

---

## ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE POLIMORFISMO GENÉTICO EM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

**Camila Silva BELLA<sup>1</sup>; Alessandra B. Trovó de MARQUI<sup>1</sup>; Erika M. EGASHIRA<sup>1</sup>; Mariangela Torreglosa Ruiz CINTRA<sup>1\*</sup>**

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil.

\*Autor correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

**RESUMO:** A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatologias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva. Essas pacientes apresentam um risco elevado de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (DCVs). O objetivo do presente trabalho foi caracterizar a produção científica sobre polimorfismos genéticos e DCVs em SOP. Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com os seguintes termos: “*genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease*”, nos últimos doze anos (2008-2020). Foram identificados 37 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 foram selecionados. Os principais resultados foram: 1) a maioria dos artigos (65%) não apresentou associação entre os genes e/ou polimorfismos com a SOP e DCVs; 2) os genes investigados estavam relacionados principalmente com os processos decorrentes das consequências clínicas da SOP, 3) houve predomínio da técnica de PCR – RFLP (45%) e 4) 50% dos estudos foram conduzidos na Turquia (30%) e Brasil (20%). Em conclusão, a caracterização dos trabalhos publicados de polimorfismos genéticos em SOP e DCVs foi expressiva, no entanto, os resultados preliminares sugerem que apenas os genes relacionados ao metabolismo de esteroides podem estar associados a estas condições.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome dos ovários policísticos. Polimorfismo genético. Doenças cardiovasculares.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatologias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva. Mulheres com SOP apresentam um risco elevado de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares/DCVs (Carvalho *et al.*, 2018). As principais patologias consequentes da SOP são obesidade, diabetes tipo 2, resistência à insulina, hipertensão arterial, e hiperandrogenismo. A relação entre a síndrome metabólica, consequência da SOP e os fatores de risco relacionados, como tabagismo, disfunção endotelial, inflamação vascular, herança genética e estresse oxidativo, também podem desencadear as DCVs (Carvalho *et al.*, 2018).

A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia muito, de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada (Soares Júnior *et al.*, 2019). O risco cardiovascular não é influenciado apenas pela síndrome

metabólica, mas também por fatores como a herança genética, tabagismo, obesidade, inflamação vascular, disfunção endotelial e estresse oxidativo (Carvalho *et al.*, 2018).

Estudo prévio em mulheres com SOP da Dinamarca mostrou que a obesidade, o diabetes, a infertilidade e o uso prévio de contraceptivos orais foram associados ao aumento do risco de desenvolvimento de DCVs ( $P < 0,001$ ) (Glintborg *et al.*, 2018). Assim, modificações no estilo de vida, que incluem alimentação saudável e exercícios regulares e perda de peso, provaram ser benéficas para melhorar as anormalidades cardiometabólicas associadas à SOP e devem ser incentivadas para todas as mulheres na prevenção de DCVs (Osibogun *et al.*, 2019).

Em relação à etiologia, a SOP é considerada uma doença multifatorial com várias alterações metabólicas, endócrinas, ambientais e genéticas (Carvalho *et al.*, 2018; Rosa-e-Silva, 2019). Dentre os fatores genéticos, podemos citar os Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNPs), onde a troca

de um nucleotídeo na sequência de DNA pode contribuir para a suscetibilidade a doenças. Eles correspondem aos polimorfismos mais comuns, são observados em média uma vez a cada 1.000 pares de base (pb), milhões já foram identificados e mapeados no genoma humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). A importância da grande maioria dos SNPs para a saúde é desconhecida, suas consequências funcionais dependem de sua localização genômica e, portanto, pesquisas científicas são necessárias para determinar sua influência na etiologia ou patogênese das doenças humanas (Nussbaum *et al.*, 2016).

Tendo em vista o exposto, o objetivo do presente trabalho foi caracterizar a produção científica sobre polimorfismos genéticos e as DCVs em SOP.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados do PubMed em 06/05/2020 com os seguintes termos: “*genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease*”. Todos os termos estão de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram encontrados 37 artigos.

