



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - CCB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS

Josiane Barcelos Dutra

Circuitos neuronais envolvidos na etiologia da síndrome dos ovários policísticos e seus
desfechos emocionais: uma revisão sistemática

Florianópolis
2023

Josiane Barcelos Dutra

Circuitos neuronais envolvidos na etiologia da síndrome dos ovários policísticos e seus desfechos emocionais: uma revisão sistemática

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Fisiologia.

Orientadora: Prof^ª Fernanda Barbosa Lima, Dr^ª.
Coorientador: Prof. Marcelo Picinin Bernuci, Dr.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Dutra, Josiane Barcelos

Circuitos neuronais envolvidos na etiologia da Síndrome dos Ovários Policísticos e seus desfechos emocionais: uma Revisão Sistemática / Josiane Barcelos Dutra ; orientador, Fernanda Barbosa Lima, coorientador, Marcelo Picinin Bernuci, 2023.

119 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Fisiológicas. 2. Síndrome dos ovários policísticos. 3. Circuitos neuronais. 4. Sintomas emocionais. 5. Revisão sistemática. I. Lima, Fernanda Barbosa. II. Bernuci, Marcelo Picinin. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas. IV. Título.

Josiane Barcelos Dutra

Circuitos neuronais envolvidos na etiologia da Síndrome dos Ovários Policísticos e seus
desfechos emocionais: uma Revisão Sistemática

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado, em 28 de fevereiro de
2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Cilene Lino de Oliveira, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof. Gustavo Jorge dos Santos, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Mestra em Fisiologia.

Prof. Dr. Guilherme F. F. Speretta

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dra. Fernanda Barbosa Lima

Orientadora

Florianópolis, 2023

Este trabalho é dedicado à todas as minhas versões e impermanências!

Agradecimentos

Tenho tanto a agradecer, a tantas pessoas que fizeram parte desta jornada, mas vou começar agradecendo a minha persistência, dedicação, teimosia e força de vontade de não ter desistido. Um ano tão intenso, cheio de mudanças que me testavam a todo momento. Mas, orgulho-me em dizer: Eu concluí!

Como nada nesta vida se faz sozinho, tenho muito a agradecer à equipe LENEC, em especial Tamires Gregório, Carol e Flaviano Lorenzon. A minha orientadora maravilhosa, professora dra Fernanda Barbosa Lima e meu coorientador, professor dr. Marcelo Picinin Bernuci, que chegou para enriquecer e abrilhantar nosso projeto. Todas essas mentes brilhantes foram fundamentais para a conclusão desta dissertação! Muito obrigada!

À minha família: mãe, pai e mano, um agradecimento especial por todo apoio emocional e psicológico que me manteve firme no propósito de terminar o mestrado. Ao meu namorado, Paulo Eduardo Soares, que sendo parte da família que eu escolhi, me acolheu e perseverou comigo durante todas as fases boas e desafiadoras deste ciclo. Muito obrigada!

Aos meus amigos, que de longe sempre se mantiveram perto e foram fortaleza a todo momento. Às minhas amigas que a biologia me presenteou: Fran, que me incentivou a procurar a professora Fernanda, Bel e Tay, os amores da minha vida. Um agradecimento muito especial a minha amiga irmã de alma Dulce Rolim, que desde sempre acreditou no meu potencial e esteve presente, durante os momentos mais espirituais, aos praianos, à mesa do bar, até os momentos mais aleatórios que vivemos juntas. Muito obrigada!

A todos, que se fizeram presentes (física ou emocionalmente) ao longo da minha trajetória e que contribuíram para a formação do que sou hoje, minha eterna GRATIDÃO!

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é um distúrbio neuroendócrino multifatorial que acarreta prejuízos à saúde reprodutiva, metabólica e emocional das mulheres, mas sua etiologia ainda é controversa. Fatores epigenéticos, metabólicos e mais recentemente, distúrbios nos circuitos neuronais que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO), são considerados os principais gatilhos para os sintomas característicos da SOP, mas pouco se sabe sobre a instalação de distúrbios emocionais na síndrome. Assim, o objetivo desta revisão (PROSPERO; ID CRD42022296183) foi determinar evidências na literatura (2010-2021) que suportem o papel de diferentes sistemas de neurotransmissores na etiologia da SOP e distúrbios emocionais associados. A hipótese deste estudo é que desajustes nesses circuitos neuronais contribuam não somente para a patogênese da síndrome, mas também para a instalação de sintomas de depressão e ansiedade em mulheres com SOP.

Essa revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA Statement, com busca de publicações científicas, de qualquer idioma em duas bases de dados (Pubmed e Web Of Science). Setenta e um artigos foram selecionados nesta revisão, sendo 72% relacionados a mecanismos gerais de regulação do eixo HHO e 28% realizados com modelos animais de SOP induzidos por diferentes intervenções. Animais androgenizados (50%) em diferentes fases, sendo pré-natal (50%), neonatal (17%), pré-púbere (25%) e adulta (8%) apresentaram resultados distintos nas concentrações do hormônio luteinizante (LH), expressão de mRNA de kisspeptina e alterações (aumento e redução) da sinalização de neurotransmissores como noradrenalina (NA), dopamina (DA) e serotonina (5-HT). Em 17% dos estudos houve indução de SOP por letrozol na fase pré-púbere e encontrou-se redução dos neurotransmissores 5-HT, NA e ácido gama-aminobutírico (GABA). Já 13% dos estudos utilizaram o valerato de estradiol (VE) na fase neonatal (67%) e adulta (33%) e encontrou-se aumento de 5-HT, NA e glutamato, com redução dos níveis de GABA. Indução de SOP por estresse com exposição a luz (8%), bloqueador da ação da progesterona (RU486) (4%), desidroepiandrosterona (DHEA) (4%) e animais knockout para receptores de estrogênio α (ER α KO) (4%) também apresentaram resultados dissonantes entre os parâmetros analisados. Em resumo, modelos animais de SOP apresentam alta variação em seus resultados de acordo com o tipo e duração da intervenção, e fase da vida da indução de SOP. Como esperado, do total de publicações inseridas, apenas 4% relacionaram alterações neuronais centrais da SOP com desordens psicológicas. Apesar da falta de consenso e da necessidade de mais estudos, esta revisão sugere possíveis associações da redução de neurotransmissores como 5-HT, NA, GABA e peptídeo relacionado à RFamida-3 (RFRP-3), como fatores-chave para o entendimento da instalação das disfunções psicológicas da SOP. Dessa forma, esperamos contribuir com a compreensão da etiologia da SOP e na busca de novos tratamentos que possam aliar a melhora dos sintomas reprodutivos e emocionais, no cuidado integral da saúde da mulher.

Palavras-chave: Síndrome dos ovários policísticos, circuitos neuronais, serotonina, dopamina, noradrenalina, kisspeptina, sintomas emocionais, revisão sistemática.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a multifactorial neuroendocrine disorder that causes damage to women's reproductive, metabolic and emotional health, but its etiology is still controversial. Epigenetic, metabolic factors and more recently, disturbances in the neuronal circuits that regulate the hypothalamic-pituitary-ovarian (HHO) axis, are considered the main triggers for the symptoms of PCOS. Since little is known about the installation of emotional disturbances in the syndrome, the purpose of this review (PROSPERO; ID CRD42022296183) was to determine evidence in the literature (2010-2021) that supports the role of different neurotransmitter systems in the etiology of PCOS and associated emotional disorders. This study hypothesizes that changes in these neuronal circuits contribute not only to the pathogenesis of the syndrome but also to the installation of symptoms of depression and anxiety in women with PCOS. This systematic review followed the PRISMA Statement guidelines, searching for scientific publications in any language in two databases (Pubmed and Web Of Science). In the group of 71 articles selected in this review, 72% were related to general mechanisms regulating the HHO axis. Also, 28% were carried out with animal models of PCOS induced by different interventions. Androgenized animals (50%) at different stages like prenatal (50%), neonatal (17%), prepubertal (25%) and adult (8%) presented different results in the concentrations of luteinizing hormone (LH), kisspeptin mRNA expression and changes (increase and decrease) in neurotransmitter signaling such as noradrenaline (NA), dopamine (DA) and serotonin (5-HT). In 17% of the studies, PCOS induced by letrozole in the prepubertal phase led to a reduction in the neurotransmitters 5-HT, NA and gamma-aminobutyric acid (GABA). However, 13% of the studies used estradiol valerate (VE) in the neonatal (67%) and adult (33%) phases and found an increase in 5-HT, NA and glutamate, with a reduction in GABA levels. Induction of PCOS by stress with light exposure (8%), progesterone blocker (RU486) (4%), dehydroepiandrosterone (DHEA) (4%) and estrogen receptor α knockout animals (ER α KO) (4%) also presented dissonant results among the analyzed parameters. In summary, animal models of PCOS show high variation in their results according to the type of intervention, duration and life stage of PCOS induction. As expected, of the total number of publications inserted, only 4% related central neuronal alterations of PCOS with psychological disorders. Despite the lack of consensus and the need for further studies, this review suggests possible associations of the reduction of neurotransmitters like 5-HT, NA, GABA and RFamide-related peptide-3 (RFRP-3), as key factors for understanding the installation of the psychological dysfunctions of PCOS. In this way, we hope to contribute to the understanding of the etiology of PCOS and to the search for new treatments that can combine the improvement of reproductive and emotional symptoms, in the integral care of women's health.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, neuronal circuits, serotonin, dopamine, noradrenaline, kisspeptin, emotional symptoms, systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma dos procedimentos realizados durante o processo de identificação dos estudos nas bases de dados com base na declaração PRISMA.	24
Figura 2: Risco de Viés – Rob-Syrclle – modelos <i>in vivo</i>	30
Figura 3: Risco de Viés – Protocolo ESA – modelos <i>in vitro</i>	32
Figura 4: Representação esquemática dos circuitos neuronais presentes na SOP e discutidos na literatura.	48
Figura 5: Representação esquemática da modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos nos sintomas do tipo ansioso/depressivo na SOP	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Combinações de Busca nas Bases de Dados.	25
Quadro 2: Dados para Fichamento.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas.	36
Tabela 2: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvida na SOP induzida por androgênios.....	41
Tabela 3: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por letrozol.....	43
Tabela 4: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por valerato de estradiol.....	45
Tabela 5: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por outras intervenções	47
Tabela 6: Associação entre modulação neuroendócrina de diferentes modelos animais de SOP e os circuitos envolvidos nos quadros de depressão e ansiedade	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE – Acetilcolinesterase
ACH - Acetilcolina
ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico
AMH – Hormônio antimulleriano
AMPA – Receptores de L-glutamato
AR – Receptor de androgênio
ARC – Núcleo arqueado
AVP - Vasopressina
AVPV – Núcleo periventricular anteroventral
 α 1AR – Receptor α 1-adrenérgico
BnST – Núcleo do leito da estria medial
CRH - Hormônio liberador de corticotrofina
CRHR 1/2 – Receptor do hormônio liberador de corticotrofina 1/2
CT - Corticosterona
DA - Dopamina
DHEA - Desidroepiandrosterona
DHT – Di-hidrotestosterona
DOPAC – Metabólito de dopamina
DMH – Região dorso medial do hipotálamo
DR2 – Receptor dopamina D2
Dyn – Neuropeptídeo dinorfina A
EM – Eminência mediana
ER – Receptor de estrogênio
E2 - Estradiol
FSH – Hormônio folículo estimulante
FST – Teste de nado forçado
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GABAA/GABAB – Receptores de GABA tipo A/B
GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas
HFD – Dieta high fat – Rica em gordura
HHO – Hipotálamo-hipófise-ovários
I – Insulina
Ioimbina – Antagonista do receptor α 1-adrenérgico
Kiss1/Kiss/KP/KP-10 – Neuropeptídeo kisspeptina
KnDy – Neurônio produtores de Kiss/NKB/Dyn
KOR – Receptor κ -opióide
LC – Locus coeruleus
LET - Letrozol
LH – Hormônio luteinizante
LS – Septo lateral
MC4R – Regulador do comportamento alimentar
MeA – Amígdala medial
mRNA – RNA mensageiro
M2AChR2 – Receptor muscarínico acetilcolina 2
NA – Noradrenalina/norepinefrina
NKA – Neuropeptídeo neurocinina A
NKB – Neuropeptídeo neurocinina B
NK3R – Receptor de NKB

NMDA – Receptor de glutamato
NO – Óxido nítrico
NPFFR1 – Neuropeptídeo receptor FF1
OFT – Teste do campo aberto
OGTT – Teste oral de tolerância a glicose
OVX – Ovariectomizada
OVXE2 – Ovariectomizada tratada com estradiol
PACAP - Polipeptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária
Pe – Núcleo periventricular do hipotálamo
PMV – Núcleo pré-mamilar ventral
POA – Área pré-óptica
PRL - Prolactina
PVN – Núcleo paraventricular
P4 – Progesterona
RFRP-3 – Peptídeo relacionado à RFamida-3
RI – Resistência à insulina
RP3V – Área rostral periventricular do 3^a ventrículo
RU486 – Bloqueador da ação da progesterona chamado mifepristona (RU486)
SHBG – Globulina ligadora dos hormônios sexuais
SNC – Sistema nervoso central
SON – Núcleo supraóptico
SOP/PCOS – Síndrome dos ovários policísticos
SP – Substância P (família das taquicinas)
T – Testosterona
TH – Tirosina hidroxilase
THKO – Nocaute para tirosina hidroxilase
TIDA – Neurônio tuberoinfundibular dopaminérgico
TP – Propionato de testosterona
TST – Teste de suspensão da cauda
VE/EV – Valerato de estradiol
VIP - Peptídeos intestinais vasoativos
5-HT - Serotonina
5-HT1/2 – Receptor de serotonina tipo1 /2
5HIAA – Metabólito de serotonina

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	JUSTIFICATIVA.....	21
3.	HIPÓTESE.....	22
4.	OBJETIVOS.....	22
4.1	Objetivo Geral.....	22
4.2	Objetivos Específicos.....	22
5.	METODOLOGIA.....	22
5.1	ETAPA I - Identificação de estudos via base de dados.....	23
5.1.1	Pesquisa.....	24
5.1.2	Triagem e elegibilidade.....	26
5.2	ETAPA II – Categorização dos artigos de acordo com o modelo experimental.....	27
5.3	ETAPA III - Análise de riscos de viés.....	28
5.3.1	Rob-Syrcele.....	28
5.3.2	Protocolo ESA.....	31
5.4	ETAPA IV - Análise qualitativa dos artigos.....	32
6.	RESULTADOS.....	33
6.1	Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas.....	33
6.2	Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por androgênios.....	40
6.3	Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por letrozol.....	42
6.4	Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por valerato de estradiol.....	44
6.5	Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por outras intervenções.....	46
6.6	Associação entre a modulação neuroendócrina em diferentes modelos animais de SOP e os circuitos envolvidos nos quadros de depressão e ansiedade.....	49

7.	DISCUSSÃO	51
7.1	Kisspeptina, Dyn e NKB	51
7.2	GABA.....	54
7.3	Dopamina	57
7.4	Serotonina.....	59
7.5	Noradrenalina	60
7.6	Peptídeo relacionado à RFamida-3 (RFRP-3).....	62
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
10.	ANEXOS.....	89
	Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores.....	89
	Anexo 2: Sintaxe Pubmed	94
	Anexo 3: Sintaxe Web Of Science	98
	Anexo 4: Critérios de elegibilidade	102
	Anexo 5: Rob-Syrclle	103
	Anexo 6: Protocolo ESA	103
	Anexo 7: Risco de Viés– Rob-Syrclle – modelos <i>in vivo</i> . Ferramenta Review Manager 5.4.....	104
	Anexo 8: Risco de Viés– Protocolo ESA – modelos <i>in vitro</i> . Ferramenta Review Manager 5.4.....	104
	Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH.....	105
	Anexo 10: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH na SOP.....	116

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é reconhecida como o distúrbio endócrino mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva que está presente em cerca de 5-10% da população feminina (AZZIZ, 2018; JOHAM et al., 2022). Com apresentação clínica muito heterogênea e associada a diversas comorbidades, a SOP configura como a principal causa de infertilidade anovulatória na atualidade (AZZIZ, 2021; LI et al., 2022). Embora ao longo das últimas décadas muitos avanços na identificação da maioria das apresentações fenotípicas da SOP tenham ocorrido, diferenças étnico-raciais interferem nas manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome, o que implica em maior dificuldade diagnóstica (AZZIZ et al., 2019; EZEH et al., 2020; KICONCO et al., 2021).

De acordo com os critérios mais antigos, feitos em 1990 pelo National Institute of Health (NIH), deve-se considerar como fatores de diagnóstico os parâmetros de hiperandrogenismo e oligovulação, além de se excluir outras doenças endócrinas como a síndrome de Cushing, por exemplo (AZZIZ, 2006). Como essa definição não fazia menção aos aspectos ultrassonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação. Em 2003, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM) e a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) realizaram uma reunião em Rotterdam na Holanda para consenso desses critérios. Essa reunião resultou no “Consenso de Rotterdam”, que define que o diagnóstico da SOP deve ser baseado na presença de pelo menos dois de três critérios: hiperandrogenismo ou manifestações clínicas de hiperandrogenismo, anovulação crônica e morfologia do ovário policístico (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

A obesidade representa outra característica marcante da SOP e, embora a doença afete tanto as mulheres magras quanto obesas, estima-se que cerca de 70% das pacientes apresentem algum grau de obesidade (BARBER; FRANKS, 2021). Dessa forma, as disfunções metabólicas associadas à obesidade são um aspecto importante da síndrome, sendo a hiperinsulinemia e a resistência à insulina as principais comorbidades associadas (AMISI, 2022). Sendo assim é frequente nas pacientes com SOP a constatação de síndrome metabólica (MEDEIROS et al., 2021), diabetes mellitus gestacional (YAN et al., 2022) e diabetes mellitus tipo 2 (PERSSON et al., 2021), o que as coloca em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares (GUAN et al., 2022; STEWART; SOHRABJI, 2020).

Diante da ampla variedade fenotípica da SOP (SAFARI, et al., 2022), alguns estudos têm indicado que polimorfismos genéticos específicos podem aumentar a susceptibilidade das mulheres a desenvolverem a síndrome (DESWAL et al., 2019; LIU et al., 2012; THATHAPUDI et al., 2015). Alterações epigenéticas também parecem desempenhar um

importante papel na sua etiologia, pois condições ambientais e hormonais afetam diretamente as manifestações clínicas e o desenvolvimento da SOP (STENER-VICTORIN; DENG, 2021). No entanto, como o hiperandrogenismo é considerado um dos fatores mais importantes da síndrome, muitas das hipóteses sobre a etiologia da SOP têm se sustentado sobre a premissa de que distúrbios na secreção de androgênios sejam o gatilho para o desenvolvimento da síndrome (GOODARZI et al., 2011). Todavia, a origem do hiperandrogenismo também é multifatorial, podendo ser de fonte ovariana, adrenal ou do tecido adiposo, o que dificulta o entendimento da instalação desse quadro. Além disso, esta hipótese não responde completamente à questão da origem da SOP, já que aproximadamente 15% das mulheres com a síndrome não apresentam hiperandrogenismo (AZZIZ et al., 2009). Inclusive, o fator étnico também pode interferir, já que alguns grupos de mulheres têm maior predisposição a apresentarem hirsutismo, como mulheres caucasianas e negras, do que mulheres asiáticas, por exemplo (AFIFI et al., 2017).

Outra hipótese amplamente discutida na literatura é a de que a SOP possa ter uma origem metabólica. Nesse caso, a hiperinsulinemia compensatória causada pela resistência à insulina pode também ser a origem do quadro de hiperandrogenismo encontrado na síndrome. Isso pode ocorrer via estimulação direta da insulina sobre a esteroidogênese ovariana ou ainda indiretamente, pela inibição da síntese hepática da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) (STRAIN et al., 1994). Esta proteína controla a ação dos hormônios sexuais em seus alvos por controlar sua biodisponibilidade, e por sua vez é controlada pelos níveis dos andrógenos e também pela insulinemia (WALLACE et al., 2013). A inibição da síntese de SHBG na SOP leva ao aumento da biodisponibilidade dos andrógenos, contribuindo assim para o hiperandrogenismo (NESTLER et al., 1991). Além disso, a insulina pode agir nas glândulas adrenais potencializando a ação estimulatória do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sobre a secreção de andrógenos adrenais (BREMER et al., 2008; NISENBLAT; NORMAN, 2009).

Ainda neste contexto metabólico, a obesidade é outro fator que contribui significativamente para o quadro de hiperandrogenismo. Isso pode ocorrer tanto pelo agravamento da resistência à insulina que ocorre na obesidade quanto por uma supra regulação da esteroidogênese periférica (MORAN et al., 2008). Embora o tratamento da obesidade seja um dos alvos potenciais para se tratar a SOP [para revisão ver (KAHAL et al., 2011)], os mecanismos que ligam esses dois fatores ainda não são claros e estudos mais detalhados são necessários para a compreensão dessa hipótese. Um fator que intensifica a incompreensão da etiologia da SOP é que o hiperandrogenismo representa um fator de risco importante para o desenvolvimento de problemas metabólicos como diabetes do tipo 2, síndrome metabólica e obesidade (PERSSON et al., 2021). Mulheres com SOP tem 4 vezes mais chance de

desenvolver síndrome metabólica (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2007). Estes fatores tornam difícil de determinar qual (is) dos problemas ocorre (m) primeiro e o como de fato se instala a SOP.

A terceira e última hipótese para a etiologia da SOP reside em distúrbios nos circuitos neuronais envolvidos na manutenção do funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO). Reconhecidamente, este funcionamento depende da sincronicidade de estímulos e respostas entre o sistema nervoso central (SNC) e os ovários (BAKKER, 2021), os quais encontram-se prejudicados em pacientes com SOP (SILVA; CAMPBELL, 2022). Os neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) são o centro deste complexo sistema (BELCHETZ et al., 1978), e, portanto, possíveis alvos dos distúrbios neuroendócrinos responsáveis pela instalação SOP (MOORE; CAMPBELL, 2017). Contudo, pouco se sabe sobre as possíveis alterações centrais presentes na síndrome.

Sabe-se, por exemplo, que pacientes com SOP geralmente apresentam aumento da frequência de pulso do hormônio luteinizante (LH) e uma relação LH/FSH (hormônios folículo estimulante) aumentada, com implicações importantes na produção dos hormônios ovarianos (MITRAŁINOVIĆ-BRULIĆ et al., 2021). Essas implicações envolvem um favorecimento da síntese de andrógenos pelas células da teca (hiperandrogenismo) e a alteração do desenvolvimento folicular, principalmente devido à redução dos níveis plasmáticos do FSH (MOORE; CAMPBELL, 2017). Além disso, o excesso de andrógenos nos ovários contribui para a anovulação, para o desenvolvimento de cistos ovarianos (CHANG, 2007) e para o surgimento de sintomas físicos da SOP, como hirsutismo (HAHN et al., 2005) e acne (BARNARD et al., 2007).

Quando consideramos a hipótese de origem neuroendócrina da SOP devemos ponderar que o principal fator controlador do eixo HHO é o neurônio GnRH. Classicamente se reconhece que a liberação de GnRH é regulada pelos esteroides sexuais que agem por meio de ciclos de retroalimentação positiva e negativa. Contudo, neurônios GnRH não expressam todos os subtipos de receptores de esteroides sexuais (RADOVICK et al., 2012) e, portanto, presume-se que a comunicação nesse eixo hipotálamo-gônada seja mediada também indiretamente por ação de populações de interneurônios que são sensíveis a esteroides, que possam convergir para os corpos celulares e/ou terminais axonais dos neurônios GnRH (BAKKER, 2021). Desse modo, além dos esteroides sexuais como importantes reguladores do eixo reprodutivo em fêmeas, diversos estudos têm buscado entender o papel de diferentes circuitos de neurotransmissores como a kisspeptina (kiss), a dinorfina (Dyn), ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, noradrenalina (NA) entre outros, na modulação da atividade dos neurônios GnRH ao longo do

ciclo reprodutivo de fêmeas (CLARCKSON; HERBISON, 2006; HERBISON, 1997; SKORUPSKAITE et al., 2014; UENOYAMA et al., 2021).

