With Markers of Inflammation and Insulin Sensitivity. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00879>
- Combs, J. C., Hill, M. J., & Decherney, A. H. (2021). Polycystic Ovarian Syndrome Genetics and Epigenetics. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 64(1), 20–25. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000581>
- Conheça as novas funcionalidades do site DeCS/MeSH – DeCS. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from <https://decs.bvsalud.org/conheca-as-novas-funcionalidades-do-site-decs-mesh/>
- De Nardo Maffazioli, G., Baracat, E. C., Soares, J. M., Carvalho, K. C., & Maciel, G. A. R. (2022). Evaluation of circulating microRNA profiles in Brazilian women with polycystic ovary syndrome: A preliminary study. *PLoS ONE*, 17(10 October). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275031>

- Deligeoroglou, E., & Creatsas, G. (2012). Menstrual disorders. *Endocrine Development*, 22, 160–170. <https://doi.org/10.1159/000331697>
- Deswal, R., & Dang, A. S. (2020). Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(3), 661-669.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.001>
- Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yildiz, B. O., Laven, J. S. E., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C. N., Norman, R. J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R. A., Dumesic, D., & Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1). <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.09.024>
- Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, Dewailly, Franks, Balen, Bouchard, Dahlgren, Devoto, Diamanti, Dunaif, Filicori, Homburg, Ibanez, Laven, Magoffin, ... Lobo. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 19(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH098>
- Foster, C., & Al-Zubeidi, H. (2018). Menstrual Irregularities. *Pediatric Annals*, 47(1), e23–e28. <https://doi.org/10.3928/19382359-20171219-01>
- Gao, C., Guo, L., Jiang, Z., & Cao, L. (2022). Evaluation of Serum MiR-184 and MiR-326 Expression in PCOS Subjects: Correlation with PCOS Related Parameters. *Clinical Laboratory*, 68(7). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210823>
- Huang, A., Brennan, K., & Azziz, R. (2010). Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertility and Sterility*, 93(6), 1938–1941. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2008.12.138>
- Insenser, M., Quintero, A., De Lope, S., Álvarez-Blasco, F., Martínez-García, M., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2023). Validation of circulating microRNAs miR-142-3p and miR-598-3p in women with polycystic ovary syndrome as potential diagnostic markers. *Human Reproduction*, 38(5), 951–960. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead043>
- Kovacs Gabor T., & Norman Robert. (2007). *Polycystic Ovary Syndrome* (2nd ed.).
- Li, Y., Fang, Y., Liu, Y., & Yang, X. (2015). MicroRNAs in ovarian function and disorders. *Journal of Ovarian Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0162-2>

- Livadas, S., & Diamanti-Kandarakis, E. (2013). Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Frontiers of Hormone Research*, 40, 1–21. <https://doi.org/10.1159/000341673>
- Mamédio, C., Santos, C., Andrucioli De Mattos Pimenta, C., Roberto, M., & Nobre, C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 15(3). www.eerp.usp.br/rlaeArtigodeAtualização
- Medical Subject Headings - Home Page*. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
- MEDLINE Overview*. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html
- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal Reproduction Science*, 124(3–4), 229–236. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2010.08.030>
- Mir, R., Tayeb, F. J., Barnawi, J., Jalal, M. M., Saeedi, N. H., Hamadi, A., Altayar, M. A., Alshammari, S. E., Mtiraoui, N., Ali, M. E., Abu Duhier, F. M., & Ullah, M. F. (2022). Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- α (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph19053114>
- miRBase entry: hsa-miR-103a-3p*. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from https://mirbase.org/mature/MIMAT0000101?mature_acc=MIMAT0000101
- Mu, L., Sun, X., Tu, M., & Zhang, D. (2021). Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00687-9>
- National Institutes of Health Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome*. (2012).
- O que é a BVS | Biblioteca Virtual em Saúde MS*. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from <https://bvsmms.saude.gov.br/o-que-e-a-bvs-ms/>
- Portal Regional da BVS | Informação para Ação em Saúde*. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from <https://bvshalud.org/>

- Pozniak, T., Shcharbin, D., & Bryszewska, M. (2022). Circulating microRNAs in Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/IJMS23073996>
- PubMed. (n.d.). Retrieved March 25, 2024, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Rottiers, V., & Näär, A. M. (2012). MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 13(4), 239–251. <https://doi.org/10.1038/NRM3313>
- Sørensen, A. E., Wissing, M. L., Salö, S., Englund, A. L. M., & Dalgaard, L. T. (2014). MicroRNAs Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Genes*, 5(3), 684–708. <https://doi.org/10.3390/GENES5030684>
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., Andersen, M., Azziz, R., Balen, A., Baye, E., Boyle, J., Brennan, L., Broekmans, F., Dabadghao, P., Devoto, L., Dewailly, D., Downes, L., ... Yildiz, B. O. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 110(3), 364–379. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2018.05.004>
- Udesen, P. B., Sørensen, A. E., Svendsen, R., Frisk, N. L. S., Hess, A. L., Aziz, M., Wissing, M. L. M., Englund, A. L. M., & Dalgaard, L. T. (2023). Circulating miRNAs in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Cells*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/cells12070983>
- Virant-Klun, I., Ståhlberg, A., Kubista, M., & Skutella, T. (2016). MicroRNAs: From Female Fertility, Germ Cells, and Stem Cells to Cancer in Humans. *Stem Cells International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3984937>
- Wander, P. L., Enquobahrie, D. A., Bammler, T. K., MacDonald, J. W., Srinouanprachanh, S., Kaleru, T., Khakpour, D., & Trikudanathan, S. (2022). Associations of plasma miRNAs with waist circumference and insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome – Pilot study. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 554. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111723>
- Wang, Q., Fang, C., Zhao, Y., & Liu, Z. (2022). Correlation study on serum miR-222-3p and glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *BMC Women's Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01912-w>

- Wuttke, W., Pitzel, L., Seidlová-Wuttke, D., & Hinney, B. (2001). LH pulses and the corpus luteum: the luteal phase deficiency LPD). *Vitamins and Hormones*, 63, 131–158. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(01\)63005-X](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(01)63005-X)
- Zhang, J., Xu, W., Li, S., Zhang, J., Shang, Y., & Gui, J. (2022). The role of miRNA-339-5p in the function of vascular endothelial progenitor cells in patients with PCOS. *Reproductive BioMedicine Online*, 44(3), 423–433. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.09.017>

Apêndice

Tabela complementar 1

Tabela complementar 1: resultado da busca realizada no Pubmed.