Os critérios para a inclusão dos artigos foram: artigos originais, idioma inglês, artigos completos, disponíveis gratuitamente e publicados nos últimos doze anos (2008-2020). Ao todo, foram selecionados 20 artigos do tipo caso-controle, os quais estão inclusos nesta revisão. Foram excluídos artigos de revisão, editoriais e cartas ao editor. Os dados foram apresentados de forma descritiva por meio de três tabelas e uma figura.

## RESULTADOS

Os trabalhos foram classificados por país de origem da publicação (Gráfico 1) e de acordo com o Fator de Impacto (2019) e Qualis Capes 2013-2016 nas áreas das Ciências Biológicas II (que corresponde à

área de Genética) e Medicina I (relacionada à área de Ginecologia) (Tabela 1). Ainda em relação à Figura 2, metade dos trabalhos analisados foram realizados na Turquia e no Brasil, os demais países incluem Reino Unido, Espanha, Coreia do Sul, Alemanha, Áustria, Croácia, Grécia e Polônia, cada um com uma frequência de 5%.

A Tabela 2 apresenta a caracterização dos 20 artigos inclusos nesta revisão quanto aos genes, polimorfismos genéticos, técnicas utilizadas e os principais achados ou conclusões sobre DCVs e SOP. A utilização de apenas uma técnica para identificação dos polimorfismos genéticos foi descrita em 90% dos estudos (n=18), com destaque para a PCR-RFLP em 45% deles.

Os genes investigados foram classificados de acordo com suas funções (Tabela 3) e, relacionados em sua maioria com as consequências clínicas da SOP.

## DISCUSSÃO

A patogênese da SOP geralmente envolve resistência à insulina, o que leva a várias anormalidades cardiometabólicas (por exemplo, dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, diabetes e síndrome metabólica), colocando assim as mulheres em risco aumentado de DCVs (Osibogun *et al.*, 2019).

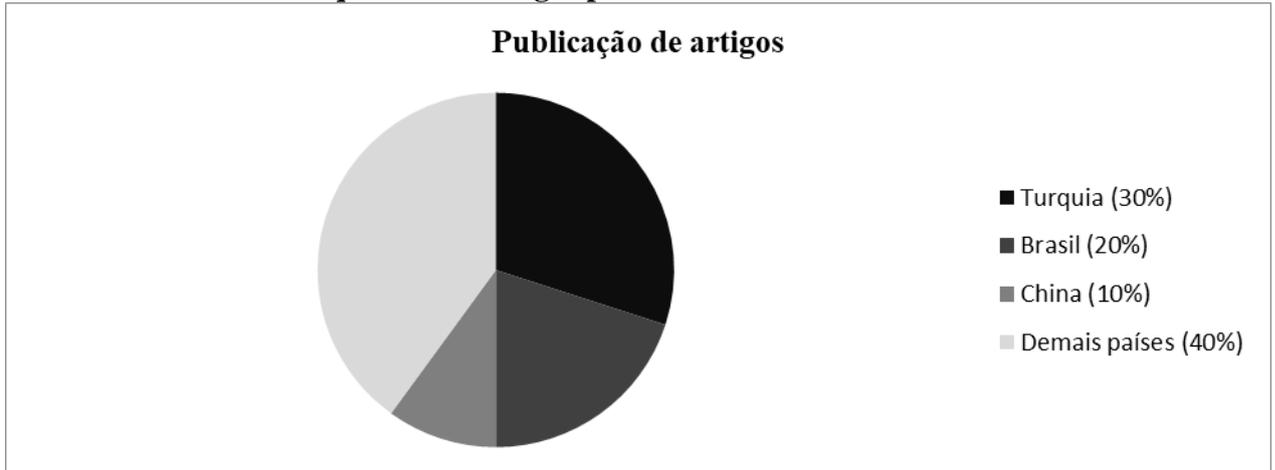
Turquia e o Brasil foram os países que mais produziram artigos referentes ao tema estudado. Esse dado coloca nosso país em posição de destaque quanto à contribuição da pesquisa brasileira para compreensão dos fatores genéticos na patogênese da SOP (Gráfico 1).