Diante da complexidade do controle fisiológico da função reprodutiva, é crucial a compreensão das interações e respostas de regiões hipotalâmicas e extra hipotalâmicas aos efeitos diretos e/ou indiretos desses circuitos sobre os neurônios GnRH, de forma a garantir o padrão adequado de secreção hormonal ao longo do ciclo reprodutivo feminino. Sabendo-se do funcionamento desse sistema, pode-se ter uma compreensão melhor das possíveis alterações centrais que estejam ocorrendo na SOP. Evidências de distúrbios na modulação das vias centrais têm sido apontado em mulheres com SOP, onde sinais excitatórios aumentados (glutamato) e diminuição de sinais inibitórios (serotonina – 5-HT, dopamina - DA, GABA e acetilcolina – ACh) configuram como possíveis responsáveis pelo aumento da pulsatilidade de GnRH e de LH (CHAUDHARI et al., 2018a). Além disso, têm sido demonstradas alterações nos níveis intraovarianos e plasmáticos de neurotransmissores como NA, DA e 5-HT tanto em mulheres com SOP (GARCIA-RUDAZ et al., 1998; MUSALĐ et al., 2016) quanto em modelos animais (BERNUCI et al., 2008; BERNUCI et al., 2012), reforçando a hipótese de que alterações nervosas possam estar envolvidas na gênese da SOP.

No entanto, até o momento, pouco se conhece sobre os mecanismos envolvidos nos distúrbios da modulação central da atividade dos neurônios GnRH na SOP. Uma das principais razões para a quantidade reduzida de dados na literatura que contemplem a circuitaria neural envolvida na SOP é a dificuldade em se obter tecido neural de pacientes, ou mesmo a questão ética de se fazer experimentos que envolvam procedimentos considerados invasivos em humanos. Como esses dados são de extrema importância para o entendimento da etiologia da SOP, o uso de modelos animais que mimetizem a síndrome se torna necessário.

Neste ponto encontra-se outra dificuldade, que é desenvolver modelos de estudo em animais que representem as características da SOP de maneira fidedigna. Embora a quantidade de modelos utilizados seja surpreendente, atualmente não há um modelo animal que satisfaça completamente todos os critérios para caracterizar a doença. A administração de andrógenos no período pré-natal, por exemplo, pode levar a alterações da ciclicidade estral e da morfologia ovariana, mas dificilmente leva ao hiperandrogenismo ou a alterações metabólicas como ocorre na SOP [para revisão ver (WALTERS et al., 2012)]. Esses tratamentos quando realizados na adolescência ou na vida adulta geralmente levam a alterações metabólicas mais marcantes, entretanto, sem a presença do hiperandrogenismo. O mesmo ocorre quando se utilizam drogas de ação agonista/antagonista de estrogênios ou progestogênios, bem como inibidores da aromatização da testosterona ou mesmo alta dose de diferentes estrogênios, seja precocemente

ou em fases mais tardias da vida. Nenhum desses modelos é capaz de mimetizar de uma só vez os critérios diagnósticos da SOP [para revisão ver (WALTERS et al., 2012)].

Apesar de haver uma literatura a respeito das hipóteses para a etiologia da SOP (CALDWELL et al., 2017; KATULSKY et al., 2018; MOORE et al., 2012), a ideia de uma possível origem central dessa doença é a menos estudada. Mas um fator que torna ainda mais importante o entendimento dos circuitos neurais centrais envolvidos na etiologia e desenvolvimento da SOP é o fato de que pacientes com SOP apresentam risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de desordens psicológicas, como ansiedade e depressão, embora a correlação fisiopatológica desta vulnerabilidade ainda permaneça desconhecida (JEDEL et al., 2009). Características resultantes da SOP, como infertilidade (TAN et al., 2008), hirsutismo (HAHN et al., 2005) e acne (BARNARD et al., 2007), tem sido relatada como as principais causas das alterações psicológicas destas pacientes. No entanto, as disfunções neuroendócrinas presentes na SOP também podem ser responsáveis pelas alterações em relação à saúde mental destas mulheres, visto que os centros neurais de controle da reprodução e os centros de controle do estado emocional muitas vezes encontram-se em áreas próximas ou até mesmo colocalizados.

Entretanto, os dados na literatura a respeito da correlação entre o desenvolvimento de desordens emocionais e disfunções neuroendócrinas na SOP são escassos e ainda inconclusivos (JEDEL et al., 2009). A revisão de Zhuang e colaboradores (2013), por exemplo, mostrou que embora a prevalência de depressão em mulheres com SOP seja 4 vezes maior do que em mulheres sem SOP, não foram encontradas evidências de efetividade e/ou segurança no uso de antidepressivos para tratamento de depressão e nem de outros sintomas característicos da síndrome nessas mulheres (ZHUANG et al., 2013). É interessante mais uma vez notar a complexidade desta síndrome, uma vez que recentemente, o quadro de resistência à insulina também foi associado ao transtorno depressivo em mulheres com SOP, embora os autores deixem claro que os mecanismos pelos quais essa correlação se desenvolve ainda precisam ser elucidados (GREENWOOD et al., 2018).

Visto que a etiologia da SOP é heterogênea e que os circuitos neurais que podem estar por trás da patogênese dessa doença não estão ainda bem esclarecidos, tratamentos mais eficientes que levem em conta esses circuitos ainda precisam ser determinados. Em virtude da complexidade desta síndrome e de todos os transtornos causados na saúde da paciente, o intuito do presente estudo foi determinar evidências que suportem o papel dos circuitos neurais de diferentes sistemas de neurotransmissores, neurônios e/ou neuropeptídeos na instalação e desenvolvimento da SOP e a possível relação de disfunções dessa circuitaria com os sintomas

depressivos/ansiosos das pacientes com a síndrome. Os dados aqui apresentados poderão contribuir com discussões futuras acerca do aprimoramento de estudos destinados a melhor compreender os mecanismos neurais envolvidos na etiologia da SOP, facilitando inclusive o desenvolvimento de novas estratégias para melhoria da qualidade de vida das mulheres que convivem com a síndrome. O benefício de possíveis intervenções que previnam alterações em circuitos neurotransmissores que modulam o estado emocional e a reprodução ou mesmo que melhorem o funcionamento desses circuitos é válido e abre boas perspectivas para tratamentos futuros da SOP e suas consequências.

2. JUSTIFICATIVA

A hipótese de que a origem da SOP possa residir em uma disfunção dos circuitos neurais que controlam o eixo reprodutivo tem sido estudada (SIDDIQUI et al., 2022), entretanto trabalhos que mostrem a correlação destes circuitos com os sintomas emocionais característicos são ainda escassos e limitados. Como diversos sistemas de neurotransmissores modulam concomitantemente os neurônios GnRH (SPERGEL, 2019), distúrbios no controle da liberação de qualquer um desses neurotransmissores poderá causar alterações importantes no eixo reprodutivo, passíveis, inclusive, de promover o desenvolvimento da SOP. Neurônios produtores de NA, DA e 5-HT, por exemplo, são conhecidamente reguladores da função dos neurônios GnRH e, portanto, alvos principais para os estudos sobre a hipótese neuronal da etiologia da SOP. Além disso, estes neurotransmissores são conhecidamente relacionados ao controle do estado emocional, visto que a maioria dos fármacos antidepressivos e ansiolíticos, mesmo os de última geração, agem alterando estes sistemas de neurotransmissão (HETRICK et al., 2021).

Desse modo, não se pode descartar a hipótese de que as disfunções centrais da SOP também possam alterar a sinalização de neurotransmissores relacionados à modulação do estado emocional, trazendo à tona um peso adicional a necessidade de investigação mais detalhada do papel dos circuitos neuronais envolvidos na SOP. Embora o tratamento da SOP seja totalmente sintoma-orientado, na maior parte do tempo os sintomas psicológicos são negligenciados (SIRMANS et al, 2013; COONEY et al, 2017). Contudo, deveria ser considerado que muitas mulheres poderiam se beneficiar de um tratamento que levasse em conta não somente os sintomas periféricos como o hiperandrogenismo e a síndrome metabólica, mas também os sintomas emocionais. Principalmente na atualidade, em que a sociedade se encontra sob estímulos estressores variados e o uso de medicamentos moduladores do humor é crescente (PAVLIDI et al., 2021; WHO, 2022).

Assim, a análise sistemática dos dados existentes na literatura científica sobre os sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação dos neurônios GnRH tanto em condições normais quanto em modelos de SOP, se justifica na medida que a compreensão das possíveis correlações entre a disfunção reprodutiva e psicológica é decisiva para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da SOP. No presente trabalho pretende-se revisar, em estudos com experimentação animal, quais dos circuitos neuronais que controlam os neurônios GnRH podem estar alterados levando a distúrbios emocionais em condições de SOP.

3. HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é de que a disfunção neuroendócrina dos circuitos neurais que modulam os neurônios GnRH contribua não somente para a patogênese da SOP, mas também para a instalação de quadros psiquiátricos, como sintomas do tipo depressivo e ansioso em modelos animais de SOP.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Evidenciar o “estado da arte” dos estudos sobre o envolvimento dos circuitos neuronais na etiologia da SOP, determinando evidências que suportem o papel direto e/ou indireto dos neurotransmissores na instalação de sintomas do tipo depressivo e ansioso em modelos animais de SOP.

4.2 Objetivos Específicos

- Revisar a comunicação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos no ciclo reprodutivo de fêmeas de roedores.
- Analisar as perturbações neuroendócrinas dos circuitos neuronais envolvidos na instalação e desenvolvimento das características da SOP em diferentes modelos de roedores.
- Associar as perturbações neuroendócrinas discutidas na literatura em diferentes modelos de SOP em roedores com os circuitos classicamente envolvidos nos quadros de depressão e ansiedade.

5. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo documental que utilizou dados secundários oriundos de artigos científicos indexados nas bases de dados Pubmed e Web of Science. A busca dos artigos ocorreu

ao longo do mês de agosto de 2021, segundo sintaxes em anexo (Anexos 2 e 3). O estudo foi conduzido com base nas diretrizes PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) e protocolado na base de registros de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD42022296183.

A pergunta base incluída no PROSPERO para esta revisão estava pautada no levantamento de informações para entender o mecanismo central envolvido na etiologia da síndrome dos ovários policísticos. Entretanto, ao longo do desenvolvimento desta, optamos por direcionar nossos resultados para responder questões relacionadas especificamente aos mecanismos centrais presentes em condições de SOP que possam estar também associados aos sintomas do tipo ansiosos e depressivos.

O estudo foi desenvolvido em quatro etapas: I) Identificação de estudos via base de dados; II) Categorização dos estudos de acordo com o modelo experimental utilizado; III) Análise de riscos de viés; e IV) Análise qualitativa dos artigos. Os detalhes dos procedimentos utilizados em cada etapa estão descritos abaixo.

5.1 ETAPA I - Identificação de estudos via base de dados

Nesta etapa foi realizada a pesquisa dos artigos nas bases de dados, bem como a triagem e elegibilidade dos mesmos para a inclusão no estudo como apresentado na Figura 1.

O processo de triagem, a partir dos critérios de elegibilidade, foi realizado por quatro revisores (JD, TG, FL, CP), onde cada dupla era responsável pela leitura individual de metade dos artigos. Ao final de cada etapa de seleção (exclusão após leitura de título, resumo e texto completo) os revisores entravam em consenso sobre quais trabalhos seguiriam para as etapas seguintes. Na ausência de consenso, um quinto revisor era solicitado. O programa Excel, da Microsoft, foi a ferramenta escolhida para organizar e armazenar as informações dos estudos e das etapas de busca.

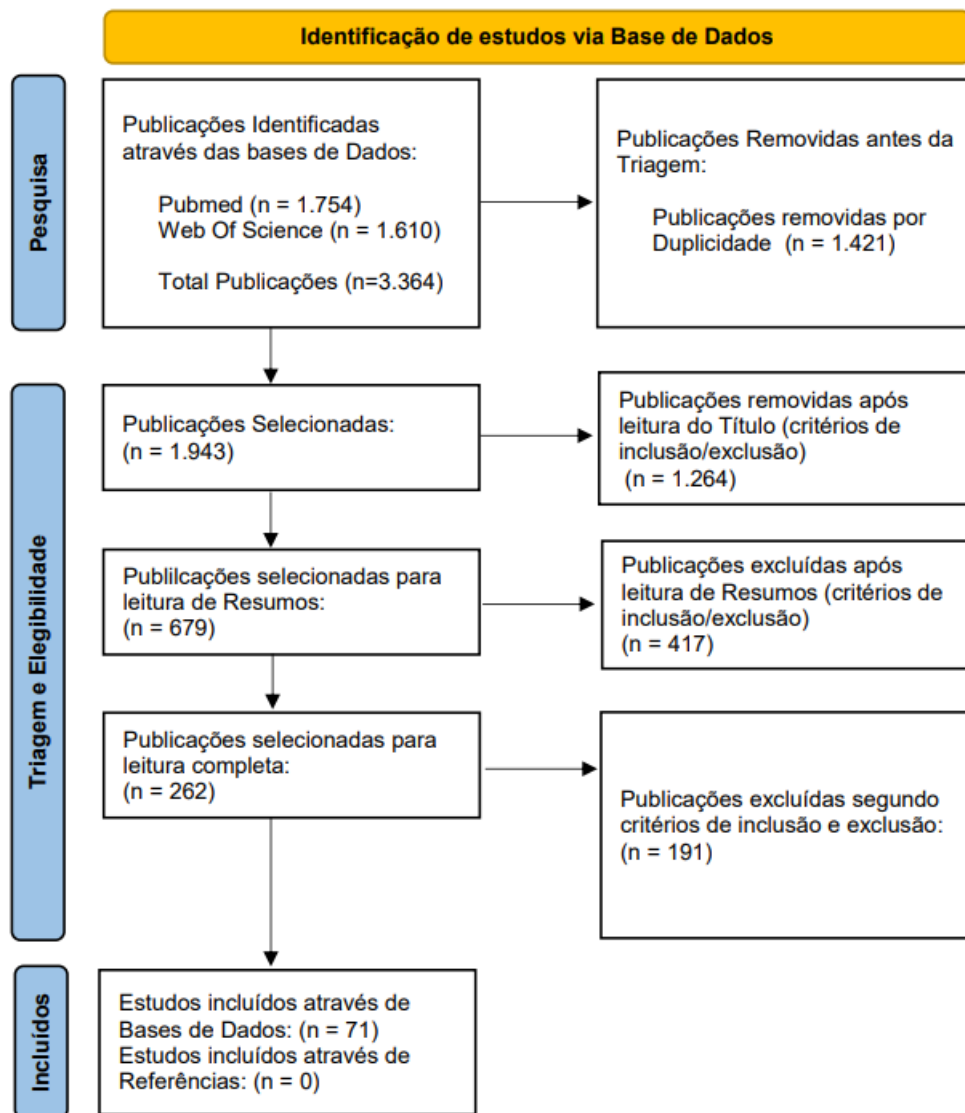


Figura 1: Fluxograma dos procedimentos realizados durante o processo de identificação dos estudos nas bases de dados com base na declaração PRISMA.

5.1.1 Pesquisa

A busca de artigos científicos relacionados com os sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação de neurônios GnRH em condições normais e modelos de SOP baseou-se em uma série de descritores associados de forma a restringir a lista de estudos específicos sobre o tema. Como palavras-chave selecionadas, temos: kisspeptina, síndrome dos ovários policísticos, NA, 5-HT, neurotransmissores, eixo HHO, antidepressivo, hormônios LH, FSH e GnRH e depressão.

A fim de garantir que os termos utilizados fossem reconhecidos e que publicações com informações coerentes sobre o tema fossem recuperadas, todas as palavras-chave foram

inseridas na base de dados *Medical Subject Headings (MeSH)* e seus respectivos descritores foram incluídos na pesquisa (Anexo 1).

Com o intuito de recuperar uma ampla gama de publicações de interesse, aumentando as chances de encontrar todas as pesquisas já realizadas sobre este tema, foram utilizadas duas das maiores e mais importantes bases de dados de busca gratuita voltadas à literatura biomédica e ciências da vida, Pubmed e Web of Science.

A busca nas duas bases de dados aconteceu entre os dias 13, 14, 16 e 22 do mês de agosto de 2021, segundo sintaxes em anexo (Anexos 2 e 3). No campo de busca das plataformas de pesquisa, todos os descritores selecionados foram utilizados de forma associada e os resultados das buscas estão ilustrados no quadro 1.

Quadro 1: Combinações de Busca nas Bases de Dados.

COMBINAÇÕES DE PALAVRAS-CHAVE/DESCRITORES				
Combinações	Palavras-Chave	Publicações Pubmed	Publicações Web Of Science	Total por combinações
1	Kiss + SOP	99	130	229
2	Kiss + Serotonina	24	24	48
3	Kiss + Serotonina + SOP	0	0	0
4	Kiss + Noradrenalina	18	18	36
5	Kiss + Noradrenalina + SOP	1	2	3
6	Kiss + Antidepressivo	8	5	13
7	Kiss + Antidepressivo + SOP	0	0	0
8	Kiss + GnRH + FSH + LH	148	183	331
9	Kiss + GnRH + FSH + LH + SOP	6	9	15
10	Kiss + Eixo HPG	222	248	470
11	Kiss + Eixo HPG + SOP	7	8	15
12	Kiss + Neurotransmissores	401	101	502
13	Kiss + Neurotransmissores + SOP	16	5	21
14	SOP + Serotonina	19	26	45
15	SOP + Noradrenalina	43	53	96
16	SOP + Antidepressivo	20	17	37
17	SOP + GnRH + FSH + LH	70	97	167
18	SOP + Eixo HPG	50	69	119
19	SOP + Neurotransmissores	182	54	236
20	Serotonina + GnRH + FSH + LH	4	11	15
21	Serotonina + GnRH + FSH + LH + SOP	0	0	0
22	Serotonina + Eixo HPG	21	24	45
23	Serotonina + Eixo HPG + SOP	1	3	4
24	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH	8	11	19
25	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH + SOP	0	0	0
26	Noradrenalina + Eixo HPG	9	9	18
27	Noradrenalina + Eixo HPG + SOP	0	1	1
28	SOP + Kiss + Serotonina + Noradrenalina	0	0	0
29	SOP + Depressão	377	502	879
Total por Base de Dados		1.754	1.610	
Número de Publicações encontradas		3.364		-

5.1.2 Triagem e elegibilidade

O processo de triagem consistiu em selecionar, dentre as publicações encontradas, aquelas que estavam de acordo com os critérios de elegibilidade (Anexo 4) e excluir todas as que não se enquadravam. Para isso, quatro procedimentos foram realizados, sendo a exclusão de títulos repetidos o primeiro deles. A partir disto, todos os demais procedimentos levaram em consideração informações contidas no título, no resumo/abstract e no texto completo, e foram excluídas todas as publicações que não respeitavam os critérios de elegibilidade.

Para atender os objetivos desta revisão, foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2010 a 2021 (escolha arbitrária) e sem restrição de idiomas para que fosse possível alcançar o maior grupo de pesquisadores mundiais sobre o tema. Apenas publicações com espécies de roedores (ratos e camundongos) foram selecionadas, para diminuir variabilidade experimental/metodológica, além de serem modelos de SOP bastante utilizados, com características próximas às encontradas em humanos (STENER-VICTORIN et al., 2020; WALTERS et al., 2018b).

Com o intuito de analisar dados sobre os sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação dos neurônios GnRH em condições normais e em modelos de SOP, todas as publicações com resultados em fêmeas que abordem mecanismos centrais, desordens emocionais e atividades celulares *in vitro* foram incluídos. Artigos que avaliem neuromoduladores centrais, como kisspeptina, NA, DA, 5-HT, GABA, glutamato, ACh, entre outros, foram inseridos nesta revisão.

Todos os estudos cujo objetivos não estivessem relacionados com mecanismos centrais como, com exercícios físicos e/ou qualidade de vida (dietas), metabolismo periférico e/ou cirurgias (bariátrica), foram excluídos. Além disso, pesquisas realizadas com ênfase em pós-parto, puberdade, gestantes, análise em período pré-natal, menopausa também foram excluídos, uma vez que nestes períodos do desenvolvimento as alterações hormonais são intensas e intrínsecas de cada fase e este seria mais um fator de interferência nos resultados de mecanismos centrais (ABREU; KAISER, 2016; GRATTAN; LADYMAN, 2020; KLING, 2019).

Relatos de caso e tratamento de reprodução humana *in vitro* foram igualmente excluídos por se tratarem de estudos em humanos, que é também um dos critérios de exclusão desta revisão. Publicações com foco nos fármacos, que não antidepressivos e não agonistas e antagonistas dos neuromoduladores tema desta revisão, terapias alternativas (eletroacupuntura / acupuntura / plantas medicinais) e artigos de revisão não foram inseridos neste estudo.

5.2 ETAPA II – Categorização dos artigos de acordo com o modelo experimental

Finalizada a triagem, 71 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática e então categorizados de acordo com modelo experimental utilizado. Para essa categorização, utilizou-se dados da sessão de metodologia a partir da leitura e transcrição de cada artigo em planilhas do Excel. A interpretação, organização e armazenamento dos dados referentes a categorização do modelo experimental foi realizada por dois revisores (JD e TG) individualmente. Ao final desse fichamento (Quadro 2), as informações foram confrontadas e a análise de um terceiro revisor foi solicitada para os casos de divergências.

Do montante de 71 artigos, 62 foram realizados com modelos animais *in vivo* (destes, 6 apresentam resultados *in vivo* e *in vitro*) e 09 com culturas de células *in vitro*. Códigos, compostos por duas letras e um número sequencial, foram dados a cada publicação inserida na revisão: CI-1, CI-2... para estudos em cultura de células *in vitro* e RO-1, RO-2... para modelos animais *in vivo* (roedores).

Uma segunda categorização foi realizada com o intuito de separar as publicações referentes aos mecanismos de circuitos neurais que controlam a reprodução daqueles relativos apenas à SOP. Para isso, a estratégia “PICO” foi utilizada, de modo que as intervenções foram capazes de definir se a população estudada representava um modelo animal de SOP ou não. Todas as demais análises (qualitativas e quantitativas) foram realizadas a partir desta divisão.

Quadro 2: Dados para Fichamento.

DADOS PARA FICHAMENTO	
Tópico	Itens
Identificação da Obra	Código da Publicação Autores Título Ano de Publicação DOI Local da Pesquisa Revista Publicada
Protocolos	População N Amostral Idade Testes realizados Intervenções Doses Durações Grupo Controle
Desfecho	Resultados Conclusão
Riscos de Viés	Ferramenta de avaliação Score do Risco de Viés Fragilidade identificada Fragilidade declarada Financiamento
PICO	População Intervenção Controle Desfecho

5.3 ETAPA III - Análise de riscos de viés

Para análise de riscos de viés foram utilizadas duas ferramentas distintas: o Syrcle's risk of bias (Rob-Syrcle) para artigos que utilizaram modelos *in vivo*; e o Protocolo ESA para artigos que utilizaram modelos *in vitro*. Todas as publicações incluídas neste estudo foram individualmente avaliadas, com base na ferramenta adequada para o modelo experimental utilizado, e organizadas em planilhas do programa Excel e Software Review Manager versão 5.4. Importante ressaltar que os seis artigos que fizeram intervenções em ambos os modelos foram avaliados pelas duas ferramentas.