Título	Primeiro autor	Ano	DOI	Revisão ?	Atende critérios?
Potential regulatory functions of microRNAs in the ovary	Toloubey dokhti T	2008	10.1055/s-0028-1096127	Sim	Não
microRNA biomarkers in cystic diseases	Woo YM	2013	10.5483/bmbrep.2013.46.7.151	Sim	Não
miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance	Chen YH	2013	10.2337/db12-0963	Não	Não
Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo	Sang Q	2013	10.1210/jc.2013-1715	Não	Não
Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression	Murri M	2013	10.1210/jc.2013-2218	Não	Não
The expression of the miR-25/93/106b family of micro-RNAs in the adipose tissue of women with polycystic ovary syndrome	Wu HL	2014	10.1210/jc.2013-4435	Não	Não
Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome	Roth LW	2014	10.1007/s10815-013-0161-4	Não	Não
Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers	Long W	2014	10.1159/000358698	Não	Não
Transactivation of microRNA-320 by microRNA-383 regulates granulosa cell functions by targeting E2F1 and SF-1 proteins	Yin M	2014	10.1074/jbc.M113.546044	Não	Não
Preface	Makowski GS	2015	10.1016/S0065-2423(15)00078-5	Não	Não
MicroRNAs in ovarian function and disorders	Li Y	2015	10.1186/s13048-015-0162-2	Sim	Não
Identification of differentially expressed microRNAs in the ovary of polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism and insulin resistance	Lin L	2015	10.4103/0366-6999.149189	Não	Não
Altered microRNAs expression profiling in cumulus cells from patients with polycystic ovary syndrome	Liu S	2015	10.1186/s12967-015-0605-y	Não	Não
microRNA in Human Reproduction	Eisenberg I	2015	10.1007/978-3-319-22671-2_18	Não	Não
Circulating miRNA-21 as a Biomarker Predicts Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in Patients	Jiang L	2015	10.7754/clin.lab.2015.150122	Não	Não
Increased expression of circulating miRNA-93 in women with polycystic ovary	Sathyapalan T	2015	10.1038/srep16890	Não	Não

syndrome may represent a novel, non-invasive biomarker for diagnosis					
Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA	Ilie IR	2015	10.1016/bs.acc.2015.06.001	Sim	Não
Circulating microRNAs in patients with polycystic ovary syndrome	Ding CF	2015	10.3109/14647273.2014.956811	Não	Não
miRNA-592 is downregulated and may target LHCGR in polycystic ovary syndrome patients	Song J	2015	10.1016/j.repbio.2015.10.005	Não	Não
miR-483-5p and miR-486-5p are down-regulated in cumulus cells of metaphase II oocytes from women with polycystic ovary syndrome	Shi L	2015	10.1016/j.rbmo.2015.06.023	Não	Não
[Circulating nucleic acids and infertility]	Scalici E	2015	10.1016/j.gyobfe.2015.07.016	Não	Não
MicroRNA-223 Expression is Upregulated in Insulin Resistant Human Adipose Tissue	Chuang TY	2015	10.1155/2015/943659	Não	Não
MicroRNA-93 promotes ovarian granulosa cells proliferation through targeting CDKN1A in polycystic ovarian syndrome	Jiang L	2015	10.1210/jc.2014-3827	Não	Não
Role of serum miRNAs in the prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients	Zhao C	2015	10.1159/000373934	Não	Não
Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: Identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS	Xu B	2015	10.1016/j.mce.2015.01.030	Não	Não
Circulating microRNAs in follicular fluid, powerful tools to explore in vitro fertilization process	Scalici E	2016	10.1038/srep24976	Não	Não
MicroRNAs related to androgen metabolism and polycystic ovary syndrome	Sørensen AE	2016	10.1016/j.cbi.2016.06.008	Sim	Não
MicroRNA Species in Follicular Fluid Associating With Polycystic Ovary Syndrome and Related Intermediary Phenotypes	Sørensen AE	2016	10.1210/jc.2015-3588	Não	Não
Transcription factor-microRNA synergistic regulatory network revealing the mechanism of polycystic ovary syndrome	Liu HY	2016	10.3892/mmr.2016.5019	Não	Não
Identification of several circulating microRNAs from a genome-wide circulating microRNA expression profile as potential biomarkers for impaired glucose metabolism in polycystic ovarian syndrome	Jiang L	2016	10.1007/s12020-016-0878-9	Não	Não
Identification of altered microRNAs and mRNAs in the cumulus cells of PCOS patients: miRNA-509-3p promotes oestradiol secretion by targeting MAP3K8	Huang X	2016	10.1530/REP-16-0071	Não	Não
[Epigenetics of polycystic ovary syndrome]	Concha C F	2017	10.4067/s0034-98872017000700907	Sim	Não
Association of miR-146a rs2910164 and miR-222 rs2858060 polymorphisms with the risk of polycystic ovary syndrome in Iranian women: A case-control study	Hosseini AH	2017	10.1016/j.tjog.2017.08.014	Não	Não