Outro resultado observado foi a publicação da maioria dos artigos em Qualis Capes nível B (Tabela 2). Apesar dos artigos possuírem o fator genético preponderante tendo em vista que pesquisavam polimorfismos genéticos, o enfoque foram em revistas do ramo da medicina. O Qualis é um conjunto de métodos utilizados pela CAPES para a estratificação da qualidade da produção científica dos programas de pós-graduação. Os indicadores de Qualidade são

divididos em estratos: A1, A2, B1, B2, B3, B4, B5 e C e há uma comissão responsável para a classificação do periódico em cada estrato. Já o fator de impacto, identifica a frequência na qual um artigo de um periódico é citado em um determinado ano. Estudos demonstram que os critérios de classificação do Qualis das áreas específicas não

consideram os índices de citações de suas revistas (Oliveira *et al.*, 2015). Então podemos afirmar que as revistas onde os artigos estudados foram publicados, embora tenha a classificação B do Qualis, possuem alto fator de impacto chegando ao valor de 6,513, ou seja, estão publicados em revistas que possuem um bom índice de citação.

**Gráfico 1. Países e a frequência de artigos publicados inclusos na revisão.**



Fonte: Autoria própria.

Em relação à associação entre SOP e DCVs, no Brasil, foram conduzidos dois estudos, um deles em Santa Catarina (Walber *et al.*, 2018) e outro em Minas Gerais (Valentim *et al.*, 2019). O primeiro avaliou os fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs em 83 pacientes com SOP. As pacientes com SOP tiveram 3,23 vezes a chance (IC 95% 1,61; 6,49) de apresentarem obesidade ( $P = 0,001$ ) e 2,48 vezes a chance (IC 95% 1,25; 4,91) de possuírem HDL-colesterol  $\leq 50$  mg/dl ( $P = 0,010$ ). As demais variáveis estudadas não se mostraram estatisticamente associadas às pacientes com SOP (Walber *et al.*, 2018). O outro artigo teve por objetivo identificar a prevalência de alterações metabólicas como dislipidemias, diabetes e intolerância à glicose em pacientes com SOP atendidas no ambulatório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Valentim *et al.*, 2019). Essa última pesquisa demonstrou grande prevalência de circunferência abdominal aumentada, obesidade, resistência insulínica e hirsutismo nas pacientes com SOP. As prevalências

encontradas para hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica foram menores que as referidas pela literatura (Valentim *et al.*, 2019).

A presente revisão da literatura tem por finalidade descrever os polimorfismos genéticos em SOP com enfoque nas DCVs. Os dados apresentados na Tabela 1 demonstram alguns resultados importantes a respeito de associações dos polimorfismos com a SOP e DCVs. Apenas sete dos estudos (35%) identificaram que os polimorfismos - 174 G>C do gene *IL-6*, G994T do gene *PAF-AH*, rs1799768 e 4G / 5G do gene *PAI-1*, haplótipo TGTG do gene *ADIPOQ*, rs17468190 do gene *MEP1A* e o L55M e Q192R do gene *PONI* apresentaram possível relação de SOP a doenças cardiovasculares. Esses genes foram relacionados aos processos imunológicos, oxidativo, de coagulação, inflamatórios, da produção de insulina, metabolismo de esteroides e lipídeos, por serem doenças sistêmicas e possuírem a resistência insulínica,

aterosclerose e obesidade como quadros semelhantes (Tabela 2).

**Tabela 1. Nome dos periódicos, fator de impacto, e sua classificação no Qualis Capes 2013-2016 nas áreas de Ciências Biológicas II e Medicina I.**

Periódicos	Fator de Impacto - 2019	Ciências Biológicas II	Medicina I
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	1,868	B2	B2
Journal of Endocrinological Investigation	3,397	B2	B2
Public Library of Science (PLOS ONE)	2,740	B1	B1
International Journal of Immunogenetics	1,13	B3	B2
Journal of Assisted Reproduction and Genetics	2,829	-	B2
Human Reproduction	5,506	A2	A1
Gynecological Endocrinology	1,406	B3	B2
Metabolism Clinical and Experimental	6,513	A2	A2
Gene (Amsterdam)	2,984	B1	B1
Clinics (São Paulo)	1,127	B3	B2
Molecular Medicine Reports	1,851	B3	B2
Ginekologia Polska	0,941	-	B3
Lipids in Health and Disease	2,670	B2	B1
Biomarkers in Medicine	2,479	B2	B2

Fonte: Plataforma Sucupira e websites dos próprios periódicos.