5.3.1 Rob-Syrcle

O Rob-Syrcle foi utilizado na presente revisão para analisar os riscos de viés em artigos que utilizaram modelos *in vivo*. Este instrumento foi desenvolvido a partir da ferramenta RoB da Cochrane (HOOIJMANS et al., 2014) e indicado pela plataforma PROSPERO. Possui dez questões (Anexo 5) compreendidas entre os tópicos viés de seleção, de desempenho, de detecção, de atrito, reportado e outros vieses, com três opções de respostas, sendo, "Sim",

“Não” ou “Incerto”, para interpretações de “baixo”, “alto” ou “Incerto” risco de viés, respectivamente. Segundo as normas de aplicabilidade do instrumento, sempre que uma informação não estiver clara no corpo do artigo ou não for mencionada a mesma deve ser considerada como “incerto”. Dessa forma, foi considerado que, se não estava claramente descrito não é possível ter certeza se determinado protocolo/procedimento foi de fato realizado/respeitado.

Os dados sobre a análise de riscos de viés dos 62 artigos com estudos *in vivo* incluídos na presente revisão foram plotados em gráfico de barras com auxílio do Software Review Manager, versão 5.4 separando os resultados por questão avaliada (Anexo 7) e utilizando o Excel para análise por publicação (Fig. 2). Como nenhum dos estudos avaliados apresentou “Alto Risco de Viés”, todos foram considerados apropriados para compor o *corpus* de análise da presente revisão. Por outro lado, constatou-se que todos os artigos analisados apresentaram potenciais riscos de viés em diferentes domínios e, portanto, nenhum deles atendeu a 100% dos critérios de qualidade metodológica. Dentre as fragilidades identificadas destaca-se que nenhum dos estudos avaliados apresentou informações claras em relação a métodos de geração de sequência para alocação dos animais, detalhes sobre o cegamento dos pesquisadores antes e após a alocação dos grupos e alojamento aleatório dos grupos experimentais durante todo o experimento.

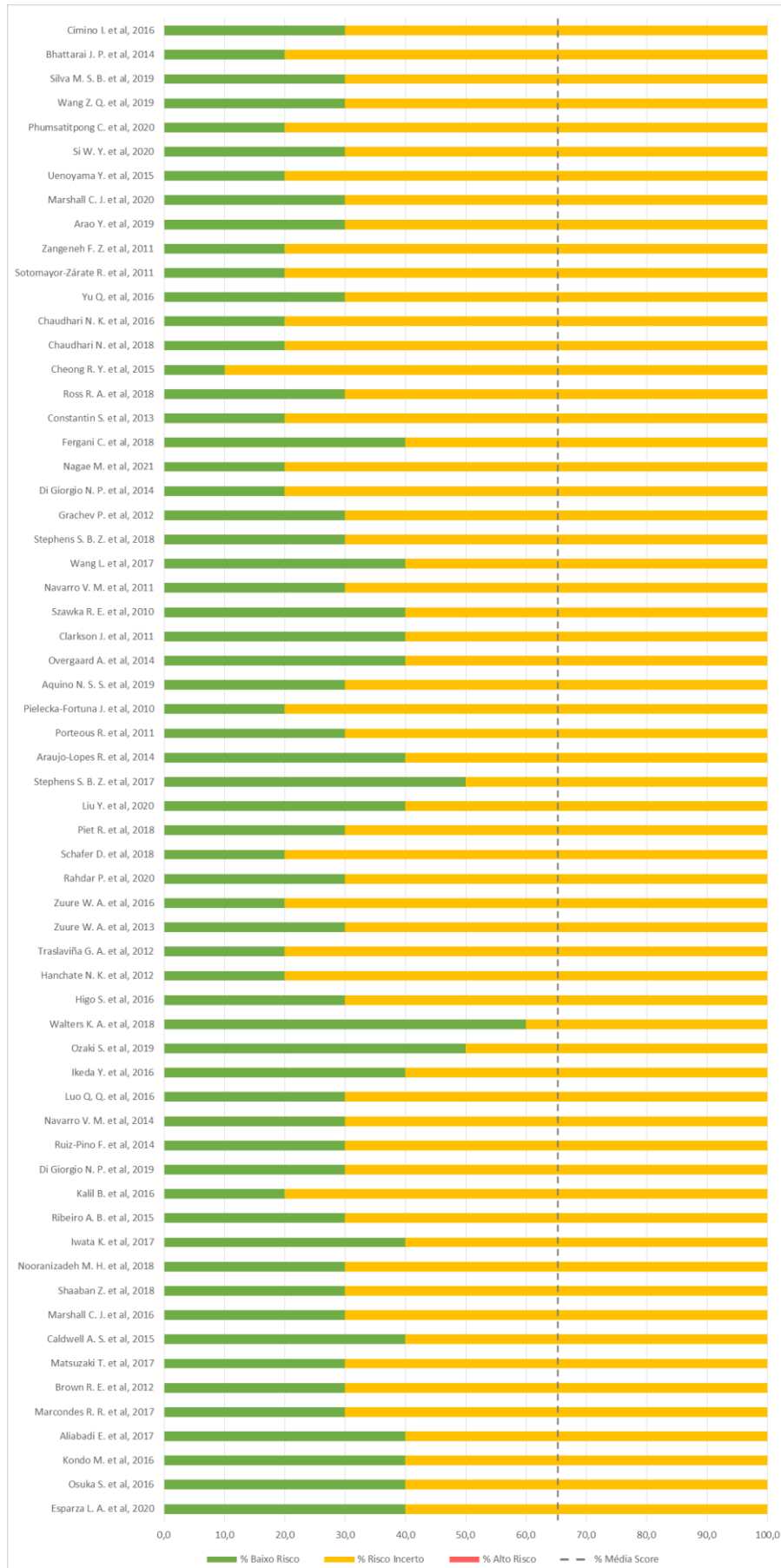


Figura 2: Risco de Viés – Rob-Syrcle – modelos *in vivo*.

5.3.2 Protocolo ESA

O Protocolo ESA foi utilizado na presente revisão para analisar os riscos de viés naqueles artigos que utilizaram modelos *in vitro*. Para esta análise a plataforma PROSPERO não indica nenhum protocolo, justificado pela ausência de consenso sobre as ferramentas existentes de avaliação de risco de viés para modelos *in vitro* (TRAN et al., 2021). Diante disso, na presente revisão, foi adaptada a aplicação do Protocolo ESA, uma vez que se mostrou mais direcionado aos tipos de pesquisa com cultivo celular. O Protocolo ESA (NASSER et al, 2022) para estudos *in vitro* (<https://osf.io/zr6sc>) foi publicado no Open Science Framework (OSF), vinculado ao Center for Open Science (COS – www.cos.io/). Contempla dezoito itens (Anexo 6) separados por duas questões de triagem iniciais, seleção de amostra e configuração experimental, reagentes e células, tamanho da amostra, alocação aleatória para grupos, ocultação de alocação cega e avaliação de resultados e atrito/exclusões. As opções de respostas seguem o mesmo padrão estabelecido pelo Rob-Syracle (“Sim”, “Não” e “Incerto”).

No total, foram avaliados 15 artigos, sendo nove somente com intervenções em cultura de célula e seis apresentando experimentos em animais e células. Os dados sobre a análise de riscos de viés dos 15 artigos incluídos na presente revisão foram plotados em gráfico de barras (análise por publicação- Fig. 3 e análise por questões- Anexo 8). A maioria dos estudos avaliados apresentaram “baixo risco de viés” e risco “incerto”. Entretanto, algumas publicações mostraram “alto risco de viés” nos parâmetros de tamanho amostral e/ou indicação de exclusão de amostra ao longo do estudo. A avaliação da qualidade metodológica de trabalhos *in vivo* e *in vitro* não excluiu estudos desta revisão, mas apontou os potenciais riscos de viés, segundo os critérios avaliados nas duas ferramentas utilizadas.

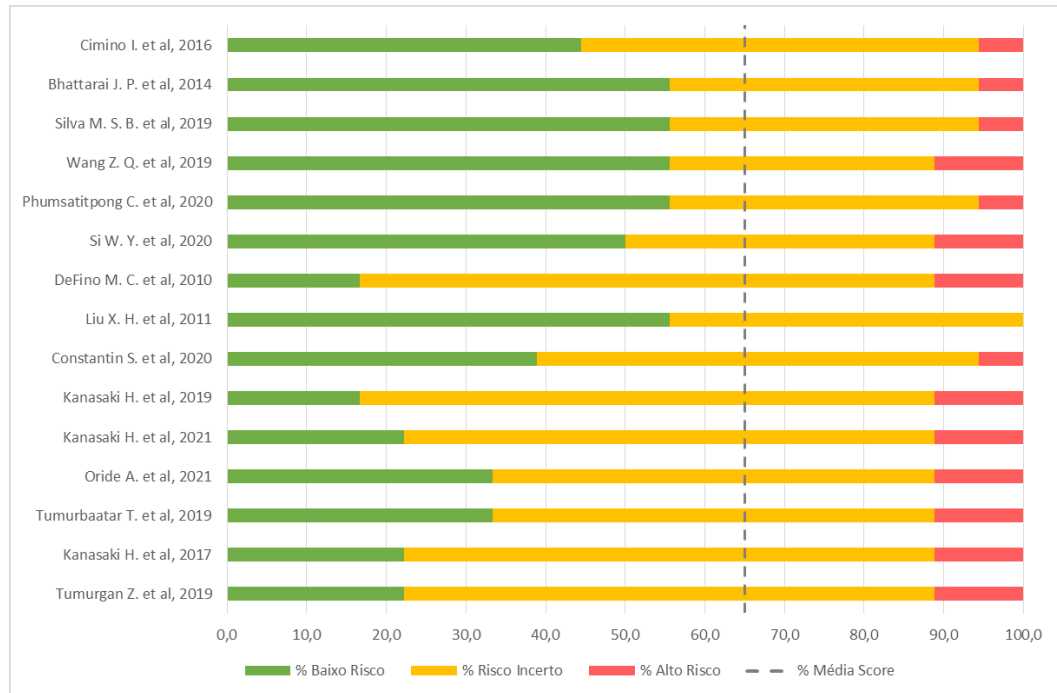


Figura 3: Risco de Viés – Protocolo ESA – modelos *in vitro*.

5.4 ETAPA IV - Análise qualitativa dos artigos

A análise qualitativa dos artigos foi realizada a partir da leitura na íntegra das 71 publicações por dois revisores (JD e TG). Os dados acerca dos mecanismos de regulação do eixo HHO foram organizados em planilhas do Excel de acordo com as seguintes perguntas norteadoras: 1) Quais os neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH ao longo do ciclo reprodutivo normal? 2) Como os neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH estão alterados ao longo do desenvolvimento da SOP nos diferentes modelos experimentais?

Para atender ao primeiro questionamento, 42 artigos sobre modulação neuroendócrina de circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas utilizando modelos animais *in vivo* e 9 com cultura celular em *in vitro* foram incluídos. Uma tabela com resultados qualitativos (Anexo 9) foi construída resumindo os principais achados dos 51 artigos científicos agrupados por grupos de neuromoduladores avaliados.

Para atender ao segundo questionamento, 20 artigos foram incluídos e organizados a partir do tipo de modelo de SOP utilizado. Uma tabela com resultados qualitativos (Anexo 10) foi construída resumindo os principais achados desses 20 artigos científicos separados por grupos de intervenções para indução da SOP.

6. RESULTADOS

Esta revisão sistemática conta com 71 artigos científicos publicados entre os anos de 2010 e 2021, cuidadosamente selecionados a partir de critérios de elegibilidade que restringem o tema da pesquisa para estudos relacionados a modulações neuroendócrinas dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva (51 artigos – 72%) e modelo de SOP em animais (20 artigos – 28%).

Há na literatura, uma variedade de modelos animais reproduzindo características semelhantes a SOP humana, e que são utilizados com o intuito de entender a etiologia, manutenção e as consequências desta síndrome. Das 20 publicações inseridas nesta revisão, tem-se protocolos para indução de SOP por letrozol (LET) (4), androgênios (dihidrotestosterona –DHT, testosterona – T, propionato de testosterona -TP) (12), valerato de estradiol (VE) (3), desidroepiandrosterona – DHEA (1), bloqueador da ação da progesterona chamado mifepristona (RU486) (1), todos administrados em dosagens e fases do desenvolvimento distintas.

Além destes, um grupo de pesquisadores induziu a SOP a partir de animais transgênicos, knockout para receptor de estrogênios tipo α (ER α KO) (1) e dois grupos induziram a SOP por estresse com exposição à luz constante (2). É importante ressaltar que o total de grupos de resultados soma-se 24, porque três publicações utilizaram mais de um modelo de SOP no mesmo estudo (MARCONDES et al, 2017; OSUKA et al, 2016; SOTOMAYOR-ZÁRATE et al, 2011) e um artigo apresentou resultados de mecanismos gerais e acrescentou um grupo experimental de modelo animal de SOP DHT pré-natal (CIMINO et al, 2016). Portanto, estes trabalhos aparecem e forma repetida no decorrer das tabelas.

Por se tratar de uma revisão sistemática elaborada a partir de estudos em modelos animais, os resultados são referentes a roedores (ratos e/ou camundongos) fêmeas. Todos os demais resultados (machos e tecidos humanos), que por ventura façam parte das publicações selecionadas, foram desconsiderados.

6.1 Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas

A tabela 1 apresenta os principais resultados das publicações que avaliaram mecanismos envolvidos nas modulações neuroendócrinas dos circuitos neuronais da função reprodutiva de fêmeas. Os dados foram agrupados com base nos neuromoduladores estudados, e, portanto, os artigos que englobam mais de um neuromodulador aparecem mais de uma vez na tabela. Com isso, temos um total de 69 grupos de resultados a partir dos 51 artigos selecionados.

Dada a importância da kisspeptina na regulação dos neurônios GnRH e consequente manutenção reprodutiva das fêmeas (UENOYAMA et al., 2021), dos 69 resultados agrupados na tabela 1, 44 deles mencionam de alguma forma a interação da kisspeptina (administração de KP-10, expressão de mRNA de kiss, entre outros) com outro neuromodulador. Entretanto, optamos por agrupar os artigos segundo o modulador central avaliado.

Neste contexto, temos, vinte e sete publicações que analisaram atividades e expressões neuronais, onde 63% deles eram referentes aos neurônios kisspeptina (53% camundongo e 47% rato), 15% neurônios produtores de kisspeptina, neurocinina B (NKB) e Dyn (KNDy) do núcleo arqueado (ARC) (100% rato), 7% neurônios produtores de peptídeo relacionado à RFamida-3 (RFRP-3), postulado como um inibidor de GnRH (50% rato e 50% célula sem identificação de espécie de origem) e 15% neurônios tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA) (25% camundongo e 75% rato). Dentro do grupo de neurônios, apenas 22% foram realizados em cultura de células *in vitro*.

O papel dos neurotransmissores na atividade dos neurônios GnRH foi avaliada por 25 publicações (36%), dentre os quais 60% eram relacionadas aos neurotransmissores aminérgicos (GABA -73% e glutamato -27%), 8% referentes às monoaminas (NA - 50% e 5-HT -50%), 24% mostraram resultados com neurotransmissores da família das taquicininas (substância P - SP - 50%, neurocinina A - NKA -33% e NKB - 17%) e por fim, 8% dos trabalhos avaliaram a ação do óxido nítrico (NO), um neurotransmissor gasoso que tem influências na regulação de GnRH, através de uma inter-relação com a kisspeptina. Do total de publicações de neurotransmissores, a grande maioria (80%) foi realizada utilizando camundongos e apenas 20% (do total) realizaram análises em cultura celular *in vitro*.

Os neuro-hormônios estudados e incluídos nesta revisão foram a vasopressina (AVP), com apenas uma publicação usando camundongo *in vivo* e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), com dois trabalhos utilizando rato e camundongo também *in vivo*.

Além dos neurônios, neurotransmissores e neuro-hormônios envolvidos na regulação do eixo HHO, temos também hormônios que atuam nessa modulação. Dentre os hormônios identificados na literatura e inseridos nesta revisão, 6 artigos faziam menção aos hormônios esteroides, sendo 33% androgênios, 50% estrogênios e 17% progestogênios, e 8 aos não esteroidais. No grupo dos hormônios não esteroidais, um artigo avaliou a ação da prolactina (PRL), um a relação dos peptídeos intestinais vasoativos (VIP) com neurônios kisspeptina, três analisaram o polipeptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária (PACAP) e três utilizaram o hormônio antimulleriano (AMH) em suas análises. Dos quatorze artigos que avaliaram a ação de hormônios, 71% usou camundongos e apenas 21% utilizaram amostras *in vitro*.

Com base neste levantamento bibliográfico foi possível elencar e filtrar os principais achados em relação a modulação dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas. Já é bem estabelecido, por exemplo, que neurônios kisspeptina têm papel fundamental na manutenção do eixo HHO por regular a secreção de GnRH/LH por meio de duas subpopulações neuronais, uma na região do núcleo periventricular anteroventral (AVPV) e outra no ARC, onde esses neurônios kisspeptina coexpressam NKB e Dyn.

A atividade dos neurônios liberadores de kisspeptina é influenciada por diferentes sinalizações dependendo da sua localização. Entre esses moduladores estão hormônios como a AVP, ativina, estrógeno, progesterona (P4), AMH, leptina e PRL. Os trabalhos selecionados também mostraram diversos neurotransmissores que regulam os neurônios kisspeptina, como a NA, DA, GABA, glutamato, SP, NO, entre outros (detalhes na tabela 1).

Tabela 1: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas.

Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvida na função reprodutiva de fêmeas													
Neuromodulador	Sistema Experimental	População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód					
Kisspeptina (n= 17)	in vivo	Camundongo	KissKO+E2 + Agonista NKB	KissKO+E2 sem Agonista NKB	aumento da concentração de LH	6	FERGANI <i>et al.</i> , 2018	RO-48					
			Ativação quimiogênica KNDy ARC (KissKO)	animais WT	Sem efeito na estimulação de secreção de LH								
			Agonista NKB+E2 em KissKo e WT no MePD	KissKO	aumento da concentração de LH								
			Sem intervenção	-	Kiss hipofisária presente a partir 13º dia embrionário. Porcentagem de Kiss aumenta ao longo da vida								
			THKO em Kiss AVPV	animais WT	Sem alteração de índices reprodutivos (completamente férteis)								
			Kiss1-IRES-Cre+ve + Chr2	animais WT sem Chr2	Aumento da secreção de LH. Aumento de LH não é diferente entre exposição contínua ou explosiva								
	in vitro	Camundongo	Sem intervenção	-	KissAVPV expressam galanina e metacefalina. KissARC expressam galanina, mas não metacefalina	3	PIET <i>et al.</i> , 2018	RO-30					
			Neurocinina B (NKB)	animais sem NKB	Kiss ARC ativado por NKB								
			Sem intervenção	-	KissRP3V mostra PA por ativação da luz. Redução de PA com 40Hz.								
			KissRP3V/Chr2	-	Responderam 99% a luz. Luz azul e aumentaram o disparo retardado e reversível no PA.								
			Sem intervenção	-	71% dos neurônios GnRH aumentam os disparos em resposta a luz azul.								
			Ativina	sem ativina	ARC - aumenta expressão de Kiss. AVPV - não altera expressão de Kiss								
	Folistatina	sem folistatina	ARC - reduz expressão de Kiss. AVPV - expressão de folistatina regulada positivamente por indução de E2										
	Inibina A e Inibina B	sem inibina A e Inibina B	ARC - Inibina A reduz expressão de Kiss e inibina B não altera expressão de Kiss										
	KP-10	sem KP-10	GnRH+KP10 ↑mRNA Kiss										
	SP1	sem SP1	Superexpressão de SP1 aumenta atividade do gene mGPR54. Região 1752 bp é região promotora do gene mGPR54										
	in vivo	Rato	OVX	animais sem intervenção	Maior expressão de Kiss e NKB na região ARC rostrorocaudal. Maior número de células Kiss positivas em OVX e sem diferença estatística no número de células NKB entre os grupos intervenção e controle.	6	OVERGAARD <i>et al.</i> , 2014	RO-37					
			OVX+E2	animais sem intervenção	Maior expressão de Kiss e NKB na região ARC rostrorocaudal. Sem diferença estatística no número de células Kiss + entre intervenção e controle. Maior número de células NKB e maior densidade de fibras Kiss e NKB								
			KissKO	animais WT	LH e FSH quase indetectáveis. Redução de mRNA receptores de GnRH, Lhb e FSHb. Ausência expressão de Kiss ARC e AVPV.								
			KissKO + neurotransmissores	animais WT sem intervenção	Neurotransmissores aspartato, Glutamato e NA falharam em estimular secreção de LH								
Sem intervenção			-	Pico da expressão de Kiss, Kiss1r e GnRH acontece na fase adulta. Aumento da expressão de E2, LH e FSH da infância até puberdade. Redução de E2 na fase adulta comparada com puberdade. LH e FSH sem alterações nas concentrações entre as fases adulta e puberdade									
Sem intervenção			-	Mínima colocalização de Kiss1R/ER-α em neurônios Kiss PVN e ARC									
Sem intervenção			-	Kiss1r imunorreativo a GnRH em POA e OVLT. Kiss1r/OTno PVN medial. Maior concentração de Kiss no RP3V e ARC. NKB/Kiss no ARC. Sem mRNA de Kiss1r e AVP no PVN									
Sem intervenção			-	KissRP3V coexpressa TH. KissARC não coexpressa TH. KissRP3V é crucial para pico LH									
in vitro			Rato	KP-10	células sem KP-10				GT1-7 - Kiss pulsátil aumenta mRNA GnRH. Células neuronais – Kiss estática e pulsátil aumentam mRNA GnRH	2	KANASAKI <i>et al.</i> , 2017	CI-2	
				KP-10	células sem KP-10				AVPV - KP10 aumenta mRNA de Kiss-1 e não altera mRNA GnRH. ARC - KP10 aumenta mRNA e proteína Kiss e GnRH. Célula fetal - KP10 aumenta mRNA de Kiss-1.				
	E2	células sem E2		AVPV - E2 aumenta expressão de mRNA Kiss. ARC - E2 não altera expressão de mRNA de Kiss									
	GnRH	células sem GnRH		AVPV - GnRH aumenta expressão de mRNA de Kiss-1 e não altera mRNA GnRH. ARC - GnRH aumenta expressão de mRNA e proteína Kiss e GnRH. Célula fetal - GnRH aumenta mRNA GnRH									

Tabela 1: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas - continuação.