Circulatory microRNA 23a and microRNA 23b and polycystic ovary syndrome (PCOS): the effects of body mass index and sex hormones in an Eastern Han Chinese population	Xiong W	2017	10.1186/s13048-016-0298-8	Não	Não
Differential Expression of miR-93 and miR-21 in Granulosa Cells and Follicular Fluid of Polycystic Ovary Syndrome Associating with Different Phenotypes	Naji M	2017	10.1038/s41598-017-13250-1	Não	Não
MicroRNA-145 Negatively Regulates Cell Proliferation Through Targeting IRS1 in Isolated Ovarian Granulosa Cells From Patients With Polycystic Ovary Syndrome	Cai G	2017	10.1177/1933719116673197	Não	Não
Elevated circulating micro-ribonucleic acid (miRNA)-200b and miRNA-429 levels in anovulatory women	Eisenberg I	2017	10.1016/j.fertnstert.2016.10.003	Não	Não
Deregulation of RUNX2 by miR-320a deficiency impairs steroidogenesis in cumulus granulosa cells from polycystic ovary syndrome (PCOS) patients	Zhang CL	2017	10.1016/j.bbrc.2016.12.059	Não	Não
MicroRNA-320a inhibition decreases insulin-induced KGN cell proliferation and apoptosis by targeting PCGF1	Yang L	2017	10.3892/mmr.2017.7270	Não	Não
Altered expression of miRNAs in the uterus from a letrozole-induced rat PCOS model	Li C	2017	10.1016/j.gene.2016.10.033	Não	Não
Functional Characterization of MicroRNA-27a-3p Expression in Human Polycystic Ovary Syndrome	Wang M	2018	10.1210/en.2017-00219	Não	Não
MiRNA-335-5p negatively regulates granulosa cell proliferation via SGK3 in PCOS	Yao L	2018	10.1530/REP-18-0229	Não	Não
Construction and analysis of a lncRNA (PWRN2)-mediated ceRNA network reveal its potential roles in oocyte nuclear maturation of patients with PCOS	Huang X	2018	10.1186/s12958-018-0392-4	Não	Não
Identification of microRNAs and genes associated with hyperandrogenism in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome	Xue Y	2018	10.1002/jcb.26531	Não	Não
Non-targeted profiling of circulating microRNAs in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): effects of obesity and sex hormones	Murri M	2018	10.1016/j.metabol.2018.01.011	Não	Não
Abnormality of Klotho Signaling Is Involved in Polycystic Ovary Syndrome	Mao Z	2018	10.1177/1933719117715129	Não	Não
Inhibition of microRNA-19b promotes ovarian granulosa cell proliferation by targeting IGF-1 in polycystic ovary syndrome	Zhong Z	2018	10.3892/mmr.2018.8463	Não	Não
Increased risk of polycystic ovary syndrome (PCOS) associated with CC genotype of miR-146a gene variation	Ebrahimi SO	2018	10.1080/09513590.2018.1460341	Não	Não
MicroRNA-16 Promotes Ovarian Granulosa Cell Proliferation and Suppresses Apoptosis Through Targeting PDCD4 in Polycystic Ovarian Syndrome	Fu X	2018	10.1159/000491894	Não	Não

Expression of miR-15a, miR-145, and miR-182 in granulosa-lutein cells, follicular fluid, and serum of women with polycystic ovary syndrome (PCOS)	Naji M	2018	10.1007/s00404-017-4570-y	Não	Não
Serum miRNAs in women affected by hyperandrogenic polycystic ovary syndrome: the potential role of miR-155 as a biomarker for monitoring the estroprogestinic treatment	Arancio W	2018	10.1080/09513590.2018.1428299	Não	Não
MicroRNA-33b-5p is overexpressed and inhibits GLUT4 by targeting HMGA2 in polycystic ovarian syndrome: An in vivo and in vitro study	Yang Y	2018	10.3892/or.2018.6375	Não	Não
Expression of granulosa cell microRNAs, AVEN and ATRX are associated with human blastocyst development	O'Doherty AM	2018	10.1002/mrd.22990	Não	Não
Association of miRNA - 320 expression level and its target gene endothelin-1 with the susceptibility and clinical features of polycystic ovary syndrome	Rashad NM	2019	10.1186/s13048-019-0513-5	Não	Não
MicroRNA-9 affects isolated ovarian granulosa cells proliferation and apoptosis via targeting vitamin D receptor	Kong F	2019	10.1016/j.mce.2019.02.012	Não	Não
Identification and potential value of candidate microRNAs in granulosa cells of polycystic ovary syndrome	Wang Y	2019	10.3233/THC-181510	Não	Não
Dysregulated miR-142, -33b and -423 in granulosa cells target TGFBR1 and SMAD7: a possible role in polycystic ovary syndrome	Li Y	2019	10.1093/molehr/gaz014	Não	Não
Genetic and epigenetic characteristics in ovarian tissues from polycystic ovary syndrome patients with irregular menstruation resemble those of ovarian cancer	Jiao J	2019	10.1186/s12902-019-0356-5	Não	Não
Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome (PCOS)	Zhao Y	2019	10.1080/21691401.2019.1669619	Não	Não
Expression of microRNA in follicular fluid in women with and without PCOS	Butler AE	2019	10.1038/s41598-019-52856-5	Não	Não
miRNA Profiling Reveals miRNA-130b-3p Mediates DENND1A Variant 2 Expression and Androgen Biosynthesis	McAllister JM	2019	10.1210/en.2019-00013	Não	Não
MicroRNA-200b and microRNA-200c are up-regulated in PCOS granulosa cell and inhibit KGN cell proliferation via targeting PTEN	He T	2019	10.1186/s12958-019-0505-8	Não	Não
Proliferation of Ovarian Granulosa Cells in Polycystic Ovarian Syndrome Is Regulated by MicroRNA-24 by Targeting Wntless-Type Family Member 2B (WNT2B)	Yuanyuan Z	2019	10.12659/MSM.915320	Não	Não
MicroRNA-486-5p inhibits ovarian granulosa cell proliferation and participates in the development of PCOS via targeting MST4	Han XM	2019	10.26355/eurrev_201909_18823	Não	Não

The role of MiRNA in polycystic ovary syndrome (PCOS)	Chen B	2019	10.1016/j.gene.2019.04.082	Sim	Não
Bioinformatics identification of microRNAs involved in polycystic ovary syndrome based on microarray data	Hou Y	2019	10.3892/mmr.2019.10253	Não	Não
Role of microRNA in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome	Chen Z	2019	10.1089/dna.2019.4622	Não	Não
Significant Role of Dicer and miR-223 in Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome Patients	Qin L	2019	10.1155/2019/9193236	Não	Não
MiR-222 promotes the progression of polycystic ovary syndrome by targeting p27 Kip1	Huang X	2019	10.1016/j.prp.2019.01.038	Não	Não
MiR-29a regulates the proliferation, aromatase expression, and estradiol biosynthesis of human granulosa cells in polycystic ovary syndrome	Li Y	2019	10.1016/j.mce.2019.110540	Não	Não
Altered miR-186 and miR-135a contribute to granulosa cell dysfunction by targeting ESR2: A possible role in polycystic ovary syndrome	Song Y	2019	10.1016/j.mce.2019.110478	Não	Não
MiR-204 suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in ovarian granulosa cells via targeting TPT1 in polycystic ovary syndrome	Sun X	2019	10.1139/bcb-2019-0019	Não	Não
MiRNA-99a can regulate proliferation and apoptosis of human granulosa cells via targeting IGF-1R in polycystic ovary syndrome	Geng Y	2019	10.1007/s10815-018-1335-x	Não	Não
miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1	Wang T	2019	10.1016/j.gene.2018.10.006	Não	Não
Metformin Regulates Key MicroRNAs to Improve Endometrial Receptivity Through Increasing Implantation Marker Gene Expression in Patients with PCOS Undergoing IVF/ICSI	Zhai J	2019	10.1177/1933719118820466	Não	Não
Identification of microRNAs in granulosa cells from patients with different levels of ovarian reserve function and the potential regulatory function of miR-23a in granulosa cell apoptosis	Luo H	2019	10.1016/j.gene.2018.11.025	Não	Não
Anomalous expression of miR-103 in polycystic ovary syndrome influenced by hormonal, and metabolic variables	Mu J	2020	10.1016/j.yexmp.2020.104482	Não	Não
microRNA Expression in Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome Matched for Body Mass Index	Butler AE	2020	10.3389/fendo.2020.00206	Não	Não
Increased MicroRNA Levels in Women With Polycystic Ovarian Syndrome but Without Insulin Resistance: A Pilot Prospective Study	Butler AE	2020	10.3389/fendo.2020.571357	Não	Não
Epigenetic Marks in Polycystic Ovary Syndrome	Motta AB	2020	10.2174/0929867326666191003154548	Sim	Não