**Tabela 2. Caracterização dos estudos quanto a gene (s), polimorfismo (s) avaliado (s), técnica(s) e os principais achados associados à SOP e a Doenças Cardiovasculares (DCVs).**

Autor / País	Gene (s)	Polimorfismo (s)	Técnica (s)	Principais achados ou conclusão
Palep-Singh <i>et al.</i> (2007) - Reino Unido	<i>MTR</i>	2756A> G	PCR-RFLP	Não apresentou associação com níveis de plasma de homocisteína.
Erdogan <i>et al.</i> (2008) - Turquia	<i>IL-6</i>	-174 G>C	PCR -RFLP	O polimorfismo genético da <i>IL-6</i> -174 G> C é um fator de risco para SOP
Saéz <i>et al.</i> (2008) - Espanha	<i>CAPN10</i>	UCSNP44, -43, -19 e -63	Pirossequenciamento	Genótipo está associado a fenótipo de resistência à insulina

Erdogan <i>et al.</i> (2009) - Turquia	<i>IL-6</i>	-174 G>C	PCR- RFLP	A pesquisa não apresentou associação com o risco cardiovascular em SOP.
Cetinkalp <i>et al.</i> (2009) - Turquia	<i>ApoE</i>	E2, E3 e E4	PCR	Não apresentou associação com SOP.
Fan <i>et al.</i> (2010) - China	<i>PAF-AH</i>	G994T	PCR - RFLP	Os genótipos GT e TT foram mais frequentes em pacientes
Cetinkalp <i>et al.</i> (2010) - Turquia	<i>Fas</i>	670 A / G	PCR-RFLP	Não apresentou associação com SOP
Yun <i>et al.</i> (2012) – Coreia do Sul	<i>INS</i>	VNTR	PCR- RFLP	Não há associação com a SOP.
Cirilo <i>et al.</i> (2012) - Brasil	<i>CYP17A1/CYP19A1/AR, ESR1, ESR2, INSR, IGF2 e PAII</i>	rs743572,/[TTTA]n/[CAG]n/[TA]n/[CA]n/ rs1799817/ rs680/rs1799768	PCR-SSCP e PCR-RFLP	Polimorfismo do gene <i>PAII</i> associado ao risco de SOP.
Kanmaz-Özer <i>et al.</i> (2012) - Turquia	<i>VCAM1</i>	T-1591C e T-833C	PCR em tempo real	Polimorfismo associado a um risco aumentado de aterosclerose e doença cardiovascular
Radavelli-Bagatini <i>et al.</i> (2013 – Brasil)	<i>ADIPOQ</i>	(SNP) 45T/G (exon 2) e 276G/T (intron 2)	PCR-RFLP	Haplótipo TGTG do gene <i>ADIPOQ</i> está associado com SOP e ao aumento da pressão sanguínea.
Sales <i>et al.</i> (2013) - Brasil	<i>PAI-1</i>	4G / 5G	PCR alelo específico	Polimorfismo <i>PAI-1</i> associado a fatores inflamatórios com SOP.
Rogenhofer <i>et al.</i> (2013) - Alemanha	<i>ANXA5</i>	Haplótipos M1 e M2 e SNP rs1050606	Sequenciamento	Associação com perda recorrente de gravidez
Lam <i>et al.</i> (2014) - Áustria	<i>MEP1A</i>	rs17468190	PCR em tempo Real	Polimorfismo associado ao metabolismo da glicose e sensibilidade á insulina
Maciel <i>et al.</i> (2014) - Brasil	<i>GR</i>	<i>NR3C1 BcII</i> , A3669G e ER22/23EK	Sequenciamento e PCR-RFLP	Polimorfismo <i>BcII</i> está relacionado à baixa frequência de resistência à insulina
Baldani <i>et al.</i> (2015) - Croácia	<i>SHBG</i>	Repetição TAAAA	PCR	Associação com níveis diminuídos de SHBG e testosterona livre e com aumento de Proteína C-Reativa