Neuromodulador	Sistema Experimental	População	Intervenção	Controle	Desfecho	nº Estudos	Autores	Cód
KNDy (Kiss/NKB/Dyn) (n=4)	in vivo	Rato	Agonista NK3R (senktide)	animais sem senktide	NKB/NK3R em KNDy ARC é fundamental na secreção GnRH/LH, provocando aumento de LH	4	NAVARRO <i>et al.</i> , 2011	RO-40
			OVX+E2 + senktide / OVX + senktide	OVX+E2 + veículo / OVX + veículo	Agonista de NK3R aumentou secreção de LH em animais OVX+E2 e reduziu secreção em animais OVX. Mostrando que a regulação por FB- é dependente de E2			
			OVX+E2 + agonista NK3R (senktide) + nor-BNI	OVX+E2 + veículos	NKB suprime gerador pulsos GnRH dose-dependente de KOR e regula exp gênica de neurônios GnRH			
			Agonista NK3R (senktide)/Antagonista Dyn	animais tratados com veículo	Senktide não altera secreção de FSH. Associação de Antagonista Dyn+agonista NKB aumentam secreção de LH e FSH.			
			KissKO ARC	animais WT	Resgate >20% de neurônios KNDy mantém função ovariana por manter pulsatilidade GnRH/LH		NAGAE <i>et al.</i> , 2021	RO-47
RFRP-3 (n=2)	in vivo	Rato	RFRP3 / SP / SPRA / RF9 e associações	animais tratados com veículo	RFRP-3 reduz secreção de LH. Associação de SP+RFRP3 não alteram secreção de LH. Associação de SP+RFRP3+SPRA reduzem secreção de LH. Associação de SP+RFRP3+RF9 aumentam secreção de LH. RFRP-3 reduz comportamento sexual.	1	RAHDAR; KHAZALI, 2020	RO-28
	in vitro	-	RFRP3 / Melatonina /E2	células tratadas com veículos	RFRP-3 aumenta expressão de Kiss e mRNA de CRH no AVPV. Melatonina e E2 aumentam expressão RFRP-3 no AVPV.	1	KANASAKI <i>et al.</i> , 2019	CI-6
TIDA (n=4)	in vivo	Camundongo	Kiss1rKO +KP10	animais WT sem KP10	PRL aumenta quando administrado KP10. Secreção de PRL não sofre influência em animais Kiss1rKO com ou sem KP10.	1	AQUINO <i>et al.</i> , 2019	RO-36
	in vivo	Rato	KP10 / E2 e associação	animais sem intervenção	Associação de KP10+E2 aumenta secreção de PRL e reduz concentração de DOPAC. KP10 aumenta secreção de LH. 30% de neurônios TIDA coexpressam ERα no ARC	3	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2015	RO-13
			OVX+E2 + KP10 / OVX + KP10	OVX+E2 + veículo e OVX + veículo	Em animais OVXE2 KP10 aumenta secreção de PRL e LH. Em animais OVX secreção de PRL e LH não foi alterada. KP10 reduz concentração de DOPAC e reduz relação DOPAC/DA na ME em OVX+E2		SZAWKA <i>et al.</i> , 2010	RO-39
			Kiss1rKO	animais WT	Bloqueio Kiss1r na resposta de TIDA e PRL ↑PRL quando adm KP10. KP10 ↓ DOPAC/DA. TIDA hipotalâmicos no PE exibem alta expressão de npffr1 e são desprovidos de Kiss1r		AQUINO <i>et al.</i> , 2019	RO-36
AVP (n=1)	in vivo	Camundongo	transgênicos OVX + AVP	transgênicos OVX sem AVP	AVP ativa neurônios Kiss ARC caudal de maneira sexualmente dimórfica (maior em fêmeas)	1	SCHAFER <i>et al.</i> , 2018	RO-29
CRH (n=2)	in vivo	Camundongo	OVXE + Agonista CRHR-1	OVX sem Agonista CRHR-1	Sem colocalização CRHR1 e GnRH. Ativação CRHR1 ↑ transmissão GABAérgica para GnRH em OVXE	1	PHUMSATITPONG <i>et al.</i> , 2020	RO-42
	in vivo	Rato	Antalarmina, stressin2-B, estresse por contensão	animais sem intervenção	Estresse contensão aumenta secreção de LH, FSH e CT via CRH-R1 e parcialmente por CRH-R2, mediado por noradrenalina	1	TRASLAVIÑA; FRANCI, 2012	RO-25
Androgênicos (n=2)	in vivo	Camundongo	NeuroARKO	animais WT	Maior concentração de LH e sem alteração na concentração de FSH. Redução de mRNA Kiss1 AVPV. Aumento de mRNA Kiss1 ARC, NKB e Pdyn	2	WALTERS <i>et al.</i> , 2018	RO-22
			WT+DHT e PitARKO com e sem DHT	animais WT sem DHT	DHT em AR impede ciclicidade, reduz fertilidade e reduz a responsividade dos gonadotrofos ao GnRH		WANG <i>et al.</i> , 2019	RO-59
Estrogênicos (n=3)	in vivo	Camundongo	KERKO OVX e KERKO OVXE + dynA, kisspeptina, GnRH	animais WT OVX e WT OVXE	ER-αKO em Kiss - reduz Glut AVPV e aumenta Glut ARC. Durante FB+ Glut ARC reduz e Glut AVPV aumenta. Durante FB- Glut AVPV reduz e Glut ARC aumenta	3	WANG <i>et al.</i> , 2017	RO-43
			ERαKO / ERβKO / GABAbRKO OVX e OVXE	WT OVX e WT OVXE	E2 via ER-α aumenta expressão de Kiss nas regiões BNST e LS. GABA e E2 regulam Kiss nas regiões BNST, LS e AMG de maneira independente.		STEPHENS <i>et al.</i> , 2018	RO-44
			ERαKO em neurônios GABA e Glutamatergicos	animais WT	ER-αKO GABA são inférteis, FB+ anormal. ER-αKo Glu são inférteis, FB- anormal e FB+ ausente		CHEONG <i>et al.</i> , 2015	RO-51
Progestogênicos (n=1)	in vivo	Camundongo	Progesterona, nor-BNI, antagonista GABAA e antagonista GABAB	animais sem intervenção	P4 suprime pico LH por agir em receptores Dyn e GABAA em neurônios Kiss no AVPV. nor-BNI e antagonista GABAA resgataram pico LH. Antagonista GABAB sem efeito	1	LIU <i>et al.</i> , 2020	RO-31
PRL (n=1)	in vivo	Rato	OVX e OVXE + prolactina	WT e OVX	Kiss ARC possui receptores PRL. PRL inibe expressão de Kiss ARC. OVX+PRL reduz expressão de Kiss ARC e reduz secreção de LH. OVXE2+PRL não altera expressão de Kiss ARC, mas aumenta expressão de Kiss AVPV	1	ARAUJO-LOPES <i>et al.</i> , 2014	RO-33
VIP (n=1)	in vivo	Camundongo	transgênicos OVX + VIP	transgênicos OVX sem VIP	VIP ativa neurônios Kiss no ARC caudal de maneira sexualmente dimórfica (ausente em macho)	1	SCHAFER <i>et al.</i> , 2018	RO-29
PACAP (n=3)	in vivo	Camundongo	transgênicos + Leptina recombinante	animais WT	Parte da sinalização da leptina para GnRH é via PACAP PMV, mas não chega a afetar a reprodução	1	A ROSS <i>et al.</i> , 2018	RO-50
	in vitro		PACAP e E2. Antagonista de receptores de PACAP e inibidor da proteína quinase A	animais sem intervenção	PACAP aumenta expressão de mRNA Kiss-1 AVPV e ARC. Antagonista receptor PACAP aumenta expressão de mRNA Kiss-1. Inibidor de PKA reduz mRNA kiss-1 induzida por PACAP. E2 aumenta mRNA PACAP AVPV. PACAP aumenta expressão de CRH e neurotensina	1	TUMURBAATAR <i>et al.</i> , 2019	CI-3
	in vitro		células tratadas com PACAP	células sem intervenção	PACAP ↑ mRNA Kiss-1 rHypoE-8	1	TUMURBAATAR <i>et al.</i> , 2019	CI-3
AMH (n=3)	in vivo	Camundongo	AMH, TGFB1, inibidor de ALK2, Antagonista de GnRH	animais sem intervenção	AMHR2 é expresso em GnRH e presente desde embrião. TGFB1 não altera secreção de GnRH. Inibidor de ALK2 reduz atividade de AMH. Antagonista de GnRH bloqueou efeito de AMH. AMH aumenta frequência de pulsos de LH	1	CIMINO <i>et al.</i> , 2016	RO-63
	in vivo	Rato	AMH	células sem AMH	AMH aumentam as taxas disparos GnRH nos corpos celulares e fibras nervosas	1	CIMINO <i>et al.</i> , 2016	RO-63
	in vitro		KP-10 e AMH	células sem intervenção	AVPV, ARC e neurônio fetal exp AMHR2 e AMH. AMH não altera exp Kiss-1 AVPV, ARC e fetal, mas aumenta mRNA GnRH. AMH reduz expressão de Kiss-1 induzida Kiss em ARC. AMH não altera expressão de Kiss-1R, NKB e Dyn-A	1	ORIDE <i>et al.</i> , 2021	CI-4

Tabela 1: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas - continuação.

Neuromodulador	Sistema Experimental	População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
GABA (n=11)	in vivo	Camundongo	GABAB1KO + KP10 e WT+KP10	animais WT e sem KP10	GABAB1KO aumenta expressão Kiss1r e a administração de Kiss dessensibiliza Kiss1r, deixando de ter efeito estimulatório e reduzindo secreção de GnRH	7	GIORGIO <i>et al.</i> , 2019	RO-15
			LEPRKO em neurônios GABA	animais WT	LEPRKO GABA - reduz sinalização de LEP GABA nas regiões do ARC, hipotálamo lateral e DMN e não altera sinalização no NTS. Aumento corporal. FB- E2 mantido enquanto FB+ E2 prejudicado. Sem alterações nas posições GABAérgicas no soma e projeções de GnRH.		ZUURE <i>et al.</i> , 2013	RO-26
			LEPRKO	animais WT	GABA responsivo à leptina ao longo do MS, MnPO e acima do OVLT. Maior responsividade de LEP no ARC medial, DMN e PMV menor responsividade no AVPV, ARC rostral e caudal e LHA		ZUURE <i>et al.</i> , 2016	RO-27
			GABAB1KO	animais WT	97,7% Kiss1 AVPV e 71,3% ARC coexpressam GABAB1. 66% Kiss1 MeA coexpressam GABAB1. GABAB1KO - não altera número de células e expressão de mRNA de Kiss AVPV e ARC. No MeA, maior número de células e maior expressão de mRNA de Kiss		GIORGIO <i>et al.</i> , 2014	RO-46
			Kiss1-IRES-Cre+ve + ChR2	animais WT sem ChR2	GABARP3V - exposição a 2Hz não altera secreção de LH com 2Hz. Aumento potente na secreção e pico de LH com 10Hz		PIET <i>et al.</i> , 2018	RO-30
			OVX+Kiss e OVXE2+Kiss	animais sem intervenção	Kiss ↑ freq e amplitude da transmissão GABAérgica p/ GnRH na presença de E2. Ação Kiss dependente de E2 só afeta ARC (FB-). Sem alteração na sinalização de GABA no AVPV (FB+) com ou sem E2		CONSTANTIN <i>et al.</i> , 2013	RO-49
			Pentobarbital	sem pentobarbital	intervenção aboliu pico de LH.			
			KP-10	sem intervenção	aumento dos disparos de GnRH			
			Agonista GABA _A r	sem intervenção	induz 3 respostas distintas			
	Antagonista GABA _A r	sem pentobarbital	reduz taxa de disparo GnRH e aumenta intervalos de disparos					
	in vitro	Rato	Pentobarbital	sem pentobarbital	Não altera frequência média de disparos, número de disparos por min e intervalos entre disparos de GnRH	CONSTANTIN <i>et al.</i> , 2013	RO-49	
			Kiss1-IRES-Cre+ve + ChR2	animais WT sem ChR2	GABARP3V - Pico de resposta 100% com 2Hz, 92,7% com 10Hz. Fibras GABA/ChR2 no rPOA aumentam PA de GnRH. Administração de antagonista GABAA aboliu respostas GnRH. Bloqueio GABAA sem efeito	PIET <i>et al.</i> , 2018	RO-30	
			Ativação por estimulação elétrica	sem estimulação	GnRH recebem aportes GABAérgicos (50%) no AVPV. Ativação ↓freq libera GABA (inibitório via GABAB ou excitatório) no GnRH. Ativação de alta frequência no AVPV libera Kiss nos neurônios GnRH	LIU <i>et al.</i> , 2011	CI-8	
in vivo	Rato	Inibição de GABA-T	animais WT	aumenta GABA, mRNA de Kiss e GnRH no hipotálamo. Reduz expressão de GABA-T, GABABr e RFRP3	1	SI <i>et al.</i> , 2020	RO-19	
Glutamato (n=4)	in vivo	Camundongo	LEPRKO em neurônios Glutamato	animais WT	LEPRKO Glutamato - redução da sinalização de LEP glutamato nas regiões do PMV, VMN, rPOA ventral, hipotálamo lateral e MPA e sem alteração da sinalização no NTS. Efeito metabólico leve. Sem alteração nas fases do ciclo e fertilidade.	3	ZUURE <i>et al.</i> , 2013	RO-26
			OVX+Kiss e OVXE2+Kiss	animais sem intervenção	Kiss ↑ freq transmissão glutamatérgica p/ GnRH na presença de E2. Ação de Kiss dependente de E2 só afeta ARC (FB-). S/D sinalização glutamatérgica no AVPV (FB+) com ou sem E2		PIELECKA-F.; MOENTER, 2010	RO-35
			AMPA	animais sem intervenção	AMPA aumenta frequência de disparo de GnRH		CONSTANTIN <i>et al.</i> , 2013	RO-49
in vitro	Rato	Ativação por estimulação elétrica	sem estimulação	GnRH recebem aportes glutamatérgicos (33%) no AVPV. Ativação de baixa frequência no AVPV libera glutamato no GnRH. Ativação de alta frequência no AVPV libera Kiss no GnRH	1	LIU <i>et al.</i> , 2011	CI-8	
Noradrenalina (NA) (n=1)	in vivo	Rato	Prazosin - antagonista do receptor α-1 adrenérgico	sem intervenção	Antagonista de receptores adrenérgico bloqueiam pico de LH por abolição da entrada estimulatória de Kiss no GnRH. Sinalização α-adrenérgica afeta via circadiana regulando pico de LH	1	KALIL <i>et al.</i> , 2016	RO-14
Serotonina (5-HT) (n=1)	in vivo	Camundongo	5HT	sem 5HT	5-HT tem ação bifásica sobre neurônios GnRH. Ações de 5HT são dependentes de E2. Neurônios GnRH apresentam receptores de serotonina 5HT1A (inibitório) e 5HT2A (excitatória)	1	BHATTARAI <i>et al.</i> , 2014	RO-61
SP (n=3)	in vivo	Camundongo	Kiss1KO, OVX e OVXE com agonista de SP	animais WT sem agonista SP	Agonista de SP aumenta secreção de LH em OVXE2, mas não em KissKO. Expressão de mRNA de Tac1 (NKA e SP) no ARC e VMN e sem expressão no AVPV. Tac1 bastante presente em Kiss ARC e minimamente em Kiss AVPV e GnRH	1	NAVARRO <i>et al.</i> , 2014	RO-17
			SP1	sem SP1	SP não altera secreção de LH e FSH	2	RUIZ-PINO <i>et al.</i> , 2014	RO-16
	in vivo	Rato	SP1	sem SP1	aumenta secreção de LH e aumenta comportamento sexual		RAHDAR; KHAZALI, 2020	RO-28
			SP+RFRP3	sem SP+RFRP3	não altera secreção de LH			
			SP+RFRP3+SPRA	sem SP+RFRP3+SPRA	reduz secreção de LH			
			SP+RFRP3+RF9	sem SP+RFRP3+RF9	aumenta secreção de LH			

Tabela 1: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na função reprodutiva de fêmeas - continuação.

Neuromodulador	Sistema Experimental	População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
NKA (n=2)	<i>in vivo</i>	Camundongo	Kiss1KO, OVX e OVXE com agonista de NKA	animais WT sem agonista NKA	Agonista de NKA aumenta secreção de LH em OVXE2, mas não em KissKO. Expressão de mRNA de Tac1 (NKA e SP) no ARC e VMN e sem expressão no AVPV. Tacr2 ausente em Kiss e GnRH no ARC, AVPV e PeN	1	NAVARRO <i>et al</i> , 2014	RO-17
	<i>in vivo</i>	Rato	NKA	sem NKA	provoca aumento transitório da secreção de LH e aumenta de forma persistente a secreção de FSH	1	RUIZ-PINO <i>et al</i> , 2014	RO-16
NKB (n=1)	<i>in vivo</i>	Camundongo	Kiss1KO, OVX e OVXE com agonista de NKB	animais WT sem agonista NKB	Agonista de NKB aumenta secreção de LH em OVXE2, mas não em KissKO. Tacr3 muito presente em Kiss ARC e minimamente presente em Kiss AVPV e GnRH	1	NAVARRO <i>et al</i> , 2014	RO-17
NO (n=2)	<i>in vivo</i>	Camundongo	Transgênicos nocaute para NO	animais WT	Neurônios liberadores de NO do MePO e OVLTL (possuem receptores Kiss) são importantes para o FB+ E2 e participam como interneurônios de Kiss e GnRH. Neurônios NOS no ARC não possuem receptores de Kiss	1	HANCHATE <i>et al</i> , 2012	RO-24
	<i>in vitro</i>		tratamento com KP10	células sem intervenção	Inter-relação Kiss e NO gera modulação do período refratário de neurônios GnRH após exposição a Kisspeptina. Isso coloca o NO como importante componente da liberação tônica do GnRH.	1	CONSTANTIN <i>et al</i> , 2020	CI-7
Total						69		

6.2 Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por androgênios

A tabela 2 resume os principais achados obtidos a partir de modelos animais com características de SOP induzidos por androgênios. Encontramos um número significativo de variações desses modelos, tanto pelo tipo de androgênio administrado (DHT, T ou TP) quanto pelo período de indução da SOP, que variou entre administração nas fases pré-natal (50%), neonatal (17%), pré-púbere (25%) e adulta (8%).

Dos modelos com androgenização pré-natal, 4 trabalhos avaliaram os níveis plasmáticos de LH. Destes, 2 encontraram níveis elevados (OSUKA et al., 2016; SILVA et al., 2019), 1 identificou correlação positiva entre AMH e secreção de LH (CIMINO et al., 2016) e apenas 1 não encontrou diferença entre níveis de LH e expressão de mRNA de neurônios KNDy (CALDWELL et al., 2015). A indução de SOP durante as fases pré-púbere foi realizada em 3 artigos (BROWN et al., 2012; CHAUDHARI et al., 2016; IWATA et al., 2017), enquanto a indução na fase adulta foi feita em apenas 1 artigo (OSUKA et al., 2016). A associação de DHT pré-natal em animais knockout para receptores de andrógenos (ARKO), não mostrou alteração de morfologia ovariana. No geral, os trabalhos indicam fortemente que a sinalização de receptores de androgênios (ARs) é um importante mediador no desenvolvimento das características da SOP. Ficou evidente também que essa sinalização via AR é alta em neurônios produtores de kisspeptina, confirmando a importância dessa circuitaria para a etiologia da síndrome (detalhes na tabela 2). Alguns dos trabalhos selecionados no presente estudo mostraram ainda que ocorrem alterações (tanto aumento quanto redução) da sinalização de neurotransmissores como a NA, DA, 5-HT, GABA, ACh, inferindo que isso pode estar associado à presença dos sintomas emocionais, como ansiedade e depressão, frequentes em mulheres com SOP.

Tabela 2: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvida na SOP induzida por androgênios

População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
Camundongo	DHT Pré-natal	Sem DHT	Aumento de NPy coexpressando AR. Aumento da atividade GABA no ARC e aumento do disparo de neurônios GnRH	5	MARSHALL <i>et al</i> , 2020	RO-58
		Sem DHT	NPy colocalizados GABA ARC não tem impacto significativo para SOP		MARSHALL <i>et al</i> , 2016	RO-9
		Sem DHT e fotoestimulação	DHT pré-natal aumenta da secreção de LH. DHT+Hiperestímulo de neurônios GABA no ARC reduzem secreção de LH		SILVA <i>et al</i> , 2019	RO-60
		Sem DHT	Sem alteração na secreção de LH e expressão de mRNA Kiss, NKB e Dyn ARC		CALDWELL <i>et al</i> , 2015	RO-8
		Sem DHT	Sem alteração na secreção de AMH e FSH. AMH e LH positivamente correlacionados, mas AMH e FSH não		CIMINO <i>et al</i> , 2016	RO-63
Rato	DHT Pré-natal	Sem DHT	Aumento da secreção de LH, expressão de Kiss1 ARC e NKB ARC - SOP magra	1	OSUKA <i>et al</i> , 2016	RO-2
	TP e DHT Neonatal (12h - 2 dias)	Sem TP	Redução da expressão de mRNA Kiss. Aumento da secreção de LH e T. Aumento da expressão de AR e Erβ	2	MARCONDES <i>et al</i> , 2017	RO-5
		Sem TP e DHT	Aumento da secreção de Glut e NA. Redução da secreção de 5-HT		SOTOMAYOR-ZÁRATE <i>et al</i> , 2011	RO-55
	TP e DHT Pré-púbere (1-2 meses)	Sem DHT	Aumento do peso corporal e redução da expressão de mRNA Kiss ARC	3	BROWN <i>et al</i> , 2012	RO-6
		Sem DHT	Redução da expressão de mRNA Kiss no AVPV e no ARC. Aumento do peso corporal. Ausência de pico LH. Aumento da expressão de AR no ARC e redução de AR no AVPV		IWATA <i>et al</i> , 2017	RO-12
		Sem TP	↑ T ↑ BW ↓ NA ↓ DA ↓ 5-HT ↓ GABA ↓ Ach ↓ Epinefrina		CHAUDHARI <i>et al</i> , 2016	RO-53
	DHT Adulto (3 meses)	Sem DHT	sem alteração na secreção de LH e expressão de Kiss no ARC. Aumento de peso corporal - SOP Obesa	1	OSUKA <i>et al</i> , 2016	RO-2
Total DHT/TP/T				12		

6.3 Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por letrozol

A tabela 3 ilustra os resultados obtidos a partir de modelos animais com características de SOP induzida por LET durante a fase pré-púbere. Todos os quatro grupos (100%) mostraram animais com concentrações elevadas de LH e T (A ESPARZA et al., 2020; ALIABADI et al., 2017; CHAUDHARI et al., 2018a; MATSUZAKI et al., 2017).

Setenta e cinco por cento destas publicações avaliou a expressão de kisspeptina no ARC e encontrou aumento (A ESPARZA et al., 2020; ALIABADI et al., 2017; MATSUZAKI et al., 2017). Apenas 50% dos grupos avaliaram a expressão de kisspeptina no AVPV e os resultados foram contraditórios, sendo 25% apresentando níveis reduzidos (ALIABADI et al., 2017) e os outros 25% não registraram diferença significativa (MATSUZAKI et al., 2017).

A indução da SOP por LET na fase pré-púbere mostrou expressão e ativação de neurônios KNDy elevada, levando a aumento da pulsatilidade, frequência e amplitude da secreção de LH, contribuindo para o aumento da secreção de andrógenos. Característica essa, comum em mulheres com SOP (A ESPARZA et al., 2020) (mais detalhes na tabela 3).

Apenas um trabalho avaliou os níveis dos neurotransmissores estimulatórios (glutamato, NA) e inibitórios (5-TH, DA e GABA) de GnRH e os correlacionou aos sintomas emocionais de ansiedade e depressão (CHAUDHARI et al., 2018a).

Tabela 3: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por letrozol

População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
Camundongo	LET Pré-púbere (4 semanas)	Sem LET e OVX	aumento da expressão de Kiss, Dyn e NKB no ARC. Aumento da secreção de LH e T	1	A ESPARZA <i>et al</i> , 2020	RO-1
Rato	LET Pré-púbere (6 semanas)	Sem LET	Aumento da expressão de Kiss no ARC e redução de Kiss no AVPV. Aumento da secreção de LH e T	3	ALIABADI <i>et al</i> , 2017	RO-4
	LET Pré-púbere (3 semanas)	Sem LET	Aumento da expressão de Kiss no ARC e sem alteração da expressão de Kiss no AVPV. Aumento da secreção de LH e T		MATSUZAKI <i>et al</i> , 2017	RO-7
	LET Pré-púbere (2-3 semanas)	Sem LET	Aumento da secreção de LH e T. Aumento da atividade Glut. Redução da secreção de 5-HT e NA. Redução da atividade de DOPA e GABA		CHAUDHARI <i>et al</i> , 2018a	RO-52
Total LET				4		

6.4 Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por valerato de estradiol

O modelo animal de SOP induzido por VE foi utilizado em três publicações inseridas nesta revisão, sendo que dois grupos realizaram a intervenção durante o período neonatal e apenas um na fase adulta (Tabela 4).