Association between miRNAs Expression and Signaling Pathways of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome	Mafi A	2020	10.1615/CritRevEu karyotGeneExpr.2 020028551	Sim	Não
PCOSKB(R2): a database of genes, diseases, pathways, and networks associated with polycystic ovary syndrome	Sharma M	2020	10.1038/s41598- 020-71418-8	Não	Não
Dissecting the role of micro-RNAs as a diagnostic marker for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis	Deswal R	2020	10.1016/j.fertnstert.2019.11.001	Sim	Não
Low Circulating Levels of miR-451a in Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Different Effects of Randomized Treatments	Díaz M	2020	10.1210/clinem/dg z204	Não	Não
Role of some MiRNA Affecting Polycystic Ovarian Syndrome and SIRT1 levels	Farooqui N	2020	10.5455/JPMA.591 97	Não	Não
miR-155 is high-expressed in polycystic ovarian syndrome and promotes cell proliferation and migration through targeting PDCD4 in KGN cells	Xia H	2020	10.1080/21691401 .2019.1699826	Não	Não
MiR-140 targets RAP2A to enable the proliferation of insulin-treated ovarian granulosa cells	Xiong Z	2020	10.1186/s13048- 020-0611-4	Não	Não
miR-130b regulates gap junctional intercellular communication through connexin 43 in granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome	Jiang L	2020	10.1093/molehr/g aaa044	Não	Não
MicroRNA-16, Programmed Cell Death Protein-4 (PDCD-4) and Polycystic Ovarian Syndrome	Zehra N	2020	10.29271/jcsp.20 20.08.880	Não	Não
Cellular, Extracellular and Extracellular Vesicular miRNA Profiles of Pre-Ovulatory Follicles Indicate Signaling Disturbances in Polycystic Ovaries	Rooda I	2020	10.3390/ijms2124 9550	Não	Não
PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion	Che X	2020	10.1530/JME-19- 0159	Não	Não
MiR-23a induced the activation of CDC42/PAK1 pathway and cell cycle arrest in human cov434 cells by targeting FGD4	Lin J	2020	10.1186/s13048- 020-00686-9	Não	Não
Several critical genes and microRNAs associated with the development of polycystic ovary syndrome	Wang W	2020	10.1016/j.ando.20 19.10.002	Não	Não
miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): A review	Abdalla M	2020	10.1016/j.lfs.2020. 118174	Sim	Não
circPUM1 promotes polycystic ovary syndrome progression by sponging to miR-760	Deng L	2020	10.1016/j.gene.20 20.144903	Não	Não
Identification of Crucial lncRNAs, miRNAs, mRNAs, and Potential Therapeutic Compounds for Polycystic Ovary Syndrome by Bioinformatics Analysis	Zeng Z	2020	10.1155/2020/181 7094	Não	Não
MicroRNA-135a Regulates VEGFC Expression and Promotes Luteinized Granulosa Cell Apoptosis in Polycystic Ovary Syndrome	Wei Y	2020	10.1007/s43032- 020-00155-0	Não	Não

Depletion of exosomal circDLR in follicle fluid derepresses miR-1294 function and inhibits estradiol production via CYP19A1 in polycystic ovary syndrome	Huang X	2020	10.18632/aging.103602	Não	Não
MiRNAs expression profiling of rat ovaries displaying PCOS with insulin resistance	Zhang C	2020	10.1007/s00404-020-05730-z	Não	Não
miR-132 is upregulated in polycystic ovarian syndrome and inhibits granulosa cells viability by targeting Foxa1	Cui X	2020	10.3892/mmr.2020.11590	Não	Não
Downregulation of lncRNA ZFAS1 and upregulation of microRNA-129 repress endocrine disturbance, increase proliferation and inhibit apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome by downregulating HMGB1	Zhu HL	2020	10.1016/j.ygeno.2020.04.011	Não	Não
Upregulation of microRNA-204 improves insulin resistance of polycystic ovarian syndrome via inhibition of HMGB1 and the inactivation of the TLR4/NF- κ B pathway	Jiang B	2020	10.1080/15384101.2020.1724601	Não	Não
MiR-3940-5p promotes granulosa cell proliferation through targeting KCNA5 in polycystic ovarian syndrome	Gao L	2020	10.1016/j.bbrc.2020.01.046	Não	Não
lncRNA H19 acts as a ceRNA to regulate the expression of CTGF by targeting miR-19b in polycystic ovary syndrome	Sun X	2020	10.1590/1414-431X20209266	Não	Não
Identification of microRNAs that Regulate the MAPK Pathway in Human Cumulus Cells from PCOS Women with Insulin Resistance	Hu MH	2020	10.1007/s43032-019-00086-5	Não	Não
MALAT1 is involved in the pathophysiological process of PCOS by modulating TGF β signaling in granulosa cells	Zhang D	2020	10.1016/j.mce.2019.110589	Não	Não
Loss of hsa_circ_0118530 inhibits human granulosa-like tumor cell line KGN cell injury by sponging miR-136	Jia C	2020	10.1016/j.gene.2020.144591	Não	Não
CircPSMC3 alleviates the symptoms of PCOS by sponging miR-296-3p and regulating PTEN expression	Liu J	2020	10.1111/jcmm.15747	Não	Não
MicroRNA-9119 regulates cell viability of granulosa cells in polycystic ovarian syndrome via mediating Dicer expression	Ding Y	2020	10.1007/s11010-019-03678-6	Não	Não
LncRNA HCP5 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis via miR-27a-3p/IGF-1 axis in human granulosa-like tumor cell line KGN	Chen Y	2020	10.1016/j.mce.2019.110697	Não	Não
CIRS-126 inhibits proliferation of ovarian granulosa cells through targeting the miR-21-PDCD4-ROS axis in a polycystic ovarian syndrome model	Lu J	2020	10.1007/s00441-020-03187-9	Não	Não
Molecular diagnosis of polycystic ovary syndrome in obese and non-obese women by targeted plasma miRNA profiling	Romero-Ruiz A	2021	10.1530/EJE-21-0552	Não	Não
Circular RNA circ_RANBP9 exacerbates polycystic ovary syndrome via microRNA-136-5p/XIAP axis	Lu X	2021	10.1080/21655979.2021.1964157	Não	Não