Anastasia <i>et al.</i> (2015) - Grécia	<i>CAPN 10</i>	rs3792267	Sequenciamento	Polimorfismo associado à doenças cardiovasculares
Ożegowska <i>et al.</i> (2016) – Polônia	<i>MTHFR</i>	C677T	PCR em tempo real	Não apresentou associação com a SOP
Zhang <i>et al.</i> (2017) - China	<i>PAF-AH</i>	R92H e A379V	PCR - RFLP	Os polimorfismos não estão associados a SOP mas níveis séricos de PAF-AH estão aumentados com o polimorfismo, aumento do risco para doenças cardiovasculares
Nalkiran <i>et al.</i> (2019) - Turquia	<i>PON1</i>	L55M e -Q192R	PCR- RFLP	Associação dos polimorfismos com SOP e arterosclerose

\*\*Notas: *MTR*, gene enzima metionina sintase; PCR, reação em cadeia da polimerase; *IL-6*, gene interleucina 6; RFLP polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição; SOP, síndrome do ovário policístico; *CAPN 10*, gene calpain 10; ApoE, apolipoproteína E; PAF-AH, fator de ativação de plaquetas acetil hidrolase; *INS-VNTR*, número variável de repetições em tandem do gene da insulina; *CYP17A1*, gene aromatase; SSCP, polimorfismo de conformação de fita simples; *VCAM1*, gene proteína de adesão celular vascular 1; *ADIPOQ*, gene adiponectina; SNP, polimorfismo de nucleotídeo simples; *PAI-1*, gene inibidor do ativador do plasminogênio 1; *ANXA5*, gene annexina A5; *MEP1A*, gene associado à inflamação; *NR3C1*, gene do receptor de glicocorticoide; *SHBG*, globulina de ligação hormonal sexual; MALDI-TOF método de ionização da amostra a ser submetida a espectrometria de massa; *MTHFR*, gene enzima metileno tetrahydrofolato redutase; *PON1*, gene paraoxonase 1.

**Tabela 3. Classes de genes estudadas dos artigos inclusos na revisão do período de 2008 a 2020**

Classe do gene	Gene
Processos imunológicos	<i>IL-6</i>
Metabolismo do ácido fólico	<i>MTR</i> e <i>MTHFR</i>
Metabolismo de lipídeos	<i>CAPN10</i> , <i>ApoE</i> e <i>ADIPOQ</i>
Apoptose	<i>Fas</i>
Metabolismo dos esteroides	<i>CYP17A1</i> , <i>CYP19A1</i> , <i>AR</i> , <i>ESR1</i> , <i>ESR2</i> , <i>IGF2</i> , <i>GR</i> e <i>SHBG</i>
Produção de insulina	<i>INS</i> e <i>INSR</i>
Processos de coagulação	<i>PAI1</i> e <i>ANXA5</i>
Processos inflamatórios	<i>VCAM1</i> e <i>MEP1A</i>
Processo oxidativo	<i>PAFAH</i> e <i>PON1</i>

Fonte: Autoria própria.

A análise das funções dos genes estudados mostra que a grande maioria dos estudos buscam relacionar polimorfismos em genes com funções associadas ao metabolismo hormonal, principalmente metabolismo de esteroides. Sabe-se que a SOP ocasiona diversas alterações metabólicas nas pacientes e que a hiperandrogenemia é responsável por predispor as pacientes a riscos cardiovasculares. Ainda é controversa a relação entre o hiperandrogenismo e doenças

cardiovasculares, mas sabe-se que excesso de andrógenos podem reduzir a sensibilidade à insulina, o número de ciclos menstruais em um ano e elevar os marcadores de doenças cardiovasculares, como dislipidemia e aumentar a predisposição à síndrome metabólica que também é um dos fatores para as doenças cardiovasculares.

Diversos estudos publicados mostram a relação entre polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de esteroides e SOP e ainda é possível estabelecer uma relação destas alterações com o hiperandrogenismo e as doenças cardiovasculares (Dadachanji *et al.*, 2018), o que está de acordo com o levantamento dos genes estudados entre 2008 e 2020.

A maioria dos artigos (65%) não apresentou associação entre os genes e/ou polimorfismos com a SOP e DCVs. No entanto, deve-se levar em conta o número amostral e as características genéticas intrínsecas das populações estudadas para essa ausência de associação.

A técnica mais utilizada foi PCR-RFLP (Tabela 1). Essa técnica foi utilizada tanto isolada quanto em conjunto com outras, e tem como característica ser mais acessível, de baixo custo e de ter alta especificidade (Zaha *et al.*, 2014).