Os resultados se mostraram diferentes dos demais modelos de SOP vistos até o momento. Tanto a SOP induzida por administração neonatal de VE (MARCONDES et al., 2017) quanto administração na vida adulta (ZANGENEH et al., 2011) não apresentaram diferenças significativas nos níveis hormonais de LH e de FSH analisados. Apenas os níveis de estradiol (E2) estavam elevados nesse modelo de SOP induzido na vida adulta (ZANGENEH et al., 2011).

No modelo de SOP induzido por VE pré-natal, também foram identificados níveis baixos de expressão de mRNA para kisspeptina (MARCONDES et al., 2017), assim como nos modelos de administração neonatal (MARCONDES et al., 2017) e pré-púbere (BROWN et al., 2012; IWATA et al., 2017) de DHT.

Os neurotransmissores que participam da regulação dos neurônios GnRH foram avaliados apenas por um grupo, o qual usou modelo de SOP por administração neonatal de VE e os resultados mostraram aumento das sinalizações estimulatórias por glutamato e NA e aumento também das sinalizações inibitórias por 5-HT e DA. O único neurotransmissor inibitório que estava reduzido neste modelo foi o GABA (SOTOMAYOR-ZÁRATE et al., 2011) (tabela 4).

Tabela 4: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por valerato de estradiol

População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
Rato	VE Neonatal	Sem Benzoato de E2	Sem alteração nos níveis hormonais. Redução da expressão de mRNA Kiss1, NKB e Era. Aumento da expressão de mRNA GPR54	2	MARCONDES <i>et al</i> , 2017	RO-5
		Sem VE	Aumento de 5-HT, DOPA, NA e Glutamato. Redução de GABA		SOTOMAYOR-ZÁRATE <i>et al</i> , 2011	RO-55
	VE Adulta	Sem VE	Sem alteração na secreção dos hormônios FSH e LH. Aumento da secreção de E2	1	ZANGENEH <i>et al</i> , 2011	RO-56
Total VE				3		

6.5 Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por outras intervenções

A partir desta revisão, confirmamos a existência de vários modelos utilizados para induzir as características da SOP em animais. E é através destes modelos que os mecanismos de regulação central envolvidos na instalação e/ou manutenção desta síndrome são estudados.

A tabela 5 ilustra os resultados encontrados em modelos de SOP induzidos por intervenções menos usuais. No total, foram 5 publicações inseridas, utilizando métodos de indução de SOP por estresse -provocado por exposição a luz constante (2), RU486 (1), administração de DHEA (1) e animais ER α KO (1).

A maioria das intervenções (60%) foi realizada em ratos na fase de puberdade/adultos jovens (KONDO et al., 2016; NOORANIZADEH et al., 2018; SHAABAN et al., 2018). Ainda, 20% dos artigos fizeram indução de SOP em camundongas na fase pré-púbere (YU et al., 2016) e os outros 20% utilizaram camundongas ER α KO (ARAO et al., 2019) (mais detalhes na tabela 5).

Os resultados apresentados nesses trabalhos variaram entre si, assim como ocorreu em outros modelos de SOP discutidos anteriormente. Isso mostra que a grande variedade de modelos de indução de SOP ainda é um fator crucial para a dissonância que ainda existe na literatura em relação ao papel das disfunções neuroendócrinas na etiologia da SOP.

Tabela 5: Modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos na SOP induzida por outras intervenções

População	Intervenção	Controle	Desfecho	n° Estudos	Autores	Cód
Camundongo	ER α KO (exceto hipófise)	WT e sem intervenção	Sem alteração na secreção de LH e E2. Aumento da secreção de T e aumento de cistos	1	ARAO <i>et al</i> , 2019	RO-57
	DHEA pré-púbere	Sem DHEA	Aumento do comportamento do tipo depressivo. Redução de DOPA, NA, 5-HT, DOPAC e 5HIAA	1	YU <i>et al</i> , 2016	RO-54
Rato	RU486 púbere (7 semanas)	Sem RU486	Estro permanente. Sem alteração na secreção de P4 e FSH. Secreção pulsátil de LH maior por ação de Kiss ARC	1	KONDO <i>et al</i> , 2016	RO-3
	Exposição a luz púbere (38 - 80 dias)	Sem exposição e OVX	Aumento da secreção de T. Sem alteração na secreção de FSH e LH. Redução da expressão de mRNA RFRP3	1	SHAABAN <i>et al</i> , 2018	RO-10
	Exposição a luz púbere (38 - 80 dias)	Sem exposição e OVX	Aumento da expressão de mRNA MC4R. Sem alteração da expressão de mRNA Kiss. Sem alteração na secreção dos hormônios LH, P4 e da relação LH/FSH. Redução da secreção de T em primíparas. Redução da secreção de E2 e aumento da secreção de PRL em nulíparas	1	NOORANIZADEH <i>et al</i> , 2018	RO-11
Total Outras intervenções				5		

Os diferentes modelos animais de SOP, como foi possível verificar a partir desta revisão, induzem a diferentes respostas no que diz respeito às alterações dos circuitos neuronais. O “estado da arte” desta circuitaria presente na SOP e relatada na literatura atual encontra-se esquematizado na figura 4.

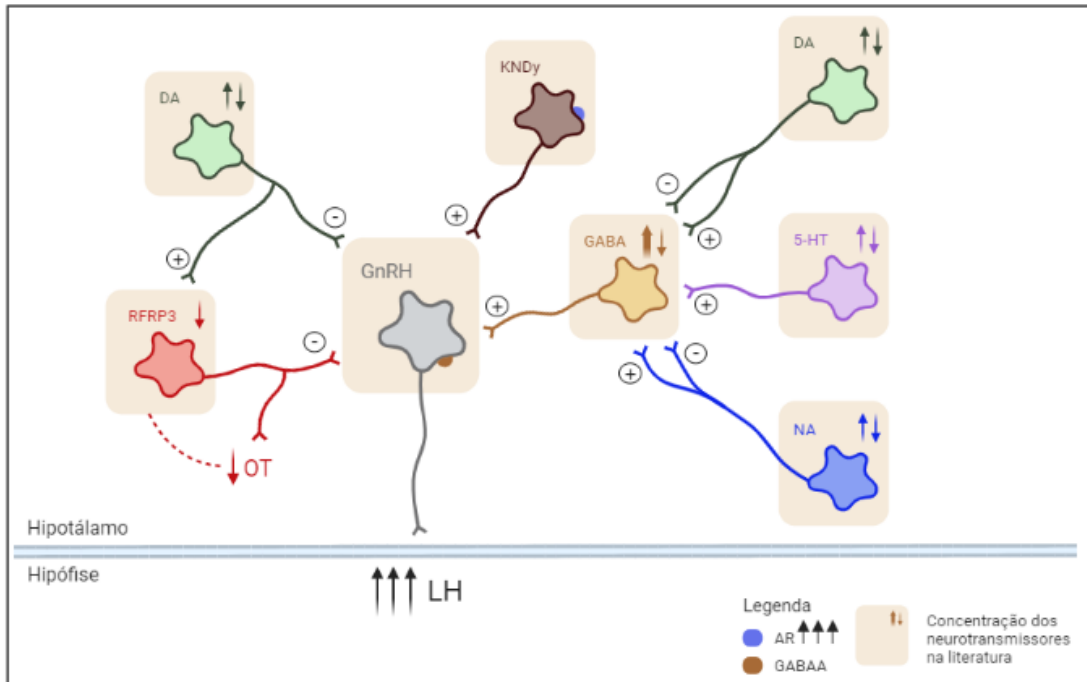


Figura 4: Representação esquemática dos circuitos neuronais presentes na SOP e discutidos na literatura.

Neurônios GnRH recebem sinalizações de diferentes circuitos que, em condição de SOP, apresentam-se alterados. 1- neurônios KNDy têm ação predominantemente estimulatória sobre neurônios GnRH e em modelos de SOP estão hiperestimulados, aumentando, conseqüentemente, sua sinalização para os neurônios GnRH. 2- na SOP há aumento da expressão de AR nestes neurônios KNDy. 3- neurônios GABA estimulam os neurônios GnRH via receptores GABA-A e em modelos de SOP sua sinalização para os neurônios GnRH está aumentada. 4- por outro lado, existem publicações que mostram redução dessa sinalização. 5- neurotransmissores relacionados com sintomas de ansiedade e depressão, como 5-HT, NA, DA também aparecem alterados, com trabalhos que mostram tanto aumento quanto redução desses sinalizadores. 6- NA e DA possuem efeitos duais (estimulatórios e inibitórios) nos neurônios GABAérgicos, e tanto o aumento quanto a redução destes neurotransmissores, podem acarretar em disfunção na sinalização GABA para neurônios GnRH em condições de SOP. 7- RFRP-3 é um potente inibidor dos neurônios GnRH e em modelos animais de SOP seus níveis estão reduzidos, podendo ser mais um fator para hiperestimulação dos neurônios GnRH. 8- RFRP-3 também pode estar envolvido na liberação de ocitocina, que em mulheres com SOP está reduzida, porém, esses dados ainda precisam ser melhor elucidados. DA – dopamina, KNDy – neurônios produtores de kiss, neurocinina B e dinorfina, RFRP-3 – peptídeo-3 relativo à RFamida, GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas, LH – hormônio luteinizante, GABA – ácido gama-aminobutírico, 5-HT – serotonina, NA – noradrenalina, AR – receptor de androgênios, GABAA – receptor GABA tipo A, OT – ocitocina.

6.6 Associação entre a modulação neuroendócrina em diferentes modelos animais de SOP e os circuitos envolvidos nos quadros de depressão e ansiedade

Corroborando o fato da escassez de correlação entre o desenvolvimento de distúrbios emocionais e disfunções neuroendócrinas na SOP na literatura (JEDEL et al., 2009) temos que, dos setenta e um artigos selecionados para esta revisão, apenas três (Tabela 6) relacionam aspectos neuromodulatórios presentes na SOP em diferentes modelos animais, a partir da concentração de neurotransmissores, com sintomas do tipo ansioso/depressivo (CHAUDHARI et al., 2016; CHAUDHARI et al., 2018a; YU et al., 2016). De maneira geral pode-se observar novamente uma grande variação de resultados entre esses trabalhos, com sugestões tanto de aumento quanto de redução da expressão de neurotransmissores como GABA, NA, DA e 5-HT em regiões de controle do estado emocional como hipotálamo e amígdala (tabela 6).

As três publicações encontradas no presente estudo que relacionam alguns neurotransmissores com os sintomas do tipo depressivo e ansioso, e apresentados na tabela 6, também avaliaram os receptores e metabólitos destes neurotransmissores. Como desfecho comum destes trabalhos, têm-se que há uma tendência na associação da redução dos neurotransmissores e/ou seus metabólitos envolvidos no desenvolvimento das características neuroendócrinas da SOP com o aumento da incidência de sintomas de ansiedade e depressão, mas há dissonância quanto às alterações que ocorrem em cada modelo.

Tabela 6: Associação entre modulação neuroendócrina de diferentes modelos animais de SOP e os circuitos envolvidos nos quadros de depressão e ansiedade

População	Idade	Intervenção			Controle	Desfecho			Conclusão	Autores	Cód	
		Droga	Dose	Duração		Reprodutivo/ ansioso	Hormonal	Metabólico				Status de gonadotrofinas e/ou Neurotransmissores
Rato Charles Foster (in vivo)	1 mês	TP	10mg/kg	35 dias	sem TP	Diestro prolongado, cistos ovarianos	↑ T S/D E2	↑ Peso corporal, intolerância à glicose,	↓ NA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ 5-HT - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ GABA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↑ AchE e ↓ Ach - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ DA - Hipotálamo, Hipófise ↓ Epinefrina - Hipotálamo, Hipófise	Associação da redução destes neurotransmissores com aumento da incidência de sintomas de ansiedade e depressão.	CHAUDHARI <i>et al.</i> , 2016	RO-53
Rato Charles Foster (in vivo)	2 - 3 meses	LET	0,5mg/kg	21 dias	sem LET	Diestro prolongado, cistos ovarianos, redução de corpo lúteo	↑ T ↓ P4 S/D E2 ↑ insulina	↑ Peso corporal, intolerância à glicose,	↓ NA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ 5-HT - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ Receptor 5HT1A - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ GABA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ Receptor GABAB1 - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ DA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ Receptor D2R - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ Epinefrina - Hipotálamo, Hipófise ↑ Glutamato - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↑ Receptor NMDA - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ TDC - Hipotálamo, Hipófise e Córtex Frontal ↑ TDC- Hipocampo ↑ GABA-T - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ GAD - Hipotálamo, Hipófise ↓ TH - Hipotálamo, Hipófise ↑ MAO (A e B) - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↑ COMT - Hipotálamo, Hipófise ↑ AchE - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo ↓ Receptor M2AchR - Hipotálamo, Hipófise ↓ GDH - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↓ Receptor α1AR - Hipotálamo, Hipófise, Hipocampo e Córtex Frontal ↑ GnRH1 e ↓ GnRHR1 hipotalâmico ↑ GnRHR1 hipofisário sem alteração da secreção de FSH ↑ LH ↑ LH/FSH ↑ FSHβ ↑ LHβ	Papel dos neurotransmissores no desenvolvimento das características neuroendócrinas da SOP, incluindo também sintomas de depressão, mudanças de humor e ansiedade.	CHAUDHARI <i>et al.</i> , 2018a	RO-52
Camundongo C57BL/6 (in vivo)	1,5 meses	DHEA, HFD	DHEA - 6mg/100g de peso, HFD - 60% de gordura	20 dias	sem DHEA e HFD	Aumento do comportamento do tipo ansioso	-	-	↓ NA - Hipocampo, Hipotálamo, Núcleo Dorsal da Rafe; S/D NA - Estriado ↓ 5-HT - Núcleo Dorsal da Rafe ↓ 5-HIAA - Hipocampo, Hipotálamo, Estriado; S/D Núcleo Dorsal da Rafe Sem alteração de DA - Hipocampo, Núcleo Dorsal da Rafe; ↓ DA - Estriado, Hipotálamo Sem alteração de DOPAC - Hipocampo, Núcleo Dorsal da Rafe; ↓ DOPAC - Estriado, Hipotálamo	DHEA induziu comportamento do tipo depressivo via modulação de monoaminas cerebrais e/ou seus metabólitos. Sem alteração quando associado com dieta rica em gordura.	YU <i>et al.</i> , 2016	RO-54

7. DISCUSSÃO

Sabe-se que condições psiquiátricas afetam consideravelmente a qualidade de vida de adolescentes (SADEEQA et al., 2018) e mulheres (CHAUDHARI et al., 2018b) acometidas pela SOP. Entretanto, enquanto os sintomas metabólicos como a resistência à insulina e os sintomas reprodutivos como a infertilidade são amplamente estudados e conhecidos na SOP, disfunções psiquiátricas como depressão e ansiedade são negligenciadas nos estudos sobre a síndrome. Dessa forma na presente revisão foi também avaliado as possíveis correlações das disfunções de diferentes circuitos neurais na SOP induzida em diferentes modelos experimentais com distúrbios psiquiátricos como a ansiedade e a depressão descritos em mulheres diagnosticadas com SOP (Fig 5).

A circuitaria que envolve os neurônios KNDy presentes no ARC é a mais estudada no contexto da SOP [para revisão ver (GARG et al., 2022)]. Entretanto, não há na literatura dados que correlacionem este circuito com os distúrbios emocionais que ocorrem na SOP. O presente estudo fez um levantamento incluindo outros circuitos neurais além dos neurônios KNDy que podem estar envolvidos, como o de 5-HT, DA, NA, GABA e um mais recentemente envolvidos com modulação emocional, o RFRP-3. Cada um destes circuitos será discutido isoladamente a seguir.

7.1 Kisspeptina, Dyn e NKB

Existem diversos estudos que avaliaram o papel do sistema KNDy na regulação neuroendócrina do funcionamento do eixo HHO e as possíveis disfunções desse sistema no quadro de SOP. Contudo, estudos que relacionem disfunções desse circuito de neurotransmissão com distúrbios psiquiátricos na SOP são escassos e os que fazem essa correlação apenas relacionam as alterações emocionais aos problemas de auto-estima gerados pelos sintomas da SOP, como obesidade e hiperandrogenismo [para revisão ver (ITRIYEVA, 2022)], ou com neuroesteroides como a alopregnenolona (STANDEVEN et al., 2021).

Correlações entre distúrbios da funcionalidade do sistema KNDy na fisiopatologia da SOP têm sido apontadas na literatura científica. Utilizando-se o modelo animal de SOP induzida por administração de LET em camundongas entre 4 a 7 semanas de vida, observa-se um aumento da expressão de kiss1, gene NKB (Tac2) e prodinorfina (PDyn) no ARC, acompanhado por aumento da pulsatilidade, frequência e amplitude da secreção de LH (A ESPARZA et al., 2020 – *RO-01*). Além disso, ocorre aumento da ativação de neurônios produtores de kisspeptina nesse núcleo hipotalâmico (ESPARZA et al., 2020 - *RO-01*; MATSUZAKI et al., 2017 – *RO-07*). Esses dados corroboram os achados de Osuka e

colaboradores (2016 – *RO-02*) que administraram DHT em ratas na fase pré-natal e encontraram ciclo estral irregular, aumento da secreção de LH acompanhado de aumento da sinalização de kisspeptina e NKB no ARC. Estes mesmos resultados também foram confirmados utilizando-se um outro modelo animal de SOP, com administração de RU486 entre 8 e 9 semanas de vida (KONDO et al., 2016 – *RO-03*). Estes autores encontraram ainda um aumento significativo dos níveis plasmáticos de estrógeno. Juntos, esses dados indicam que essa ativação do sistema kisspeptina-dinorfina-neurocinina B no ARC é, pelo menos em parte, responsável pelo aumento da secreção de LH e conseqüentemente pelo quadro de hiperandrogenismo encontrado na SOP. Indica ainda que esse efeito parece não ser influenciado pelo tipo de modelo de SOP empregado.

Utilizando o modelo de SOP por administração de LET em ratas com 7 semanas de idade, uma avaliação mais aprofundada sobre o sistema de neurotransmissão da kisspeptina confirmou o aumento de células positivas para kisspeptina no ARC de animais tratados, e ainda mostrou que ocorre uma redução do número de células kisspeptina-positivas na região AVPV (ALIABADI et al., 2017 – *RO-04*). Além disso, esses autores mostraram que ocorre aumento significativo dos níveis plasmáticos de FSH, indicando que não só os neurônios kisspeptina do ARC, mas também os da região AVPV estão envolvidos na modulação de vários componentes do eixo HHO em modelos animais da SOP, assim como em humanos (TANG et al., 2019). Por outro lado, Matsuzaki e colaboradores (2017 – *RO-07*) demonstraram ausência de alterações da expressão de mRNA para kisspeptina na região AVPV utilizando este mesmo modelo de SOP induzida pelo uso de LET na fase pré-púbere (3 semanas de idade). É possível que a diferença no período de exposição entre esses dois estudos (3 ou 7 semanas de vida) seja um fator determinante das discordâncias entre eles quanto à expressão de kisspeptina na região AVPV.

De fato, é interessante notar que o período (pré ou pós-natal; pré-púbere ou púbere) de indução do modelo de SOP parece ser fundamental para determinados desfechos neuroendócrinos. Quando a administração de DHT, por exemplo, é realizada na fase pós-natal, a secreção de LH não fica prejudicada, embora haja aumento do peso corporal e presença de diestro persistente (OSUKA et al., 2016 – *RO-02*). Essa ausência de efeito sobre a secreção de LH é acompanhada de ausência de alteração na sinalização hipotalâmica de kisspeptina e NKB, o que corrobora a hipótese de que mudanças na sinalização desses dois neurotransmissores são fatores causais importantes da hipersecreção de LH encontrada na SOP. Contudo, se a administração de DHT ocorre na fase pré-púbere, há uma redução da expressão de kisspeptina no AVPV e ARC, com ausência de pico pré-ovulatório de LH (IWATA et al., 2017 – *RO-12*). Estes autores concluíram que a exposição excessiva aos androgênios leva à inibição da

neurotransmissão da kisspeptina no ARC, gerando supressão da secreção pulsátil e do pico de LH e consequente anovulação.

Reforçando a ideia da complexidade desses mecanismos, temos o fato de que se a indução de SOP ocorrer mais precocemente, por meio da exposição neonatal à testosterona ou à estradiol, por exemplo, a resposta que se encontra é a redução da expressão de mRNA para kisspeptina no hipotálamo, mas ainda assim com aumento de LH, presença de ciclos anovulatórios e ovários com características policísticas (MARCONDES et al., 2017 – *RO-05*). Essas respostas de exposição na fase neonatal se devem possivelmente aos efeitos organizacionais dos androgênios, que levam a alterações permanentes em circuitos neurais importantes para a reprodução e cognição (AKINOLA; GABRIEL, 2017). Juntos, esses dados mostram que mesmo quando pensamos apenas na origem neuroendócrina da SOP, os mecanismos são complexos e muito dependentes do fator temporal, ou seja, se a instalação da SOP ocorre em fases precoces ou mais tardias da vida.

Quando consideramos estes modelos animais de indução de SOP, a maioria deles se baseia na superexposição à esteroides sexuais em diferentes fases da vida. Embora seja claro que a compreensão da sinalização dos receptores desses hormônios seja crucial para o melhor entendimento da concepção desses modelos e dos mecanismos neuroendócrinos presentes na instalação da síndrome, poucos estudos se dedicaram a estudar essa sinalização no contexto da SOP. Em 2017 (*RO-12*), Iwata e colaboradores mostraram que ratas apresentam uma alta expressão de AR em neurônios produtores de kisspeptina do ARC (Fig 4), enquanto a expressão desses receptores nos neurônios kisspeptina do AVPV é baixa. Esse dado indica que a exposição a níveis excessivos de andrógenos provavelmente leva aos sintomas da SOP por alterar diretamente a sinalização da kisspeptina no ARC (IWATA et al., 2017 – *RO-12*). Essa ideia vai ao encontro dos achados de Caldwell e colaboradores (2015 – *RO-08*), que mostram que animais ARKO expostos a DHT na vida pré-natal mantêm características reprodutivas normais, como ciclicidade estral regular e presença de corpos lúteos. Juntos, os dados destes dois trabalhos sugerem que a sinalização dos andrógenos por meio de seus receptores AR é um mediador crucial para a instalação da SOP. Ainda, a maior expressão de AR em neurônios kisspeptina do ARC sugere que esta área seja um alvo mais importante dessa sinalização dos ARs do que aqueles neurônios presentes na região do AVPV (IWATA et al., 2017 – *RO-12*), mas mais estudos são necessários para se confirmar essa hipótese.

A sinalização de receptores de estrógeno (ERs) parece ser tão importante quanto a sinalização de ARs na instalação e desenvolvimento da SOP, mas também não se encontram muitos estudos sobre essa sinalização na condição da SOP. Sabe-se que neurônios KNDy

expressam ER do tipo alfa ($ER\alpha$) e participam de maneira crucial no mecanismo de retroalimentação do estrógeno sobre os neurônios GnRH (RANCE, 2009).