Differential expression profile of plasma exosomal microRNAs in women with polycystic ovary syndrome	Jiang X	2021	10.1016/j.fertnstert.2020.08.019	Não	Não
Identification of miR-16-5p and miR-155-5p microRNAs differentially expressed in circulating leukocytes of pregnant women with polycystic ovary syndrome and gestational diabetes	Hocaoglu M	2021	10.1080/09513590.2020.1843620	Não	Não
Identification of small extracellular vesicle-linked miRNA specifically derived from intrafollicular cells in women with polycystic ovary syndrome	Cui C	2021	10.1016/j.rbmo.2021.02.002	Não	Não
Exosomes as Biomarkers for Female Reproductive Diseases Diagnosis and Therapy	Esfandyari S	2021	10.3390/ijms22042165	Sim	Não
Polycystic Ovarian Syndrome Genetics and Epigenetics	Combs JC	2021	10.1097/GRF.0000000000000581	Não	Não
Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis	Mu L	2021	10.1186/s12958-020-00687-9	Sim	Não
Recent Update on the Molecular Mechanisms of Gonadal Steroids Action in Adipose Tissue	Wawrzkie wicz-Jałowicka A	2021	10.3390/ijms22105226	Sim	Não
MicroRNA-Mediated Gene Regulatory Mechanisms in Mammalian Female Reproductive Health	Gebremedhin S	2021	10.3390/ijms22020938	Sim	Não
microRNA-194 is increased in polycystic ovary syndrome granulosa cell and induce KGN cells apoptosis by direct targeting heparin-binding EGF-like growth factor	Wu YX	2021	10.1186/s12958-021-00850-w	Não	Não
The LINC00477/miR-128 axis promotes the progression of polycystic ovary syndrome by regulating ovarian granulosa cell proliferation and apoptosis	Gao H	2021	10.1186/s12958-021-00718-z	Não	Não
miR-3188 Regulates proliferation and apoptosis of granulosa cells by targeting KCNA5 in the polycystic ovary syndrome	Zhou S	2021	10.18388/abp.2020_5441	Não	Não
MicroRNA-21 regulate the cell apoptosis and cell proliferation of polycystic ovary syndrome (PCOS) granulosa cells through target toll like receptor TLR8	Yu Y	2021	10.1080/21655979.2021.1969193	Não	Não
Circ_0043532 regulates miR-182/SGK3 axis to promote granulosa cell progression in polycystic ovary syndrome	Xu L	2021	10.1186/s12958-021-00839-5	Não	Não
MiR-1224-5p attenuates polycystic ovary syndrome through inhibiting NOD-like receptor protein 3 inflammasome activation via targeting Forkhead box O 1	Li Y	2021	10.1080/21655979.2021.1987125	Não	Não
LncRNA TMPO-AS1 suppresses the maturation of miR-335-5p to participate in polycystic ovary syndrome	Hou F	2021	10.1186/s13048-021-00848-3	Não	Não
Knockdown of circ-FURIN suppresses the proliferation and induces apoptosis of granular cells in polycystic ovary syndrome via miR-195-5p/BCL2 axis	Chen Y	2021	10.1186/s13048-021-00891-0	Não	Não

A Critical Review of the Therapeutic Potential of Vitamin D-Mediated Suppression of miRNA222-Associated Metabolic Defects in Polycystic Ovarian Syndrome	Almalki WH	2021	10.1615/CritRevEu karyotGeneExpr.2 021037995	Sim	Não
Extracellular microRNAs: key players to explore the outcomes of in vitro fertilization	Khan HL	2021	10.1186/s12958- 021-00754-9	Não	Não
LncRNA HOTAIRM1, miR-433-5p and PIK3CD function as a ceRNA network to exacerbate the development of PCOS	Guo H	2021	10.1186/s13048- 020-00742-4	Não	Não
Reduced Endothelin-2 and Hypoxic Signaling Pathways in Granulosa-Lutein Cells of PCOS Women	Szymanska M	2021	10.3390/ijms2215 8216	Não	Não
The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance	Luo Y	2021	10.1007/s10815- 020-02019-7	Sim	Não
Identification of critical miRNAs and mRNAs associated with polycystic ovary syndrome	Diao X	2021	10.1111/jog.14707	Não	Não
MiR-let-7d-3p inhibits granulosa cell proliferation by targeting TLR4 in polycystic ovary syndrome	Wu W	2021	10.1016/j.reprotox .2021.10.003	Não	Não
Let-7e modulates the proliferation and the autophagy of human granulosa cells by suppressing p21 signaling pathway in polycystic ovary syndrome without hyperandrogenism	Li Y	2021	10.1016/j.mce.202 1.111392	Não	Não
miR-130b-3p is high-expressed in polycystic ovarian syndrome and promotes granulosa cell proliferation by targeting SMAD4	Bao D	2021	10.1016/j.jsbmb.2 021.105844	Não	Não
Oxidized high-density lipoprotein enhances endocrine disorders and ovarian damage in rats	Wang L	2021	10.1111/jcmm.161 97	Não	Não
Bioinformatics Analysis of ceRNA Network Related to Polycystic Ovarian Syndrome	Li Y	2021	10.1155/2021/998 8347	Não	Não
PCOS follicular fluid derived exosomal miR-424-5p induces granulosa cells senescence by targeting CDCA4 expression	Yuan D	2021	10.1016/j.cellsig.2 021.110030	Não	Não
Increased miR-188-3p in Ovarian Granulosa Cells of Patients with Polycystic Ovary Syndrome	Dai B	2021	10.1155/2021/558 7412	Não	Não
Identification of epigenetic interactions between microRNA and DNA methylation associated with polycystic ovarian syndrome	Mao Z	2021	10.1038/s10038- 020-0819-6	Não	Não
MicroRNA-378d inhibits Glut4 by targeting Rsbn1 in vitamin D deficient ovarian granulosa cells	Sun H	2021	10.3892/mmr.202 1.12008	Não	Não
Conceptualization of functional single nucleotide polymorphisms of polycystic ovarian syndrome genes: an in silico approach	Prabhu BN	2021	10.1007/s40618- 021-01498-4	Não	Não
MicroRNA-21 inhibits ovarian granulosa cell proliferation by targeting SNHG7 in premature ovarian failure with polycystic ovary syndrome	Aldakheel FM	2021	10.1016/j.jri.2021. 103328	Não	Não