Estudos adicionais com análise de expressão gênica podem auxiliar na compreensão da relação da SOP com as DCVs.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, a caracterização dos trabalhos publicados de polimorfismos genéticos em SOP e DCVs foi expressiva, no

entanto, os resultados preliminares sugerem que apenas os genes relacionados ao metabolismo de esteroides podem estar associados a estas condições. Estudos adicionais são necessários para a elucidação do papel destes biomarcadores na etiologia da Síndrome dos Ovários Policísticos e Doenças Cardiovasculares.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à FAPEMIG e à UFTM pelo suporte financeiro, por meio do Edital para Fomento à Pesquisadores da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (PROPPG/UFTM No. 30/2018).

## CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DOS AUTORES

**Camila S. BELLA:** Concepção, pesquisa bibliográfica, aquisição de dados e elaboração do artigo.

**Alessandra B. Trovó de MARQUI:** Concepção, delineamento experimental, revisão crítica do artigo, conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão a ser submetido.

**Erika M. EGASHIRA:** Pesquisa bibliográfica, aquisição de dados, seleção de publicação.

**Mariangela Torreglosa Ruiz CINTRA:** Concepção, delineamento experimental, revisão crítica do artigo, elaboração e aprovação final da versão a ser submetido.

---

## ANALYSIS OF SCIENTIFIC PRODUCTION ON GENETIC POLYMORPHISM IN SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES AND CARDIOVASCULAR DISEASES

**ABSTRACT:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathologies in women of reproductive age. These patients have a high risk of obesity, dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular diseases (CVD). The objective of the present work was to characterize the scientific production on genetic polymorphisms and cardiovascular diseases in PCOS. A bibliographic search was performed in the PubMed database with the following terms: "Genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease", in the latest twelve years (2018-2020). Thirty

seven articles were identified and after applying the inclusion and exclusion criteria, 20 were selected. The main results were: 1) most articles (65%) did not show an association between genes and / or polymorphisms with PCOS and CVD; 2) the investigated genes were mainly related to the processes resulting from the clinical consequences of PCOS, 3) there was a predominance of the PCR - RFLP technique (45%) and 4) 50% of the studies were conducted in Turkey (30%) and Brazil (20%). In conclusion, the characterization of the published articles of genetic polymorphisms in PCOS and CVD were expressive, however the preliminary results suggest that only genes related to the metabolism of steroids can be associated with these conditions.

**KEYWORDS:** Polycystic ovary syndrome. Polymorphism genetic. Cardiovascular diseases.

## REFERÊNCIAS

ANASTASIA, K.; *et al.* Association of Calpain (CAPN) 10 (UCSNP-43, rs3792267) gene polymorphism with elevated serum androgens in young women with the most severe phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Gynecological Endocrinology**. v. 31, n. 8, p. 630-634; 2015.

BALDANI, D. P.; *et al.* Association between serum levels and pentanucleotide polymorphism in the sex hormone binding globulin gene and cardiovascular risk factors in females with polycystic ovary syndrome. **Molecular Medicine Reports**. v. 11, n. 5, p. 3941-3947; 2015.

CARVALHO, L. M. L.; *et al.* Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. **Endocrine Regulations**. v. 52, n. 4, p. 208-221; 2018.

CETINKALP, S.; *et al.* Apolipoprotein E gene polymorphism and polycystic ovary syndrome patients in Western Anatolia, Turkey. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**. v. 26, n. 1, p. 1-6; 2009.

CETINKALP, S.; *et al.* The relationship of the Fas 670 A/G gene polymorphism with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. **Gynecological Endocrinology**. v. 26, n. 3, p. 167-172; 2010.

CIRILO, P. D. R.; *et al.* Genetic polymorphisms associated with steroids metabolism and insulin action in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**. v. 28, n. 3, p. 190-194; 2012.

DADACHANJI, R.; SHAIKH, N.; MUKHERJEE, S. Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology. **Genetics Research International**. v. 2018, n. 4, p. 1-12; 2018.

ERDOGAN, M.; *et al.* The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with oxidative stress markers in Turkish polycystic ovary syndrome patients. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 31, n.7, p. 624-629; 2008.

ERDOGAN, M.; *et al.* The relationship of the interleukin-6 174 G>C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients. **International Journal of Immunogenetics**. v. 36, n. 5, p. 283-288; 2009.