Animais $ER\alpha$ KO apresentam desorganização do funcionamento do eixo HHO, com aumento dos níveis plasmáticos de E2, T e LH, com conseqüente formação de cistos ovarianos e anovulação (ARAO et al., 2019 – *RO-57*). Estes mesmos autores desenvolveram um camundongo geneticamente modificado que expressa $ER\alpha$ apenas na hipófise. Interessantemente, esses animais exibiam níveis plasmáticos normais de E2 e LH, mas as alterações morfológicas dos ovários ficaram exacerbadas em comparação aos animais $ER\alpha$ KO. Esses dados sugerem que o crosstalk entre a sinalização de $ER\alpha$ na hipófise e no hipotálamo é essencial para o controle do eixo reprodutivo e seus efeitos sobre a função ovariana. Mas a ausência de trabalhos que avaliem essa sinalização nos neurônios KNDy em modelos de SOP dificulta o entendimento da ação dos receptores de esteroides sexuais nos possíveis mecanismos neuroendócrinos relacionados à patogênese da SOP. Uma revisão recente também mostrou que há uma carência de estudos nesse sentido e que o entendimento do papel desses receptores na SOP pode não somente contribuir para o entendimento da sua patogênese, mas também para o desenvolvimento de novas terapias para o seu tratamento (HAMID et al., 2022).

De maneira geral, embora os estudos encontrados no presente trabalho tenham mostrado que o sistema KNDy é alvo dos esteroides sexuais e participa do controle do eixo HHO, não foram encontrados estudos que relacionem esse sistema aos distúrbios emocionais na SOP. Embora esteja clara a dificuldade em se compreender as ações desses circuitos complexos que regulam a reprodução e o estado emocional, o entendimento dessas vias é essencial para uma visão mais abrangente da síndrome e conseqüentemente, para que novos tratamentos possam ser propostos.

7.2 GABA

Além da kisspeptina, Dyn e NKB, outros neurotransmissores e suas ações sobre os neurônios GnRH estão sendo estudados no contexto da SOP. A avaliação da associação destes neurotransmissores com as disfunções da SOP é importante não só para o entendimento da possível origem neuroendócrina da síndrome, mas também para a compreensão das relações do desbalanço desses neurotransmissores com a prevalência de distúrbios emocionais em mulheres acometidas pela doença. Neurônios produtores de GABA do ARC, por exemplo, controlam a função reprodutiva por fazerem parte do circuito de controle dos neurônios GnRH (MOORE; CAMPBELL, 2016) e tem-se evidenciado que a exacerbção da sinalização GABAérgica para esses neurônios contribui para a patogênese da SOP (SILVA; CAMPBELL, 2022).

Na presente revisão foram encontrados poucos estudos que correlacionaram a neurotransmissão GABAérgica com a SOP. Um deles mostrou que no modelo de SOP induzida por injeção neonatal de VE ocorre redução dos níveis de GABA no hipotálamo (SOTOMAYOR-ZARATE, et al., 2011 – RO-55). Os autores sugerem que, sendo o GABA um neurotransmissor majoritariamente inibitório sobre o GnRH, essas ratas expostas ao VE apresentam um tônus excitatório que contribui para o surgimento de puberdade precoce nesse modelo e persiste até a vida adulta. Já quando a indução de SOP é por meio da injeção pré-natal de DHT, o resultado é inverso, apresentando aumento da estimulação de neurônios GABA do ARC sobre os neurônios GnRH (MARSHALL et al., 2020 – RO-58). É importante considerar que essas diferenças de resultados se devem, pelo menos parcialmente, ao fato da injeção pré-natal de androgênios levar a um remodelamento da circuitaria hipotalâmica (A DULKA; MOENTER, 2017). Ainda, é interessante notar que Marshall e colaboradores (2020 – RO-58) mostraram também que estes neurônios fazem parte de uma subpopulação de neurônios do ARC que produzem GABA, mas não co-expressam NPY. Essa relação da atividade GABAérgica aumentada com a SOP também foi encontrada por Silva e colaboradores (2019 – RO-60), que mostraram que a ativação crônica de neurônios GABA do ARC leva a disfunções reprodutivas similares àquelas encontradas na síndrome (SILVA et al., 2019 – RO-60). Já foi demonstrado que a androgenização pré-natal de camundongas leva a um aumento da inervação GABAérgica para neurônios GnRH, com consequente prejuízo no mecanismo de retroalimentação negativa no eixo HHO (MOORE; CAMPBELL, 2016; SULLIVAN; MOENTER, 2004). Este é um forte indicativo de que alterações na neurotransmissão GABAérgica fazem parte da disfunção neuroendócrina que acomete os indivíduos com SOP. Essa ideia foi corroborada também por estudos em mulheres com SOP, pois estas apresentam níveis elevados de GABA no fluido cerebrospinal em comparação com mulheres que apresentam ciclos ovulatórios regulares (KAWWASS et al., 2017).

Assim como ocorre com o sistema KNDy, são raros os estudos que tenham avaliado a relação de disfunções do sistema GABAérgico com alterações do estado emocional no quadro de SOP. Os neurônios GABA do ARC expressam receptores para P4 (LERANTH et al., 1991), e esta, por sua vez, parece exercer retroalimentação negativa sobre neurônios GnRH via neurotransmissão GABAérgica (SULLIVAN; MOENTER, 2005). De fato, a relação entre P4 e neurônios GABA na SOP foi recentemente demonstrada por Standeven e colaboradores (2021). Seu estudo sugere que a elevação dos níveis centrais de alopregnenolona em mulheres com SOP pode ser uma resposta compensatória à redução da sensibilidade dos receptores do tipo GABA-A, mas não há outros estudos que possam corroborar ou aprofundar essa relação.

Embora GABA tenha ação predominantemente inibitória no SNC, já foi demonstrado em roedores que sua sinalização sobre os neurônios GnRH é excitatória quando ocorre via receptores do subtipo GABA-A (DEFAZIO et al., 2002). Na SOP, acredita-se que os níveis aumentados de androgênios poderiam facilitar essa estimulação GABAérgica sobre os neurônios GnRH (KAWWASS et al., 2017; MOORE; CAMPBELL, 2017), principalmente por aumentar a inervação GABAérgica sobre eles (SULLIVAN; MOENTER, 2004).

Entretanto, a relação das alterações GABAérgicas e as flutuações emocionais na síndrome ainda não estão bem esclarecidas. Alguns autores sugerem que o aumento dos níveis de GABA no fluido cerebrospinal de mulheres com SOP explique em parte, as desordens mentais que afetam essa população (KAWWASS et al., 2017). Contudo, existe uma correlação positiva entre o aumento dos níveis circulantes de DHEAS e a ocorrência de ansiedade, mas não de depressão em mulheres com SOP (BALIKCI et al., 2014). Por outro lado, essa relação é controversa pois Genud e colaboradores (2008) demonstraram que DHEA tem um efeito antidepressivo que parece ser mediado via receptores GABA-A (GENUD et al., 2008). De qualquer forma, a atividade de neurônios GABA e sua correlação com as desordens emocionais no contexto de SOP é controversa e mais estudos específicos nesse sistema neurotransmissor e sua relação com outros circuitos são necessários para uma melhor compreensão do quadro emocional na síndrome.

Dos estudos analisados na presente revisão, poucos fizeram alguma correlação dos níveis de diferentes neurotransmissores com o estado mental, embora alguns indiquem que a disfunção nessa sinalização pode ter papel essencial no desenvolvimento da SOP e na vulnerabilidade à instalação de desordens de humor (CHAUDHARI et al., 2018a – RO-52; YU et al., 2016 – RO-54). Dados da literatura sugerem que os mecanismos pelos quais as drogas antidepressivas inibidoras de receptação de 5-HT e NA podem ocorrer por potencialização da neurotransmissão GABAérgica via receptores GABA-A [para revisão ver (LUSCHER et al., 2010). Isso poderia explicar parcialmente a alta prevalência de distúrbios emocionais em mulheres com SOP, pois de fato alguns estudos sugerem que a redução da sinalização GABAérgica seja parte da causa das disfunções neuroendócrinas na síndrome (CHAUDHARI et al., 2018a – RO-52; CHAUDHARI et al., 2016 – RO-53). Se este for o caso, a nova classe de fármacos antidepressivos que são moduladores seletivos do receptor GABA-A (FASIPE et al., 2021) poderá contribuir significativamente não só no tratamento das doenças emocionais em mulheres com SOP, mas também em outras disfunções neuroendócrinas que acometem essa população. Contudo, outros estudos indicam que na SOP a ativação crônica de neurônios produtores de GABA do ARC seja um dos principais fatores responsáveis pelas disfunções

reprodutivas na síndrome (KAWWASS et al., 2017; MOORE; CAMPBELL, 2017; SILVA et al., 2019 – *RO-60*). Outra evidência importante é a de que a hiperprolactinemia, característica frequentemente encontrada em mulheres com SOP (BRACERO; ZACUR, 2001; DELCOUR et al., 2019) aumenta a atividade de neurônios GABAérgicos no hipotálamo (FELMAN; TAPPAZ, 1989; LOCATELLI et al., 1985), indicando que a disfunção do estado emocional na SOP parece ser resultado de alças de retroalimentação entre diferentes neurotransmissores e hormônios. Fica evidente no presente estudo, que essas alças entre hormônios e sistemas de neurotransmissores ainda não estão esclarecidas e que há muitas controvérsias com relação a esse tema, principalmente pelo fato dos trabalhos com modelos animais de SOP serem tão diversos no que diz respeito ao tipo de indução, com uso de diferentes hormônios e doses, bem como ao período, visto que trabalhos com indução pré-natal, por exemplo, envolvem reprogramação de circuitaria que não se encontra em modelos de SOP mais tardios.

7.3 Dopamina

Outros neurotransmissores envolvidos com a modulação do estado emocional também apresentam papel importante na modulação da reprodução. Já foi demonstrado que a DA tem papel inibitório sobre os neurônios GnRH (LIU et al., 2013). Um dos estudos analisados na presente revisão mostrou que em modelo animal de SOP induzida por administração pré-púbere de DHEA ocorre redução dos níveis hipotalâmicos de DA (YU et al., 2016 – *RO-54*). Os autores inferiram que essa seja uma das razões para o aumento do comportamento do tipo depressivo encontrado nas camundongas com SOP. Realmente, a redução dos níveis de DA no SNC está relacionada a sintomas de depressão e ansiedade (D'AQUILA et al., 2010). Esses dados de redução da sinalização dopaminérgica na síndrome foram corroborados utilizando-se o modelo de SOP por uso de LET (CHAUDHARI et al., 2018a – *RO-52*) e de T (CHAUDHARI et al., 2016 – *RO-53*). Considerando-se que a DA tem papel inibitório sobre o GnRH (LIU et al., 2013), acredita-se que a redução dessa sinalização esteja envolvida na instalação das características reprodutivas da SOP, pois a perda desse tônus inibitório contribuiria para a hiperestimulação do eixo HHO que ocorre na síndrome (passo 5 Fig 5). Essa redução de DA também explica o aumento dos níveis de PRL que ocorre em mulheres com SOP, (DAVOUDI et al., 2021) já que os neurônios TIDA são os principais inibidores tônicos da secreção de PRL [para revisão ver (FITZGERALD; DINAN, 2008)]. O papel da PRL na modulação do estado emocional tem sido estudado, mas é controverso. Por um lado, grande parte dos estudos sugerem um efeito ansiolítico da PRL, embora em algumas condições específicas, a hiperprolactinemia possa levar a quadros de ansiedade aumentada [para revisão ver (TORNER,

2016). Com relação à depressão, tem-se que pacientes com hiperprolactinemia exibem mais sintomas depressivos do que aqueles com níveis normais (REAVLEY et al., 1997). Além disso, o próprio quadro de hiperprolactinemia inibe os neurônios túbero-infundibulares de produzirem DA, reduzindo os níveis desse neurotransmissor (MOHANKUMAR et al., 1997) (passo 7 Fig 5). Podemos inferir, portanto, que essa situação poderia levar a um círculo vicioso de redução de DA e aumento de PRL que poderia contribuir para o quadro de disfunção do estado emocional que ocorre na SOP.

No entanto, existem estudos mostrando um aumento de DA em outros modelos animais de SOP. Na SOP induzida por injeção neonatal de valerato de estradiol em modelo com ratas, por exemplo, verificou-se um aumento dos níveis de DA no hipotálamo, mais especificamente nos núcleos ARC e ventro-medial do hipotálamo (SOTOMAYOR-ZARATE et al., 2011 – *RO-55*), ao invés da redução encontrada em outros modelos (CHAUDHARI et al., 2018a – *RO-52*; CHAUDHARI et al., 2016 – *RO-53*). Esses dados contraditórios com tratamento neonatal indicam que o papel organizacional do estradiol leva a uma reprogramação permanente da circuitaria de transmissão dopaminérgica. Essa controvérsia entre aumento e redução da neurotransmissão dopaminérgica pode ser devida aos diferentes papéis organizacional e ativacional dos esteroides sexuais nesses modelos animais diversos de SOP.

No ARC, parte das ações inibitórias dos neurônios dopaminérgicos ocorre por meio de uma intensificação da neurotransmissão GABAérgica (BELOUSOV; POL, 1997). Tendo em vista que alguns estudos mostram que, dependendo do modelo animal, na SOP ocorre redução da sinalização GABAérgica (CHAUDHARI et al., 2018a – *RO-52*; CHAUDHARI et al., 2016 – *RO-53*; SOTOMAYOR-ZARATE, et al., 2011 – *RO-55*) podemos inferir que, nesses casos, essa redução pode estar diretamente relacionada à redução dos níveis de DA no hipotálamo. Isso poderia ser um fator importante na prevalência de desordens emocionais na SOP, pois baixa disponibilidade de GABA é considerado um marcador de alta vulnerabilidade para desenvolvimento de depressão (BHAGWAGAR; COWEN, 2007). Esse dado é corroborado por estudos de imagens em humanos que mostram que depressão está associada a uma redução dos níveis corticais de GABA (KRYSTAL et al., 2002). Por outro lado, em outras áreas hipotalâmicas, como os núcleos paraventricular (PVN) e supraóptico (SON) a DA parece agir reduzindo a transmissão GABAérgica (AZDAD et al., 2003). Assim, a redução dos níveis de DA no modelo de SOP levaria a uma desinibição da sinalização GABAérgica nesses núcleos, o que corrobora outros estudos que mostram que, dependendo do modelo de indução da SOP, podemos encontrar aumento da sinalização GABAérgica (SILVA et al., 2019 – *RO-60*; KAWWASS et al., 2017; MOORE; CAMPBELL, 2017). Neste caso a correlação do aumento

da sinalização do GABA com os sintomas emocionais na SOP poderia estar relacionada a ações diferenciais desse neurotransmissor nos subtipos de receptores GABA-A e GABA-B. De qualquer forma, estudos referentes a correlação da ação do GABA nesses receptores com a dopamina no contexto da SOP ainda precisam ser realizados.

Em resumo, a neurotransmissão dopaminérgica parece ter papel crucial na modulação de disfunções emocionais no contexto da SOP e a presente revisão indicou que o papel da dopamina, além de diretamente modular o estado emocional, parece também ocorrer por meio do seu controle sobre a secreção de prolactina, bem como via modulação do circuito GABAérgico.

7.4 Serotonina

Os estudos analisados na presente revisão mostraram que, assim como ocorre com a DA, os níveis de 5-HT encontram-se reduzidos no hipotálamo de camundongas tratadas com DHEA na fase pré-púbere (YU et al., 2016 – *RO-54*), bem como em ratas tratadas com testosterona na fase pré-pubere (CHAUDHARI et al., 2016 – *RO-53*) ou com LET na fase adulta (CHAUDHARI et al., 2018a – *RO-52*). Por outro lado, Sotomayor-Zarate e colaboradores (2011 – *RO-55*) encontraram um aumento dos níveis de 5-HT no ARC -núcleo ventro-medial de ratas expostas ao VE na vida neonatal (SOTOMAYOR-ZARATE et al., 2011 – *RO-55*). Mais uma vez encontramos uma controvérsia nas alterações dos níveis de neurotransmissores, que parecem ser dependentes do modelo, principalmente do tipo de esteroide utilizado. Os dados encontrados sugerem que exista uma modulação diferencial da função serotoninérgica por estrogênios e androgênios. Esse tipo de modulação diferencial entre os esteróides masculinos e femininos também ocorre em outros sistemas, como o de controle do comportamento agressivo em camundongos (COLOGER-CLIFFORD et al., 1998) e pode estar relacionado à expressão diferenciada de receptores de estrogênios e androgênios nos neurônios serotoninérgicos (SHENG et al., 2004).

Embora os trabalhos selecionados no presente estudo mostrem algumas alterações do sistema serotoninérgico nos modelos de SOP, nenhum foi capaz de correlacionar essas alterações com outros sistemas de neurotransmissores e nem com as alterações emocionais que ocorrem na síndrome. Como dito anteriormente, um dos mecanismos de ação de fármacos que aumentam a receptação de serotonina é o aumento da sinalização GABAérgica [para revisão ver (LUSCHER et al., 2010)]. Portanto, assim como sugerimos para a DA, podemos inferir que a redução de 5-HT no modelo de SOP poderia levar a quadros de desordens emocionais por levar à redução da sinalização GABAérgica. É importante considerar que os sistemas GABAérgico

e serotoninérgicos apresentam modulação recíproca, ou seja, no contexto de quadros de depressão e ansiedade, podem ocorrer alterações nos neurônios GABA que modulam os neurônios serotoninérgicos e vice-versa (LIU et al., 2006). Estudo recente mostrou a presença de neurônios GABA no núcleo dorsal da rafe (DRN), principal sítio serotoninérgico no SNC, além da expressão de receptores GABA-A nessa área, cuja ativação inibe a liberação de serotonina (ZHOU et al., 2017). Ainda, foi recentemente proposta uma hipótese de circuitaria neural envolvendo GABA/glutamato no córtex pré-frontal e 5-HT no DRN como um mecanismo alvo para tratamentos antidepressivos (LI, 2020). Esses novos dados reforçam a hipótese de que as alterações emocionais encontradas na SOP podem ser devidas, pelo menos em parte, a alterações encontradas nesses sistemas de neurotransmissão que alteram não somente a função reprodutiva, mas também os mecanismos de modulação do estado emocional que muitas vezes compartilham as mesmas circuitarias neurais e sistemas de neurotransmissão.

Outro ponto importante a ser considerado é a relação da neurotransmissão serotoninérgica e o quadro de hiperprolactinemia. É sabido que a 5-HT é um potente estimulador da secreção de PRL (FREEMAN et al., 2000) e que a hiperprolactinemia faz parte dos sintomas encontrados na SOP (DAVOUDI et al., 2021). Assim, inferimos que o aumento dos níveis de serotonina que pode ocorrer em modelos de SOP poderia contribuir para o quadro de hiperprolactinemia e conseqüentemente, esse mecanismo poderia fazer parte da patogênese da disfunção emocional que ocorre na síndrome. Desta forma, podemos inferir aqui que, como sugerimos para o sistema dopaminérgico, o sistema de neurotransmissão da serotonina pode modular o estado emocional na SOP de maneira direta, mas também indiretamente via modulação da secreção de prolactina ou mesmo via alteração da sinalização GABAérgica.

7.5 Noradrenalina

Sotomayor-Zarate e colaboradores (2011 – RO-55) mostraram que ocorre um aumento dos níveis de NA no hipotálamo médio basal de ratas expostas o modelo animal de SOP por exposição ao VE na vida neonatal. Por outro lado, um número mais significativo de estudos mostra o oposto. Quando outro modelo de SOP é utilizado, com ratas adultas expostas ao inibidor de aromatase LET, o que se observa é uma redução dos níveis de noradrenalina não somente no hipotálamo, mas também na hipófise, hipocampo e córtex frontal (CHAUDHARI et al., 2018a – RO-52). Essa mesma redução ocorre quando a indução de SOP se dá por exposição à testosterona (CHAUDHARI et al., 2016 – RO-53) ou por DHEA (YU et al., 2016 – RO-54) na fase pré-púbere. É interessante notar que as alterações nos níveis de neurotransmissores podem mudar devido ao tempo de instalação da SOP. O estudo de Bernuci

e colaboradores (2012) mostrou que a curto-prazo (4 semanas após a indução da SOP por exposição ao frio) há um aumento da atividade de neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus, mas após 8 semanas esta resposta desaparece (BERNUCI et al., 2012), indicando uma resposta tempo-dependente.

A NA tem sido considerada um dos principais neurotransmissores moduladores do estado emocional e inibidores de recaptção de serotonina e serotonina/noradrenalina são o padrão ouro de tratamento para doenças como depressão e ansiedade [para revisão ver (STACHOWICZ; SOWA-KUĆMA, 2022)]. Esses autores mostraram que já está bem documentado na literatura que o aumento da disponibilidade de NA na fenda sináptica melhora o estado de depressão. Portanto, é de se esperar que a redução dos níveis centrais de NA esteja diretamente correlacionada com os mecanismos que levam ao aumento dos sintomas de depressão. Os estudos analisados na presente revisão (CHAUDHARI et al., 2016 – *RO-53*; CHAUDHARI et al., 2018a – *RO-52*; YU et al., 2016 – *RO-54*) mostraram, em sua maioria, que o modelo de SOP parece causar uma redução dos níveis hipotalâmicos de NA. Podemos inferir que a redução deste neurotransmissor esteja relacionada a maior vulnerabilidade à distúrbios emocionais nessa população acometida pela síndrome. Os neurônios noradrenérgicos controlam a atividade de neurônios GABAérgicos em diversas áreas do SNC (KAWAGUCHI; SHINDOU, 1998). Essa modulação leva tanto à ativação de sinalização inibitória quanto estimulatória dos neurônios GABAérgicos, dependendo do subtipo de receptor que está sendo ativado nesses neurônios (TULLY; BOLSHAKOV, 2010). No PVN, por exemplo, foi demonstrado que o tônus GABAérgico sobre neurônios dessa área é modulado de forma dual por neurônios noradrenérgicos (HAN et al., 2002) e que a inibição ocorre via receptores adrenérgicos alfa-2A enquanto a estimulação é via alfa-1 (CHONG et al., 2004). Já no núcleo ventro-medial do hipotálamo, a sinalização noradrenérgica leva ao aumento da liberação de GABA (BEVERLY et al., 2000). Mesmo sabendo-se que ocorrem variações importantes dos níveis desses transmissores na SOP, a atividade dual da noradrenalina sobre a sinalização GABAérgica dificulta significativamente se fazer uma correlação das alterações da sinalização desses neurotransmissores com as alterações emocionais que ocorrem na SOP.

Há estudos que relacionam a depressão com disfunções serotoninérgicas, enquanto distúrbios de ansiedade são mais correlacionados com disfunções na neurotransmissão noradrenérgica (DUVAL et al., 2000; POST et al., 1978). Quando consideramos o quadro de hiperprolactinemia encontrado na SOP poderíamos inferir que alterações do sistema noradrenérgico poderiam contribuir com esse quadro e em consequência, indiretamente afetar o estado emocional na SOP. Entretanto, embora fármacos inibidores de recaptção de 5-HT,

DA e NA de fato estimulem a secreção de PRL e contribuam para um quadro de hiperprolactinemia, há um certo consenso na literatura de que essa estimulação envolva apenas as vias serotoninérgicas em detrimento às noradrenérgicas [para revisão ver (EMILIANO; FUDGE, 2004)]. Portanto, os dados permitem inferir que alterações do sistema noradrenérgico na SOP possam estar relacionados com os distúrbios emocionais frequentes na síndrome mais de maneira direta do que de forma indireta como, por exemplo, via alteração da secreção de prolactina.