Follicular fluid-derived exosomal miR-143-3p/miR-155-5p regulate follicular dysplasia by modulating glycolysis in granulosa cells in polycystic ovary syndrome	Cao J	2022	10.1186/s12964-022-00876-6	Não	Não
Identification of key genes and miRNAs related to polycystic ovary syndrome by comprehensive analysis of microarray	Sun Z	2022	10.1186/s12920-022-01384-9	Não	Não
MicroRNA-29c-3p participates in insulin function to modulate polycystic ovary syndrome via targeting Forkhead box O 3	Chen H	2022	10.1080/21655979.2022.2033014	Não	Não
Long non-coding RNA HLA-F antisense RNA 1 inhibits the maturation of microRNA-613 in polycystic ovary syndrome to promote ovarian granulosa cell proliferation and inhibit cell apoptosis	Li X	2022	10.1080/21655979.2022.2070965	Não	Não
Construction of a competing endogenous RNA network to identify drug targets against polycystic ovary syndrome	Wu T	2022	10.1093/humrep/deac218	Não	Não
The circular RNA circ_0030018/miR-136/migration and invasion enhancer 1 (MIEN1) axis promotes the progression of polycystic ovary syndrome	Xu J	2022	10.1080/21655979.2022.2041796	Não	Não
LINC00173 regulates polycystic ovarian syndrome progression by promoting apoptosis and repressing proliferation in ovarian granulosa cells via the microRNA-124-3p (miR-124-3p)/jagged canonical Notch ligand 1 (JAG1) pathway	Chen L	2022	10.1080/21655979.2022.2053797	Não	Não
Target gene repression mediated by miR-144 and miR-224 in cumulus cells is related to the success of oocyte in vitro maturation and fertilisation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)	Shafienia H	2022	10.1071/RD22082	Não	Não
A Brief Review on the Regulatory Roles of MicroRNAs in Cystic Diseases and Their Use as Potential Biomarkers	Ruiz-Manriquez LM	2022	10.3390/genes13020191	Sim	Não
Long non-coding RNA placenta-specific protein 2 regulates micorRNA-19a/tumor necrosis factor α to participate in polycystic ovary syndrome	Li G	2022	10.1080/21655979.2021.2013722	Não	Não
Circ_FURIN knockdown assuages Testosterone-induced human ovarian granulosa-like tumor cell disorders by sponging miR-423-5p to reduce MTM1 expression in polycystic ovary syndrome	Xu X	2022	10.1186/s12958-022-00891-9	Não	Não
Correlation study on serum miR-222-3p and glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome	Wang Q	2022	10.1186/s12905-022-01912-w	Não	Sim
Up-regulation of miR-133a-3p promotes ovary insulin resistance on granulosa cells of obese PCOS patients via inhibiting PI3K/AKT signaling	Yang X	2022	10.1186/s12905-022-01994-6	Não	Não
Exosomal miR-143-3p derived from follicular fluid promotes granulosa cell apoptosis by targeting BMPR1A in polycystic ovary syndrome	Zhao Y	2022	10.1038/s41598-022-08423-6	Não	Não

Can the cardioprotective effect of microRNA-103 inhibitors be extended to women with polycystic ovary syndrome?	Ramaswamy P	2022	10.26355/eurev_202202_28094	Não	Não
Single nucleotide polymorphisms in binding site of miRNA-135a and targeted gene IRS2 are correlated with multiple clinical features of PCOS: A study in Chinese women	Gu H	2022	10.3233/THC-228007	Não	Não
Long non-coding RNA-X-inactive specific transcript inhibits cell viability, and induces apoptosis through the microRNA-30c-5p/Bcl2-like protein 11 signaling axis in human granulosa-like tumor cells	Guo Y	2022	10.1080/21655979.2022.2080366	Não	Não
The expression of microRNA-197-3p regulates the proliferation of ovarian granulosa cells through CUL3 in polycystic ovarian syndrome	Shen X	2022	10.18388/abp.2020_5951	Não	Não
MiR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and ferroptosis by the NF-kB signaling pathway in polycystic ovary syndrome	Tan W	2022	10.3389/fimmu.2022.967151	Não	Não
Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances	Cao M	2022	10.1016/j.biomaterials.2022.121739	Não	Não
microRNAs and long non-coding RNAs as biomarkers for polycystic ovary syndrome	Tamaddon M	2022	10.1111/jcmm.17139	Sim	Não
Combined Transcriptomic and Metabolomic Analysis of Women with Polycystic Ovary Syndrome	Tian-Min Y	2022	10.1155/2022/4000424	Não	Não
Serum-Derived Exosomal microRNAs in Lipid Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome	Hong Y	2022	10.1007/s43032-022-00930-1	Não	Não
Exosomal lncRNA and mRNA profiles in polycystic ovary syndrome: bioinformatic analysis reveals disease-related networks	Zhou W	2022	10.1016/j.rbmo.2022.01.007	Não	Não
Polycystic ovary syndrome: Identification of novel and hub biomarkers in the autophagy-associated mRNA-miRNA-lncRNA network	Huang J	2022	10.3389/fendo.2022.1032064	Não	Não
Genetic Variants miR-126, miR-146a, miR-196a2, and miR-499 in Polycystic Ovary Syndrome	Li R	2022	10.3389/bjbs.2021.10209	Não	Não
Therapeutic potential of exosomes/miRNAs in polycystic ovary syndrome induced by the alteration of circadian rhythms	Chen WH	2022	10.3389/fendo.2022.918805	Sim	Não
Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- α (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome	Mir R	2022	10.3390/ijerph19053114	Não	Sim
Characterization of altered microRNAs related to different phenotypes of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in serum, follicular fluid, and cumulus cells	Motahari Rad H	2022	10.1016/j.tjog.2022.05.013	Não	Sim