FAN, P.; *et al.* Identification of the G994T polymorphism in exon 9 of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as a risk factor for polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**. v. 25, n. 5, p. 1288–1294; 2010.

GLINTBORG, D.; *et al.* Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. **Cardiovascular Diabetology**. v. 17, n. 37, p. 1-12; 2018.

KANMAZ-OZER, M.; *et al.* Polymorphisms of vascular cell adhesion molecule1 (VCAM1) in polycystic ovary syndrome determined by quantitative real-time polymerase chain reaction and melting curve analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 160, n. 2, p. 174–178; 2012.

LAM, U. D.; *et al.* Association of MEP1A gene variants with insulin metabolism in central European women with polycystic ovary syndrome. **Gene**. v. 537, n. 2, p. 245-252; 2014.

MACIEL, G. A.; *et al.* Association of glucocorticoid receptor polymorphisms with clinical and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. **Clinics (Sao Paulo)**. v. 69, n. 3, p. 179-184; 2014.

NALKIRAN, H. S.; *et al.* Association of paraoxonase-1 L55M and Q192R polymorphisms with PCOS risk and potential risk factors for atherosclerosis. **Biomarkers Med**. v. 13, n. 4, p. 279–289; 2019.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**: 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

OLIVEIRA, A. B.; *et al.* Comparação entre o QUALIS/CAPES e os índices H e G: O Caso do Portal de Periódicos UFSC. **Informação & Informação**. v. 20, n. 1, p. 70–91; 2015.

OSIBOGUN, O.; OGUNMOROTI, O.; MICHOS, E. D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. **Trends in Cardiovascular Medicine**. v. 1050, n. 19, p. 1-6; 2019.

OZEGOWSKA, K.; *et al.* Is there an association between the development of metabolic syndrome in PCOS patients and the C677T MTHFR gene polymorphism? **Ginekologia Polska**. v. 87, n. 4, p. 246-253; 2016.

PALEP-SINGH, M.; *et al.* Plasma homocysteine concentrations and the single nucleotide polymorphisms in the methionine synthase gene (MTR 2756A > G): Associations with the polycystic ovary syndrome an observational study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 138, n. 2, p. 180–186; 2008.

RADAVELLI-BAGATINI, S.; *et al.* Haplotype TGTG from SNP 45T/G and 276G/T of the adiponectin gene contributes to risk of polycystic ovary syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 36, n. 7, p. 497-502; 2013.

ROGENHOFER, N.; *et al.* Independent association of the M2/ANXA5 haplotype with recurrent pregnancy loss (RPL) in PCOS patients. **Metabolism**. v. 62, n. 8, p. 1057-1060; 2013.

---

ROSA-E-SILVA, A. C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. **Femina**. v. 47, n. 9, p. 519-523; 2019.

SÁEZ, M. E.; *et al.* The CAPN10 Gene Is Associated with Insulin Resistance Phenotypes in the Spanish Population. **PLoS ONE**. v. 3, n. 8, p. 1-8; 2008.

SALES, M. F.; *et al.* Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**. v. 29, n. 10, p. 936–939; 2013.

SOARES JÚNIOR, J. M.; *et al.* Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Femina**. v. 47, n. 9, p. 529-534; 2019.

VALENTIM, G. F. S.; *et al.* Prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos atendidas no ambulatório da CMMG. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**. v. 3, n. 2, p. 30-35; 2019.

WALBER, F. K.; TRAEBERT, J.; NUNES, R. D. Fatores associados a doenças cardiovasculares presentes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 47, n. 3, p. 38-49; 2018.

YUN, J. H.; *et al.* Association between INS-VNTR polymorphism and polycystic ovary syndrome in a Korean population. **Gynecological Endocrinology**. v. 28, n. 7, p. 525–528; 2012.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia Molecular Básica**: 5. ed. Porto Alegre: Editora ArtMed, 2014.

ZHANG, R.; *et al.* Effect of the R92H and A379V genotypes of platelet-activating factor acetylhydrolase on its enzyme activity, oxidative stress and metabolic profile in Chinese women with polycystic ovary syndrome. **Lipids in Health and Disease**. v. 16, n. 1, p. 1-9; 2017.