7.6 Peptídeo relacionado à RFamida-3 (RFRP-3)

Em modelo de SOP em ratas com exposição constante à luz, as características policísticas ovarianas e o hiperandrogenismo são acompanhados por uma redução significativa da expressão de mRNA para o peptídeo RFRP-3 na região dorso medial do hipotálamo (DMH) (SHAABAN et al., 2018 – *RO-10*). Esse peptídeo hipotalâmico tem sido recentemente proposto como um dos fatores que regulam as respostas de estresse e ansiedade, principalmente no contexto reprodutivo (KIM et al., 2015). Esses autores mostraram em modelo animal que o RFRP-3 é um potente ativador do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que leva ao aumento da liberação da corticosterona e de respostas associadas ao aumento da ansiedade. Esse papel está intimamente ligado à infertilidade induzida por estresse, visto que o RFRP-3 é um forte inibidor dos neurônios GnRH (GERAGHTY et al., 2015). A atividade ansiogênica e estressora do RFRP-3 ocorre, ao menos em parte, pela ativação da liberação de ocitocina (KAEWWONGSE et al., 2010). De fato, a redução dos níveis de RFRP-3 hipotalâmico em modelo animal de SOP (SHAABAN et al., 2018 – *RO-10*) corrobora os dados que mostram uma redução dos níveis de ocitocina em mulheres acometidas pela síndrome (JAHROMI et al., 2018).

Apesar dos estudos que contemplem a ação do RFRP-3 serem ainda escassos, recentemente foi demonstrado que quando a atividade de neurônios dopaminérgicos é abolida, ocorre uma redução significativa da expressão gênica de RFRP-3 no PVN (CIECHANOWSKA et al., 2018). De fato, já foi demonstrado que na SOP ocorre uma redução dos níveis hipotalâmicos de DA (YU et al., 2016 – *RO-54*), portanto, podemos inferir que essa redução de RFRP-3 que ocorre na SOP pode ser, pelo menos em parte, devida à redução da sinalização dopaminérgica que ocorre na síndrome.

Com relação à prolactina, Anderson e colaboradores (2008) não encontraram efeito da infusão central de RFRP-3 sobre a secreção desse hormônio em condições normais (ANDERSON et al., 2008), mas a correlação de hiperprolactinemia e RFRP-3 ainda não foi

avaliada em nenhum modelo animal de SOP. Além disso, não encontramos nenhum trabalho na literatura que mostrasse uma correlação dos níveis de RFRP-3 com distúrbios relacionados à depressão. São raros os trabalhos que avaliam a neurotransmissão de agentes conhecidamente importantes na modulação do estado emocional, como NA, DA e 5-HT, com a sinalização do RFRP-3, mesmo que fora do quadro de SOP. Por esta razão, no presente estudo não foi possível ainda incluir este peptídeo na possível circuitaria responsável pelos distúrbios emocionais que ocorrem na SOP, pois estudos nesse campo ainda são necessários. Contudo, a interação da sinalização do RFRP-3 com sistemas que modulam o estado emocional em conjunto com os dados que mostram que a expressão desse peptídeo encontra-se alterada na SOP, faz deste um candidato a possível componente da circuitaria envolvida na patogênese da SOP e dos distúrbios emocionais que a acompanham.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo vem sugerir algumas possibilidades de circuitos neurais que podem estar envolvidos direta ou indiretamente, não só na etiologia da SOP, mas também na instalação de sintomas do tipo depressivo e ansioso encontrado em modelos animais de SOP. É importante lembrar que os dados apresentados na presente revisão são exclusivamente resultantes de estudos com experimentação animal. Portanto, as possíveis correlações sugeridas aqui são apenas inferências ao que pode estar acontecendo em mulheres diagnosticadas com SOP. Em resumo (Fig 5), com base nos dados encontrados na presente revisão, sugerimos os possíveis mecanismos que ocorrem em modelos animais de SOP:

1) ativação do sistema KNDy do ARC (passo 1 Fig 5): isso leva a uma hiperativação do sistema GnRH/LH, onde o excesso de secreção de LH leva ao quadro de hiperandrogenismo. Sabe-se que em mulheres o hiperandrogenismo leva ao surgimento de características masculinas indesejáveis e é uma das principais causas da infertilidade na SOP. Esse conjunto de sintomas é considerado, hoje em dia, as principais causas de depressão e ansiedade em mulheres.

2) alteração da sinalização de DA, 5-HT e NA: esses neurotransmissores são conhecidamente moduladores importantes do estado emocional, visto que o tratamento desses distúrbios é majoritariamente feito com fármacos inibidores de recaptção dos mesmos. Embora tenhamos encontrado controvérsia nos trabalhos selecionados nesta revisão, devido aos diferentes modelos animais utilizados, parte deles mostrou que há uma redução desses neurotransmissores no quadro de SOP, indicando que essa redução pode ser, pelo menos em parte, responsável pela maior vulnerabilidade de mulheres de SOP a apresentar distúrbios

emocionais (passo 2 Fig 5). Por outro lado, alguns estudos mostraram aumento de 5-HT na SOP. Sabendo-se que a serotonina é um estimulador da secreção de PRL (passo 10 Fig 5), podemos inferir também que essa hiperprolactinemia pode diretamente contribuir com os quadros de ansiedade e depressão, já que essa correlação de hiperprolactinemia, SOP e depressão já está bem estabelecida na literatura.

3) alteração da sinalização GABAérgica: assim como ocorre com outros neurotransmissores, há uma dissonância quanto às alterações do GABA na SOP. Embora alguns estudos tenham mostrado redução da sinalização GABAérgica na SOP, a maior parte dos trabalhos confirma uma exacerbação dessa sinalização na síndrome. Por ser o neurotransmissor com maior atividade inibitória no SNC, várias possibilidades de correlação podem ser sugeridas entre as alterações no GABA e os distúrbios emocionais. Tanto a redução quanto o aumento da atividade GABAérgica são relacionados ao aumento dos sintomas de depressão e ansiedade na literatura (passo 3 Fig 5). Considerando-se que a maior parte dos trabalhos indica um aumento da atividade do GABA na SOP, podemos inferir que esse aumento seja devido à redução dos níveis de DA (passo 4 Fig 5), já que esta pode ser inibitória dos neurônios GABA. Ainda, a redução dos níveis de DA leva à desinibição da secreção de PRL e consequente hiperprolactinemia (passo 6 Fig 5). Sabe-se que a hiperprolactinemia estimula a secreção de GABA (passo 8 Fig 5), portanto, este também pode ser um mecanismo que indiretamente contribui para aumento da ansiedade e depressão por aumento de GABA. Se considerarmos os estudos que mostram redução da sinalização GABAérgica na SOP também podemos inferir alguns mecanismos. Por estimularem os neurônios GABA, a própria redução dos níveis de DA (passo 4 Fig 5), 5-HT (passo 9 Fig 5) e NA (passo 11 Fig 5) poderia contribuir para a redução de GABA e consequente aumento dos sintomas depressivos. Entretanto é importante lembrar que a DA e a NA têm papel dual, podendo tanto estimular quanto inibir os neurônios GABA (passos 4 e 11 Fig 5).

4) redução dos níveis hipotalâmicos de RFRP-3: há um consenso na literatura de que esse peptídeo é um estimulador do eixo HPA e leva ao aumento dos níveis circulantes de corticosterona que consequentemente estão correlacionados com aumento dos sintomas de ansiedade. Isso poderia ser relacionado à ansiedade na SOP, contudo, os poucos trabalhos que avaliaram esse peptídeo na síndrome mostram uma redução de sua sinalização. Dessa forma, devido à ausência de estudos que correlacionem o RFRP-3 com outros neurotransmissores envolvidos na modulação do estado emocional, não foi possível irmos além na proposta de mecanismos que envolvam esse peptídeo com distúrbios emocionais na SOP (passo 12 Fig 5).

Assim, esperamos que estas sugestões de mecanismos possam contribuir para ampliar as perspectivas de estudos em modelos animais que possam elucidar a compreensão da etiologia dos distúrbios emocionais que acometem mulheres com SOP. E a partir disso, transpor estes novos conhecimentos para a busca por tratamentos que possam trazer uma melhora combinada tanto dos sintomas reprodutivos quanto dos sintomas emocionais frequentemente encontrados nesta síndrome.

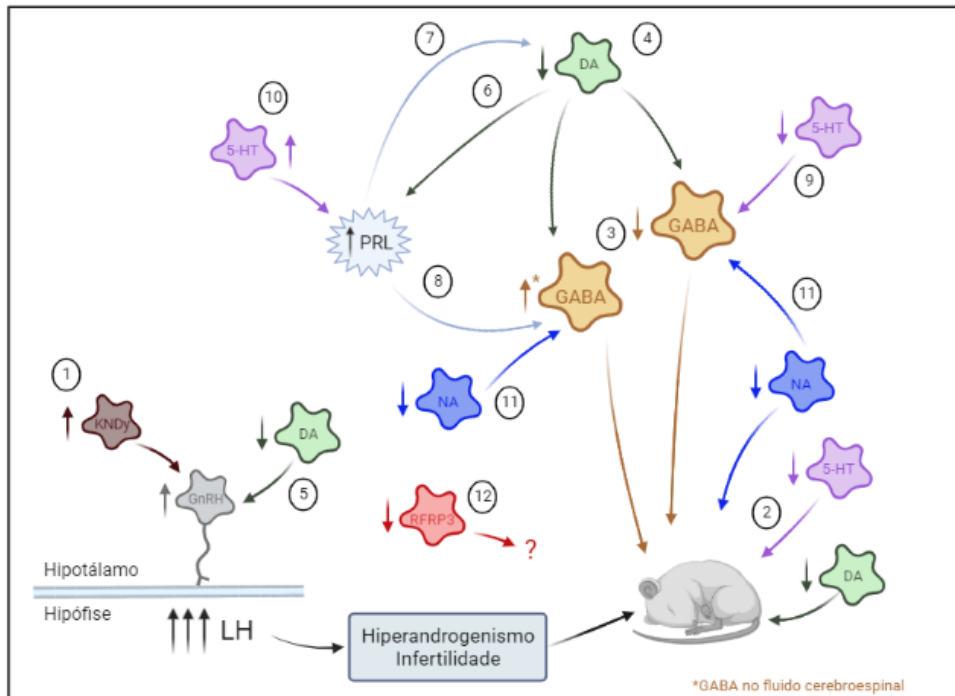


Figura 5: Representação esquemática da modulação neuroendócrina dos circuitos neuronais envolvidos nos sintomas do tipo ansioso/depressivo na SOP

Em condição de SOP: 1- neurônios KNDy estão hiperestimulados e induzem hiperativação do sistema GnRH/LH, com aumento de LH levando a hiperandrogenismo e infertilidade, que são causas de depressão e ansiedade. 2- neurotransmissores moduladores do estado emocional, NA, DA e 5-HT estão predominantemente reduzidos e podem estar diretamente associados aos distúrbios psicológicos. 3- sinalizações GABAérgicas se mostram alteradas (reduzidos e/ou aumentados no fluido cerebrospinal) e correlacionadas ao aumento dos sintomas de depressão e ansiedade. 4- dopamina tem influência indireta nos sintomas emocionais por ação dual (aumentando ou reduzindo) na sinalização GABAérgica. 5- dopamina possui papel inibitório no GnRH e sua redução leva a aumento do sistema GnRH/LH contribuindo para instalação de distúrbios emocionais. 6- neurônios dopaminérgicos tem papel inibitório na secreção de prolactina e a redução de dopamina leva, conseqüentemente, ao aumento da secreção de prolactina. 7- hiperprolactinemia inibe neurônios dopaminérgicos e reduzem secreção de dopamina, contribuindo para o quadro de ansiedade e depressão. 8- prolactina também possui papel indireto nos sintomas de ansiedade e depressão por induzir aumento de sinalização GABAérgica. 9- papel indireto da serotonina nas disfunções emocionais por induzir redução da sinalização GABAérgica. 10- serotonina é estimulador potente da secreção de prolactina e seu estado aumentado induz quadro de hiperprolactinemia. 11- influência indireta da noradrenalina nos sintomas emocionais por ação dual (aumentando ou reduzindo) na sinalização GABAérgica. 12- RFRP-3 está reduzido e pode ter relação com as disfunções emocionais, porém mais estudos são necessários. DA – dopamina, KNDy – neurônios produtores de kiss, neurocinina B e dinorfina, RFRP-3 – peptídeo-3 relativo à RFamida, GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas, LH – hormônio luteinizante, GABA – ácido gama-aminobutírico, 5-HT – serotonina, NA – noradrenalina, PRL - prolactina.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, Ana Paula; KAISER, Ursula B. Pubertal development and regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 254-264, mar. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00418-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00418-0).

A DULKA, Eden; MOENTER, Suzanne M. Prepubertal Development of Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Activity Is Altered by Sex, Age, and Prenatal Androgen Exposure. *Endocrinology*, [S.L.], v. 158, n. 11, p. 3943-3953, 15 set. 2017. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2017-00768>

A ESPARZA, Lourdes; SCHAFER, Danielle; HO, Brian s; THACKRAY, Varykina G; KAUFFMAN, Alexander s. Hyperactive LH Pulses and Elevated Kisspeptin and NKB Gene Expression in the Arcuate Nucleus of a PCOS Mouse Model. *Endocrinology*, [S.L.], v. 161, n. 4, p. 1-33, 7 fev. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bqaa018>.

AFIFI, L.; SAEED, L.; PASCH, L.A.; HUDDLESTON, H.G.; CEDARS, M.I.; ZANE, L.T.; SHINKAI, K.. Association of ethnicity, Fitzpatrick skin type, and hirsutism: a retrospective cross-sectional study of women with polycystic ovarian syndrome. *International Journal Of Women'S Dermatology*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 37-43, mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.01.006>.

AKINOLA, O. B.; GABRIEL, M. O. Neuroanatomical and molecular correlates of cognitive and behavioural outcomes in hypogonadal males. *Metabolic Brain Disease*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 491-505, 11 dez. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-017-0163-5>.

ALIABADI, Elham; NAMAVAR, Mohammad Reza; MORTEZAEI, Keywan; TOOLEE, Heidar; KESHTGAR, Sara; MIRKHANI, Hossein; AKBARI, Mohammad; RASTEGAR, Tayebeh; SOLHJOO, Somayeh. Kisspeptin expression features in the arcuate and anteroventral periventricular nuclei of hypothalamus of letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, [S.L.], v. 296, n. 5, p. 957-963, 5 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4509-3>.

AMISI, Chantal Anifa. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: an update. *World Journal Of Diabetes*, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 129-149, 15 mar. 2022. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.129>.

ANDERSON, Greg M.; RELF, Hana-Lee; RIZWAN, Mohammed Z.; EVANS, John J.. Central and Peripheral Effects of RFamide-Related Peptide-3 on Luteinizing Hormone and Prolactin Secretion in Rats. *Endocrinology*, [S.L.], v. 150, n. 4, p. 1834-1840, 20 nov. 2008. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2008-1359>.

AQUINO, Nayara s s; KOKAY, Ilona C; PEREZ, Carolina Thörn; LADYMAN, Sharon R; HENRIQUES, Patricia C; SILVA, Juneo F; BROBERGER, Christian; GRATTAN, David R; SZAWKA, Raphael e. Kisspeptin Stimulation of Prolactin Secretion Requires Kiss1 Receptor but Not in Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons. *Endocrinology*, [S.L.], v. 160, n. 3, p. 522-533, 21 jan. 2019. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2018-00932>.

ARAO, Yukitomo; HAMILTON, Katherine J.; WU, San-Pin; TSAI, Ming-Jer; DEMAYO, Francesco J.; KORACH, Kenneth S.. Dysregulation of hypothalamic-pituitary estrogen receptor α -mediated signaling causes episodic LH secretion and cystic ovary. *The FASEB Journal*, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 7375-7386, 13 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201802653rr>.

ARAUJO-LOPES, Roberta; CRAMPTON, Jessica R.; AQUINO, Nayara S.s.; MIRANDA, Roberta M.; KOKAY, Ilona C.; REIS, Adelina M.; FRANCI, Celso R.; GRATAN, David R.; SZAWKA, Raphael E.. Prolactin Regulates Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus to Suppress LH Secretion in Female Rats. *Endocrinology*, [S.L.], v. 155, n. 3, p. 1010-1020, mar. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1889>.

A ROSS, Rachel; LEON, Silvia; MADARA, Joseph C; SCHAFER, Danielle; FERGANI, Chrysanthi; A MAGUIRE, Caroline; VERSTEGEN, Anne Mj; BRENGLE, Emily; KONG, Dong; HERBISON, Allan e. PACAP neurons in the ventral premammillary nucleus regulate reproductive function in the female mouse. *Elife*, [S.L.], v. 7, n. 35960, p. 1-18, 15 jun. 2018. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.35960>.

AZDAD, Karima; PIET, Richard; POULAIN, Dominique A.; OLIET, Stéphane H. R.. Dopamine D4 Receptor-Mediated Presynaptic Inhibition of GABAergic Transmission in the Rat Supraoptic Nucleus. *Journal Of Neurophysiology*, [S.L.], v. 90, n. 2, p. 559-565, ago. 2003. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00226.2003>.

AZZIZ, Ricardo. Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: the rotterdam criteria are premature. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 91, n. 3, p. 781-785, mar. 2006. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2153>.

AZZIZ, Ricardo; CARMINA, Enrico; DEWAILLY, Didier; DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia; ESCOBAR-MORREALE, Héctor F.; FUTTERWEIT, Walter; JANSSEN, Onno E.; LEGRO, Richard S.; NORMAN, Robert J.; TAYLOR, Ann E.. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 91, n. 2, p. 456-488, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.

AZZIZ, Ricardo. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, [S.L.], v. 132, n. 2, p. 321-336, ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002698>.

AZZIZ, Ricardo; KINTZIGER, Kristina; LI, Rong; LAVEN, Joop; MORIN-PAPUNEN, Laure; MERKIN, Sharon Stein; TEEDA, Helena; YILDIZ, Bulent O. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and pcos society resource. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 2254-2265, 1 nov. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez185>.

AZZIZ, Ricardo. How polycystic ovary syndrome came into its own. *F&S Science*, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 2-10, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xfss.2020.12.007>.

BALIKCI, Adem; ERDEM, Murat; KESKIN, Ugur; ZINCIR, Selma Bozkurt; GULSUN, Murat; OZCELIK, Fatih; AKGUL, Emin Ozgur; AKARSU, Suleyman; OZTOSUN, Muzaffer; ERGUN, Ali. Depression, Anxiety, and Anger in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Noro Psikiyatri Arsivi*, [S.L.], v. 51, n. 4, p. 1-6, 26 dez. 2014. Turk Noropsikiyatri Dernegi. <http://dx.doi.org/10.5152/npa.2014.6898>.

BARBER, Thomas M.; FRANKS, Stephen. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 95, n. 4, p. 531-541, 31 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14421>.

BAKKER, Julie. Kisspeptin and neurokinin B expression in the human hypothalamus: relation to reproduction and gender identity. *The Human Hypothalamus - Middle And Posterior Region*, [S.L.], p. 297-313, 2021. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-820107-7.00018-5>.

BARNARD, L.; FERRIDAY, D.; GUENTHER, N.; STRAUSS, B.; BALEN, A.H.; DYE, L.. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 2279-2286, 5 abr. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dem108>.

BELCHETZ, P. E.; PLANT, T. M.; NAKAI, Y.; KEOGH, E. J.; KNOBIL, E.. Hypophysial Responses to Continuous and Intermittent Delivery of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone. *Science*, [S.L.], v. 202, n. 4368, p. 631-633, 10 nov. 1978. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.100883>.

BELOUSOV, Andrei B.; POL, Anthony N. van Den. Dopamine Inhibition: enhancement of gaba activity and potassium channel activation in hypothalamic and arcuate nucleus neurons. *Journal Of Neurophysiology*, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 674-688, 1 ago. 1997. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1997.78.2.674>.

BERNUCI, Marcelo P.; SZAWKA, Raphael E.; HELENA, Cleyde V. V.; LEITE, Cristiane M.; LARA, Hernán E.; ANSELMO-FRANCI, Janete A.. Locus Coeruleus Mediates Cold Stress-Induced Polycystic Ovary in Rats. *Endocrinology*, [S.L.], v. 149, n. 6, p. 2907-2916, 28 fev. 2008. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-1254>.

BERNUCI, M. P.; LEITE, C. M.; BARROS, P.; KALIL, B.; LEONI, G. B.; BIANCO-BORGES, B. del; FRANCI, C. R.; SZAWKA, R. E.; LARA, H. E.; ANSELMO-FRANCI, J. A.. Transitory Activation of the Central and Ovarian Norepinephrine Systems During Cold Stress-Induced Polycystic Ovary in Rats. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 23-33, 21 dez. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02373.x>.

BEVERLY, J. L.; VRIES, M. G. de; BEVERLY, M. F.; ARSENEAU, L. M.. Norepinephrine mediates glucoprivic-induced increase in GABA in the ventromedial hypothalamus of rats. *American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology*, [S.L.], v. 279, n. 3, p. 990-996, 1 set. 2000. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.3.r990>.

BHAGWAGAR, Z.; COWEN, P.J.. 'It's not over when it's over': persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients. *Psychological Medicine*, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 307-313, 3 ago. 2007. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291707001250>.

BHATTARAI, Janardhan P.; ROA, Juan; HERBISON, Allan E.; HAN, Seong Kyu. Serotonin Acts Through 5-HT1 and 5-HT2 Receptors to Exert Biphasic Actions on GnRH Neuron Excitability in the Mouse. *Endocrinology*, [S.L.], v. 155, n. 2, p. 513-524, 1 fev. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1692>.

BRACERO, Nabal; ZACUR, Howard A.. Polycystic Ovary Syndrome And Hyperprolactinemia. *Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America*, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 77-84, mar. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70186-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70186-8).

BREMER, Andrew A.; MILLER, Walter L.. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 89, n. 5, p. 1039-1048, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.091>.

BROWN, Russell E.; WILKINSON, Diane A.; IMRAN, Syed A.; CARATY, Alain; WILKINSON, Michael. Hypothalamic kiss1 mRNA and kisspeptin immunoreactivity are reduced in a rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Brain Research*, [S.L.], v. 1467, p. 1-9, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.05.049>.

CALDWELL, A.s.L.; EID, S.; KAY, C.R.; JIMENEZ, M.; MCMAHON, A.C.; DESAI, R.; ALLAN, C.M.; SMITH, J.T.; HANDELSMAN, D.J.; WALTERS, Kirsty A.. Haplosufficient Genomic Androgen Receptor Signaling Is Adequate to Protect Female Mice From Induction of Polycystic Ovary Syndrome Features by Prenatal Hyperandrogenization. *Endocrinology*, [S.L.], v. 156, n. 4, p. 1441-1452, abr. 2015. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1887>.

CALDWELL, Aimee S. L.; EDWARDS, Melissa C.; DESAI, Reena; JIMENEZ, Mark; GILCHRIST, Robert B.; HANDELSMAN, David J.; WALTERS, Kirsty A.. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 114, n. 16, p. 1-10, 20 mar. 2017. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1616467114>.

CHANG, R Jeffrey. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 3, n. 10, p. 688-695, out. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0637>.

CHAUDHARI, Nirja K.; NAMPOOTHIRI, Laxmipriya P.. Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation*, [S.L.], p. 1-7, 29 jan. 2016. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2016-0035>.

CHAUDHARI, Nirja; DAWALBHAKTA, Mitali; NAMPOOTHIRI, Laxmipriya. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology And Endocrinology*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-13, 11 abr. 2018a. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x>.