Evaluation of Serum MiR-184 and MiR-326 Expression in PCOS Subjects: Correlation with PCOS Related Parameters	Gao C	2022	10.7754/Clin.Lab.2 021.210823	Não	Sim
MiR-98-3p regulates ovarian granulosa cell proliferation and apoptosis in polycystic ovary syndrome by targeting YY1	Hu M	2022	10.1007/s00795- 021-00307-4	Não	Não
CircRNA circ_0043533 facilitates cell growth in polycystic ovary syndrome by targeting miR-1179	Chen AX	2022	10.1016/j.repbio.2 022.100637	Não	Não
Long noncoding RNA NEAT1 decreases polycystic ovary syndrome progression via the modulation of the microRNA-324-3p and BRD3 axis	Wu L	2022	10.1002/cbin.1189 3	Não	Não
CircASPH promotes KGN cells proliferation through miR-375/MAP2K6 axis in Polycystic Ovary Syndrome	Wu G	2022	10.1111/jcmm.162 31	Não	Não
Role of metformin in functional endometrial hyperplasia and polycystic ovary syndrome involves the regulation of MEG3/miR-223/GLUT4 and SNHG20/miR-4486/GLUT4 signaling	Liu J	2022	10.3892/mmr.202 2.12734	Não	Não
Follicular Fluid-Derived Exosomal MicroRNA-18b-5p Regulates PTEN-Mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway to Inhibit Polycystic Ovary Syndrome Development	Zhou Z	2022	10.1007/s12035- 021-02714-1	Não	Não
Associations of plasma miRNAs with waist circumference and insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome - Pilot study	Wander PL	2022	10.1016/j.mce.202 2.111723	Não	Sim
Evaluation of circulating microRNA profiles in Brazilian women with polycystic ovary syndrome: A preliminary study	De Nardo Maffazioli G	2022	10.1371/journal.p one.0275031	Não	Sim
The role of miRNA-339-5p in the function of vascular endothelial progenitor cells in patients with PCOS	Zhang J	2022	10.1016/j.rbmo.20 21.09.017	Não	Sim
An integrated in silico analysis highlighted angiogenesis regulating miRNA-mRNA network in PCOS pathophysiology	Patil K	2022	10.1007/s10815- 022-02396-1	Não	Não
Overexpression of miR-144-3p alleviates polycystic ovaries syndrome through targeting expression of HSP-70	Qu B	2022	10.1038/s41434- 020-00191-0	Não	Não
MIR146A and ADIPOQ genetic variants are associated with birth weight in relation to gestational age: a cohort study	Silva LR	2022	10.1007/s10815- 022-02532-x	Não	Não
MicroRNA let-7i inhibits granulosa-luteal cell proliferation and oestradiol biosynthesis by directly targeting IMP2	Xu X	2022	10.1016/j.rbmo.20 22.01.016	Não	Não
Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2-regulated alternative splicing of nuclear factor 1 C-type causes excessive granulosa cell proliferation in polycystic ovary syndrome	Zhao F	2022	10.1111/cpr.13216	Não	Não
MiR-383-5p promotes apoptosis of ovarian granulosa cells by targeting CIRP through the PI3K/AKT signaling pathway	Li Y	2022	10.1007/s00404- 022-06461-z	Não	Não

IL23 suppresses proliferation and promotes apoptosis of human granulosa-like tumor cell line KGN by targeting the androgen receptor signal pathway	Wang W	2022	10.1080/09513590.2022.2123914	Não	Não
MiR-520h inhibits viability and facilitates apoptosis of KGN cells through modulating IL6R and the JAK/STAT pathway	Huang YH	2022	10.1016/j.repbio.2022.100607	Não	Não
The Upregulation of HAS2-AS1 Relates to the Granulosa Cell Dysfunction by Repressing TGF- β Signaling and Upregulating HAS2	Xiang Y	2022	10.1128/mcb.00107-22	Não	Não
Baicalin suppress the development of polycystic ovary syndrome via regulating the miR-874-3p/FOXO3 and miR-144/FOXO1 axis	Xu X	2023	10.1080/13880209.2023.2208636	Não	Não
Plasma exosomes and contained MiRNAs affect the reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome	Jiang X	2023	10.1096/fj.202201940RR	Não	Não
Identification of key genes and molecular pathways in type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome via bioinformatics analyses	Zhang J	2023	10.26355/eurrev_202304_32097	Não	Não
Integrated bioinformatics analysis elucidates granulosa cell whole-transcriptome landscape of PCOS in China	Li Q	2023	10.1186/s13048-023-01223-0	Não	Não
Circ_0115118 regulates endometrial functions through the miR-138-1-3p/WDFY2 axis in patients with PCOS [†]	Yang Z	2023	10.1093/biolre/iao017	Não	Não
The long non-coding RNA BBOX1 antisense RNA 1 is upregulated in polycystic ovary syndrome (PCOS) and suppresses the role of microRNA-19b in the proliferation of ovarian granulosa cells : Short title: BBOX1 antisense RNA 1 in cell proliferation	Zhou Z	2023	10.1186/s12905-023-02632-5	Não	Não
Glioma-Associated Oncogene Family Zinc Finger 2 (GLI2) Activates Wnt Signaling through Transcriptional Inhibition of Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Downregulated 4 (NEDD4L) to Promote Androgen-Induced Granulosa Cell Damage	Zhang Y	2023		Não	Não
Exosomal circ_0008285 in follicle fluid regulates the lipid metabolism through the miR-4644/ LDLR axis in polycystic ovary syndrome	Yu L	2023	10.1186/s13048-023-01199-x	Não	Não
hsa_circRNA_BECN1 acts as a ceRNA to promote polycystic ovary syndrome progression by sponging the miR-619-5p/Rab5b axis	Fan H	2023	10.1093/molehr/gaad036	Não	Não
CircEpha5 regulates the synthesis and secretion of androgen in mouse preantral follicles by targeting miR-758-5p	Zhang X	2023	10.1080/01443615.2023.2237574	Não	Não
Acupuncture regulates the apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome-related abnormal follicular	Chen X	2023	10.1186/s40659-023-00441-6	Não	Não

development through LncMEG3-mediated inhibition of miR-21-3p					
Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate: cellular mechanism involved in polycystic ovaries	Salehi R	2023	10.1186/s13048-023-01141-1	Não	Não
Stem cells and exosomes: as biological agents in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS)	Hadidi M	2023	10.3389/fendo.2023.1269266	Sim	Não
CDKN2B-AS1 is overexpressed in polycystic ovary syndrome and sponges miR-181a to promote granulosa cell proliferation	Huang Y	2023	10.1097/CAD.0000000001405	Não	Não
Global trends in polycystic ovary syndrome research: A 10-year bibliometric analysis	Shi N	2023	10.3389/fendo.2022.1027945	Não	Não
Validation of circulating microRNAs miR-142-3p and miR-598-3p in women with polycystic ovary syndrome as potential diagnostic markers	Insenser M	2023	10.1093/humrep/dead043	Não	Sim
Role and mechanism of miR-335-5p in the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome	Zhang S	2023	10.1016/j.trsl.2022.07.007	Não	Não
PAK2/beta-catenin/c-Myc/PKM2 signal transduction suppresses ovarian granulosa cell apoptosis in polycystic ovary syndrome	Hui M	2023	10.1016/j.bbrc.2023.08.004	Não	Não
Circulating miRNAs in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Longitudinal Cohort Study	Udesen PB	2023	10.3390/cells12070983	Não	Sim
HDAC1 participates in polycystic ovary syndrome through histone modification by regulating H19/miR-29a-3p/NLRP3-mediated granulosa cell pyroptosis	Chen J	2023	10.1016/j.mce.2023.111950	Não	Não
miR-761-hepcidin/Gpx4 pathway contribute to unexplained liver dysfunction in polycystic ovary syndrome by regulating liver iron overload and ferroptosis	Zheng R	2023	10.1080/09513590.2023.2166483	Não	Não
Non-coding RNA genes modulate PI3K/AKT signaling pathway in polycystic ovary syndrome	Omar HS	2023	10.1007/s11033-023-08604-0	Não	Não
Differential expression of serum mir-363-3p in patients with polycystic ovary syndrome and its predictive value for their pregnancy	Sang M	2023	10.1186/s12905-023-02337-9	Não	Sim
MicroRNA-23a-3p overexpression represses proliferation and accelerates apoptosis of granular cells in polycystic ovarian syndrome by targeting HMGA2	Wei J	2023	10.1080/09513590.2023.2172155	Não	Não
miRNA-mRNA Network in PBMCs of PCOS Women Identifies Overactivated Stress-Activated Kinases	Krishna MB	2023	10.33594/000000622	Não	Sim
Obesity and PCOS radically alters the snRNA composition of follicular fluid extracellular vesicles	Wyse BA	2023	10.3389/fendo.2023.1205385	Não	Não
Tempol modulates lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA networks in ovaries of DHEA induced PCOS rats	Li T	2023	10.1016/j.jsbmb.2022.106175	Não	Não

Adipocyte-derived exosomal miR-30c-5p promotes ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome via the SOCS3/STAT3/VEGFA pathway	Hu J	2023	10.1016/j.jsbmb.2023.106278	Não	Não
miR-4433a-3p promotes granulosa cell apoptosis by targeting peroxisome proliferator-activated receptor alpha and inducing immune cell infiltration in polycystic ovarian syndrome	Zhu L	2023	10.1007/s10815-023-02815-x	Não	Não
Circ_0005925 Promotes Granulosa Cell Growth by Targeting MiR-324-3p to Upregulate MAP2K6 in Polycystic Ovary Syndrome	Tu P	2023	10.1007/s10528-022-10238-z	Não	Não
The molecular mechanism of miR-96-5p in the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome	Liu Y	2023	10.1016/j.trsl.2022.12.007	Não	Sim
MicroRNA-1298-5p in granulosa cells facilitates cell autophagy in polycystic ovary syndrome by suppressing glutathione-disulfide reductase	Xu C	2023	10.1007/s00441-023-03747-9	Não	Não
The role of circulating miRNAs in mechanism of action and prediction of therapeutic responses of metformin in polycystic ovarian syndrome	Huang CC	2023	10.1016/j.fertnstert.2022.12.045	Não	Não
Metformin inhibits ovarian granular cell pyroptosis through the miR-670-3p/NOX2/ROS pathway	Zhou LH	2023	10.18632/aging.204745	Não	Não
Serum polychlorinated biphenyl levels and circulating miRNAs in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome	Brennan E	2023	10.3389/fendo.2023.1233484	Não	Sim
Granulosa cell-derived miR-379-5p regulates macrophage polarization in polycystic ovarian syndrome	Salehi R	2023	10.3389/fimmu.2023.1104550	Não	Não
Chao Nang Qing prescription promotes granulosa cell apoptosis and autophagy by targeting GATA3	Luo L	2023	10.1080/09513590.2023.2223724	Não	Não
MicroRNA-646 inhibits the proliferation of ovarian granulosa cells via insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in polycystic ovarian syndrome (PCOS)	Lu J	2023	10.5603/EP.a2023.0020	Não	Não
Molecular characterization of extracellular vesicles derived from follicular fluid of women with and without PCOS: integrating analysis of differential miRNAs and proteins reveals vital molecules involving in PCOS	Yang Y	2023	10.1007/s10815-023-02724-z	Não	Não
Follicular fluid derived exosomal miR-4449 regulates cell proliferation and oxidative stress by targeting KEAP1 in human granulosa cell lines KGN and COV434	Wang M	2023	10.1016/j.yexcr.2023.113735	Não	Não

Anexos



COORDENADORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
INSTITUTO DE BIOLOGIA
Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 6109. 13083-970, Campinas, SP, Brasil
Fone (19) 3521-6378. email: cpgib@unicamp.br



DECLARAÇÃO

Em observância ao **§5º do Artigo 1º da Informação CCPG-UNICAMP/001/15**, referente a Bioética e Biossegurança, declaro que o conteúdo de minha Dissertação de Mestrado, intitulada "***MicroRNAs circulantes em portadoras de Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão de possíveis biomarcadores***", desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Morfofuncional do Instituto de Biologia da Unicamp, não versa sobre pesquisa envolvendo seres humanos, animais ou temas afetos a Biossegurança.

Assinatura: _____

Nome do(a) aluno(a): Verônica Stefani de Oliveira Furioso

Assinatura: _____

Nome do(a) orientador(a): Munilo Vieira Geraldo

Prof. Dr. Munilo V. Geraldo
Dep. Biologia Estrutural e Funcional
Inst. de Biologia - UNICAMP

Data: 30 de junho de 2024.