CHAUDHARI, Aditi P.; MAZUMDAR, Kaustubh; MEHTA, Pooja Deepak. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Indian Journal Of Psychological Medicine*, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 239-246, maio 2018b. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.4103/ijpsym.ijpsym_561_17.

CHEONG, R. Y.; CZIESELSKY, K.; PORTEOUS, R.; HERBISON, A. E.. Expression of ESR1 in Glutamatergic and GABAergic Neurons Is Essential for Normal Puberty Onset, Estrogen Feedback, and Fertility in Female Mice. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 35, n. 43, p. 14533-14543, 28 out. 2015. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1776-15.2015>.

CHONG, W.; LI, L. H.; LEE, K.; LEE, M. H.; PARK, J. B.; RYU, P. D.. Subtypes of alpha1- and alpha2-Adrenoceptors Mediating Noradrenergic Modulation of Spontaneous Inhibitory Postsynaptic Currents in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 450-457, maio 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2004.01180.x>.

CIECHANOWSKA, M.; ŁAPOT, M.; PARUSZEWSKA, E.; RADAWIEC, W.; PRZEKOP, F.. The influence of dopaminergic system inhibition on biosynthesis of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor in anoestrous sheep; hierarchical role of kisspeptin and RFamide-related peptide-3 (RFRP-3). *Reproduction, Fertility And Development*, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 672-681, 2018. CSIRO Publishing. <http://dx.doi.org/10.1071/rd16309>.

CIMINO, Irene; CASONI, Filippo; LIU, Xinhui; MESSINA, Andrea; PARKASH, Jyoti; JAMIN, Soazik P.; CATTEAU-JONARD, Sophie; COLLIER, Francis; BARONCINI, Marc; DEWAILLY, Didier. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature Communications*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-12, 12 jan. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms10055>.

CLARKSON, Jenny; HERBISON, Allan E.. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. *Molecular And Cellular Endocrinology*, [S.L.], v. 254-255, p. 32-38, jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.036>.

CLARKSON, J.; HERBISON, A. E.. Dual Phenotype Kisspeptin-Dopamine Neurones of the Rostral Periventricular Area of the Third Ventricle Project to Gonadotrophin-Releasing Hormone Neurones. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 293-301, 16 mar. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02107.x>.

COLOGER-CLIFFORD, Athena; SIMON, Neal G; RICHTER, Martin L; A SMOLUK, Stefanie; LU, Shifang. Androgens and Estrogens Modulate 5-HT1A and 5-HT1B Agonist Effects on Aggression. *Physiology & Behavior*, [S.L.], v. 65, n. 4-5, p. 823-828, out. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00240-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00240-6).

CONSTANTIN, S.; IREMONGER, K. J.; HERBISON, A. E.. In Vivo Recordings of GnRH Neuron Firing Reveal Heterogeneity and Dependence upon GABAA Receptor Signaling. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 33, n. 22, p. 9394-9401, 29 maio 2013. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0533-13.2013>.

CONSTANTIN, Stephanie; REYNOLDS, Daniel; OH, Andrew; PIZANO, Katherine; WRAY, Susan. Nitric oxide resets kisspeptin-excited GnRH neurons via PIP2 replenishment. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 118, n. 1, p. 1-11, 21 dez. 2020. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2012339118>.

COONEY, Laura G.; DOKRAS, Anuja. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: etiology and treatment. *Current Psychiatry Reports*, [S.L.], v. 19, n. 11, p. 1-10, 20 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-017-0834-2>.

D'AQUILA, Paolo S.; CANU, Silvia; SARDELLA, Marco; SPANU, Caterina; SERRA, Gino; FRANCONI, Flavia. Dopamine is involved in the antidepressant-like effect of allopregnanolone in the forced swimming test in female rats. *Behavioural Pharmacology*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 21-28, fev. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/fbp.0b013e32833470a7>.

DAVOUDI, Zahra; ARAGHI, Farnaz; VAHEDI, Maryam; MOKHTARI, Navid; GHEISARI, Mehdi. Prolactin Level in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): an approach to the diagnosis and management. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*, [S.L.], v. 92, n. 5, p. 1-7, 3 nov. 2021. Mattioli 1885 srl. <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v92i5.9866>.

DEFAZIO, R. Anthony; HEGER, Sabine; OJEDA, Sergio R.; MOENTER, Suzanne M.. Activation of A-Type γ -Aminobutyric Acid Receptors Excites Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *Molecular Endocrinology*, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 2872-2891, dez. 2002. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2002-0163>.

DEFINO, Mia C.; WACKER, Jennifer L.; LYSSAND, John S.; WANG, Edith H.; HAGUE, Chris. Differential regulation of GPR54 transcription by specificity protein-1 and partial estrogen response element in mouse pituitary cells. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, [S.L.], v. 393, n. 4, p. 603-608, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.026>.

DELCOUR, Clémence; ROBIN, Geoffroy; YOUNG, Jacques; DEWAILLY, Didier. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, [S.L.], v. 13, p. 1-7, jan. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1179558119871921>.

DESWAL, Ritu; NANDA, Smiti; DANG, Amita Suneja. Association of Luteinizing hormone and LH receptor gene polymorphism with susceptibility of Polycystic ovary syndrome. *Systems Biology In Reproductive Medicine*, [S.L.], v. 65, n. 5, p. 400-408, 8 abr. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19396368.2019.1595217>.

DIAMANTI-KANDARAKIS, Evanthia; CHRISTAKOU, Charikleia; KANDARAKIS, Helen. Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.*, Athens, v. 1, n. 32, p. 35-47, mar. 2007.

DUVAL, Fabrice; MOKRANI, Marie-Claude; BAILEY, Paul; CORRÊA, Humberto; CROCQ, Marc-Antoine; DIEP, Thanh Son; MACHER, Jean-Paul. Serotonergic and noradrenergic function in depression: clinical correlates. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 299-308, 30 set. 2000. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2000.2.3/fduval>.

EMILIANO, Ana B F; FUDGE, Julie L. From Galactorrhea to Osteopenia: rethinking serotonin•prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 833-846, 15 jan. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300412>.

EZEH, Uche; CHEN, Yii-Der Ida; AZZIZ, Ricardo. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 163-172, 20 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14193>.

FASIPE, Olumuyiwa John; AGEDE, Olalekan Ayodele; ENIKUOMEHIN, Adenike Christiana. Announcing the novel class of GABA–A receptor selective positive allosteric modulator antidepressants. *Future Science Oa*, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 1-6, fev. 2021. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2020-0108>.

FELMAN, Katia; TAPPAZ, Marcel. GABAergic Biochemical Parameters of the Tuberoinfundibular Neurons following Chronic Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 580-585, 1989. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000125172>.

FERGANI, Chrysanthi; LEON, Silvia; PADILLA, Stephanie L; VERSTEGEN, Anne Mj; PALMITER, Richard D; NAVARRO, Victor M. NKB signaling in the posterodorsal medial amygdala stimulates gonadotropin release in a kisspeptin-independent manner in female mice. *Elife*, [S.L.], v. 7, p. 1-18, 19 dez. 2018. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.40476>.

FITZGERALD, Peter; DINAN, Timothy G. Prolactin and dopamine: what is the connection? a review article. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 12-19, mar. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269216307087148>.

FREEMAN, Marc E.; KANYICKSKA, Béla; LERANT, Anna; NAGY, György. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews*, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 1523-1631, 10 jan. 2000. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1523>.

GARCIA-RUDAZ, Cecilia; ARMANDO, Ines; LEVIN, Gloria; ESCOBAR, María Eugenia; BARONTINI, Marta. Peripheral catecholamine alterations in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 221-228, ago. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00511.x>.

GARG, Akanksha; PATEL, Bijal; ABBARA, Ali; DHILLO, Waljit S.. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 97, n. 2, p. 156-164, 8 mar. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14704>.

GENUD, Rotem; MERENLENDER, Avia; GISPAN-HERMAN, Iris; MAAYAN, Rachel; WEIZMAN, Abraham; YADID, Gal. DHEA Lessens Depressive-Like Behavior via GABAergic Modulation of the Mesolimbic System. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 577-584, 21 maio 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.46>.

GERAGHTY, Anna C; MUROY, Sandra e; ZHAO, Sheng; BENTLEY, George e; KRIEGSFELD, Lance J; KAUFER, Daniela. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *Elife*, [S.L.], v. 4, p. 1-14, 12 jan. 2015. ELife Sciences Publications, Ltd. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.04316>.

GIORGIO, Noelia P. di; SEMAAN, Sheila J.; KIM, Joshua; LÓPEZ, Paula V.; BETTLER, Bernhard; LIBERTUN, Carlos; LUX-LANTOS, Victoria A.; KAUFFMAN, Alexander S.. Impaired GABAB Receptor Signaling Dramatically Up-Regulates Kiss1 Expression Selectively in Nonhypothalamic Brain Regions of Adult but Not Prepubertal Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 155, n. 3, p. 1033-1044, 1 mar. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1573>.

GIORGIO, Noelia P. di; HIRIART, Marianne Bizzozzero; SURKIN, Pablo N.; LÓPEZ, Paula V.; BOURGUIGNON, Nadia S.; DORFMAN, Verónica B.; BETTLER, Bernhard; LIBERTUN, Carlos; LUX-LANTOS, Victoria. Multiple failures in the lutensising hormone surge generating system in GABAB1KO female mice. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 31, n. 8, p. 1-16, 15 jul. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12765>.

GOODARZI, Mark O.; DUMESIC, Daniel A.; CHAZENBALK, Gregorio; AZZIZ, Ricardo. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 219-231, 25 jan. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>.

GRACHEV, P.; LI, X. F.; KINSEY-JONES, J. S.; DOMENICO, A. L. di; MILLAR, R. P.; LIGHTMAN, S. L.; O'BYRNE, K. T.. Suppression of the GnRH Pulse Generator by Neurokinin B Involves a κ -Opioid Receptor-Dependent Mechanism. *Endocrinology*, [S.L.], v. 153, n. 10, p. 4894-4904, 1 out. 2012. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1574>.

GRATTAN, David R.; LADYMAN, Sharon R.. Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. *Neurology And Pregnancy - Pathophysiology And Patient Care*, [S.L.], p. 25-55, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64239-4.00002-3>.

GREENWOOD, Eleni A.; PASCH, Lauri A.; CEDARS, Marcelle I.; LEGRO, Richard S.; EISENBERG, Esther; HUDDLESTON, Heather G.. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 110, n. 1, p. 27-34, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.009>.

GUAN, Carolyn; ZAHID, Salman; MINHAS, Anum S.; OUYANG, Pamela; VAUGHT, Arthur; BAKER, Valerie L.; MICHOS, Erin D.. Polycystic ovary syndrome: a risk-enhancing factor for cardiovascular disease. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 117, n. 5, p. 924-935, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.03.009>.

HAHN, Susanne; JANSSEN, Onno e; TAN, Susanne; PLEGER, Katja; MANN, Klaus; SCHEDLOWSKI, Manfred; KIMMIG, Rainer; BENSON, Sven; BALAMITSA, Efthimia; ELSENBURCH, Sigrid. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *European Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 153, n. 6, p. 853-860, dez. 2005. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02024>.

HAMID, Fazilah Abdul; ABU, Muhammad Azrai; KARIM, Abdul Kadir Abdul; AHMAD, Mohd Faizal; AZIZ, Nor Haslinda Abd.; KAMAL, Datu Agasi Mohd; MOKHTAR, Mohd Helmy. Sex Steroid Receptors in Polycystic Ovary Syndrome and Endometriosis: insights from laboratory studies to clinical trials. *Biomedicines*, [S.L.], v. 10, n. 7, p. 1-21, 14 jul. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10071705>.

HAN, Seong Kyu; CHONG, Wonee; LI, Long Hua; LEE, In Se; MURASE, Kazuyuki; RYU, Pan Dong. Noradrenaline Excites and Inhibits GABAergic Transmission in Parvocellular Neurons of Rat Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Journal Of Neurophysiology*, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 2287-2296, 1 maio 2002. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2287>.

HANCHATE, N. K.; PARKASH, J.; BELLEFONTAINE, N.; MAZUR, D.; COLLEDGE, W. H.; TASSIGNY, X. D'Anglemont de; PREVOT, V.. Kisspeptin-GPR54 Signaling in Mouse NO-Synthesizing Neurons Participates in the Hypothalamic Control of Ovulation. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 932-945, 18 jan. 2012. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.4765-11.2012>.

HERBISON, A.. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion. *Reviews Of Reproduction*, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-6, 1 jan. 1997. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/ror.0.0020001>.

HETRICK, Sarah e; MCKENZIE, Joanne e; BAILEY, Alan P; SHARMA, Vartika; MOLLER, Carl I; BADCOCK, Paul B; COX, Georgina R; MERRY, Sally N; MEADER, Nicholas. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 2021, n. 5, p. 1-225, 24 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013674.pub2>.

HIGO, S.; HONDA, S.; IJIMA, N.; OZAWA, H.. Mapping of Kisspeptin Receptor mRNA in the Whole Rat Brain and its Co-Localisation with Oxytocin in the Paraventricular Nucleus. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 1-8, abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12356>.

HOOIJMANS, Carlijn R; ROVERS, Maroeska M; VRIES, Rob Bm de; LEENAARS, Marlies; RITSKES-HOITINGA, Merel; LANGENDAM, Miranda W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *Bmc Medical Research Methodology*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-9, 26 mar. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>.

IKEDA, Yayoi; TAGAMI, Ayako; KOMADA, Munekazu; TAKAHASHI, Mifumi. Expression of Kisspeptin in Gonadotrope Precursors in the Mouse Pituitary during Embryonic and Postnatal Development and in Adulthood. *Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 105, n. 4, p. 357-371, 21 nov. 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000453398>.

ITRIYEVA, Khalida. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, [S.L.], v. 52, n. 8, p. 1-10, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101241>.

IWATA, Kinuyo; KUNIMURA, Yuyu; MATSUMOTO, Keisuke; OZAWA, Hitoshi. Effect of androgen on Kiss1 expression and luteinizing hormone release in female rats. *Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 233, n. 3, p. 281-292, jun. 2017. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-16-0568>.

JAHROMI, Bahia Namavar; DABBAGHMANESH, Mohammad Hossein; BAKHSHAIE, Pardis; PARSANEZHAD, Mohammad Ebrahim; ANVAR, Zahra; ALBORZI, Mahshid; ZAREI, Afsoon; BAKHSHAIE, Mina. Assessment of oxytocin level, glucose metabolism components and cutoff values for oxytocin and anti-mullerian hormone in infertile PCOS women. *Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology*, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 555-559, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.015>.

JEDEL, E.; WAERN, M.; GUSTAFSON, D.; LANDEN, M.; ERIKSSON, E.; HOLM, G.; NILSSON, L.; LIND, A.-K.; JANSON, P.O.; STENER-VICTORIN, E.. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 450-456, 19 nov. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep384>.

JOHAM, Anju e; NORMAN, Robert J; STENER-VICTORIN, Elisabet; LEGRO, Richard s; FRANKS, Stephen; MORAN, Lisa J; BOYLE, Jacqueline; TEEDE, Helena J. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 668-680, set. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00163-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00163-2).

KAEEWONGSE, Maroot; TAKAYANAGI, Yuki; ONAKA, Tatsushi. Effects of RFamide-Related Peptide (RFRP)-1 and RFRP-3 on Oxytocin Release and Anxiety-Related Behaviour in Rats. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 20-27, 15 dez. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02077.x>.

KAHAL, Hassan; ATKIN, Stephen L.; SATHYAPALAN, Thozhukat. Pharmacological Treatment of Obesity in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal Of Obesity*, [S.L.], v. 2011, p. 1-6, 2011. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/402052>.

KALIL, Bruna; RIBEIRO, Aline B.; LEITE, Cristiane M.; UCHÔA, Ernane T.; CAROLINO, Ruither O.; CARDOSO, Thais S. R.; ELIAS, Lucila L. K.; RODRIGUES, José A.; PLANT, Tony M.; POLETINI, Maristela O.. The Increase in Signaling by Kisspeptin Neurons in the Preoptic Area and Associated Changes in Clock Gene Expression That Trigger the LH Surge in Female Rats Are Dependent on the Facilitatory Action of a Noradrenaline Input. *Endocrinology*, [S.L.], v. 157, n. 1, p. 323-335, 1 jan. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2015-1323>.

KANASAKI, Haruhiko; TSELMERG, Mijiddorj; ORIDE, Aki; SUKHBAATAR, Unurjargal; HARA, Tomomi; KYO, Satoru. Pulsatile kisspeptin effectively stimulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-producing neurons. *Gynecological Endocrinology*, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 721-727, 27 abr. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1318277>.

KANASAKI, Haruhiko; TUMURBAATAR, Tuvshintugs; ORIDE, Aki; TUMURGAN, Zolzaya; OKADA, Hiroe; HARA, Tomomi; TSUTSUI, Kazuyoshi; KYO, Satoru. Role of RFRP-3 in the Regulation of Kiss-1 Gene Expression in the AVPV Hypothalamic Cell Model mHypoA-50. *Reproductive Sciences*, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 1249-1255, set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1177/1933719118813456>.

KANASAKI, Haruhiko; TUMURBAATAR, Tuvshintugs; TUMURGAN, Zolzaya; ORIDE, Aki; OKADA, Hiroe; KYO, Satoru. Mutual Interactions Between GnRH and Kisspeptin in GnRH- and Kiss-1-Expressing Immortalized Hypothalamic Cell Models. *Reproductive Sciences*, [S.L.], v. 28, n. 12, p. 3380-3389, 15 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s43032-021-00695-z>.

KATULSKI, Krzysztof; PODFIGURNA, Agnieszka; CZYZYK, Adam; MECZEKALSKI, Blazej; GENAZZANI, Alessandro D.. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine*, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 149-157, 4 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1609-1>.

KAWAGUCHI, Yasuo; SHINDOU, Tomomi. Noradrenergic Excitation and Inhibition of GABAergic Cell Types in Rat Frontal Cortex. *The Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 18, n. 17, p. 6963-6976, 1 set. 1998. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.18-17-06963.1998>.

KAWWASS, Jennifer F.; SANDERS, Kristen M.; LOUCKS, Tammy L.; ROHAN, Lisa Cencia; BERGA, Sarah L.. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1450-1456, 27 abr. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dex086>.

KICONCO, Sylvia; TEEDE, Helena J.; AZZIZ, Ricardo; NORMAN, Robert J.; JOHAM, Anju E.. The Need to Reassess the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a review of diagnostic recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of pcos. *Seminars In Reproductive Medicine*, [S.L.], v. 39, n. 03/04, p. 071-077, jul. 2021. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1735259>.

KIM, Kwan Suk; LARSEN, Niels; SHORT, Tom; PLASTOW, Graham; ROTHSCCHILD, Max F.. A missense variant of the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene is associated with fatness, growth, and feed intake traits. *Mammalian Genome*, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 131-135, 1 fev. 2000. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s003350010025>.

KIM, Joon S.; BROWNJOHN, Phil W.; DYER, Blake S.; BELTRAMO, Massimiliano; WALKER, Christopher S.; HAY, Debbie L.; PAINTER, Gavin F.; TYNDALL, Joel D. A.; ANDERSON, Greg M.. Anxiogenic and Stressor Effects of the Hypothalamic Neuropeptide RFRP-3 Are Overcome by the NPFFR Antagonist GJ14. *Endocrinology*, [S.L.], v. 156, n. 11, p. 4152-4162, 10 ago. 2015. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2015-1532>.

KLING, Juliana M.; DOWLING, N. Maritza; BIMONTE-NELSON, Heather A.; GLEASON, Carey E.; KANTARCI, Kejal; MANSON, Joann E.; TAYLOR, Hugh S.; BRINTON, Eliot A.; LOBO, Rogerio A.; CEDARS, Marcelle I.. Impact of menopausal hormone formulations on pituitary-ovarian regulatory feedback. *American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology*, [S.L.], v. 317, n. 6, p. 912-920, 1 dez. 2019. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00234.2019>.

KONDO, Mika; OSUKA, Satoko; IWASE, Akira; NAKAHARA, Tatsuo; SAITO, Ai; BAYASULA; NAKAMURA, Tomoko; GOTO, Maki; KOTANI, Tomomi; KIKKAWA, Fumitaka. Increase of kisspeptin-positive cells in the hypothalamus of a rat model of polycystic ovary syndrome. *Metabolic Brain Disease*, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 673-681, 11 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9807-0>.

KRYSTAL, J H; SANACORA, G; BLUMBERG, H; A ANAND,; CHARNEY, D s; MAREK, G; EPPERSON, C N; A GODDARD,; MASON, G F. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Molecular Psychiatry*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 71-80, 1 jan. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001021>.

LERANTH, Csaba; SHANABROUGH, Marya; NAFTOLIN, Frederick. Estrogen Induces Ultrastructural Changes in Progesterone Receptor-Containing GABA Neurons of the Primate Hypothalamus. *Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 54, n. 6, p. 571-579, 1991. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000125962>.

LI, Yun-Feng. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 208, p. 1-10, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107494>.

LI, Mengwei; CHI, Xiaowei; WANG, Ying; SETRERRAHMANE, Sarra; XIE, Wenwei; XU, Hanmei. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-25, 6 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>.

LIU, Guo-Xiang; CAI, Guo-Qiang; CAI, You-Qing; SHENG, Zhe-Jin; JIANG, Jie; MEI, Zhengtong; WANG, Zhu-Gang; GUO, Lihe; FEI, Jian. Reduced Anxiety and Depression-Like Behaviors in Mice Lacking GABA Transporter Subtype 1. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1531-1539, 13 dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301281>.

LIU, Nana; MA, Yanmin; WANG, Shuyu; ZHANG, Xiaowei; ZHANG, Qiufang; ZHANG, Xue; FU, Li; QIAO, Jie. Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology And Endocrinology*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-7, 30 abr. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-10-36>.

LIU, X.; PORTEOUS, R.; TASSIGNY, X. D'Anglemont de; COLLEDGE, W. H.; MILLAR, R.; PETERSEN, S. L.; HERBISON, A. E.. Frequency-Dependent Recruitment of Fast Amino Acid and Slow Neuropeptide Neurotransmitter Release Controls Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Excitability. *Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 31, n. 7, p. 2421-2430, 16 fev. 2011. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.5759-10.2011>.

LIU, Xinhuai; HERBISON, Allan E.. Dopamine Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Excitability in Male and Female Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 154, n. 1, p. 340-350, 1 jan. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1602>.

LIU, Yali; LI, Xiaofeng; SHEN, XI; IVANOVA, Deyana; LASS, Geffen; HE, Wen; CHEN, Qiuju; YU, Sha; WANG, Yun; LONG, Hui. Dynorphin and GABAA Receptor Signaling Contribute to Progesterone's Inhibition of the LH Surge in Female Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 161, n. 5, p. 1-29, 17 mar. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bqaa036>.

LOCATELLI, V.; APUD, J. A.; GUDELSKY, G. A.; COCCHI, D.; MASOTTO, C.; CASANUEVA, F.; RACAGNI, G.; MÜLLER, E. E.. Prolactin in cerebrospinal fluid increases the synthesis and release of hypothalamic γ -aminobutyric acid. *Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 323-328, set. 1985. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1060323>.

LUO, Qian-Qian; HOU, Yun; YIN, Na; ZHANG, Hong-Qin. Expression of kisspeptin/kiss1r system in developing hypothalamus of female rat and the possible effects on reproduction development and maintenance. *Journal Of The Chinese Medical Association*, [S.L.], v. 79, n. 10, p. 546-553, out. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.01.019>.

LUSCHER, B; SHEN, Q; SAHIR, N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 383-406, 16 nov. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2010.120>.

MARCONDES, Rodrigo Rodrigues; CARVALHO, Kátia Cândido; GIANNOCO, Gisele; DUARTE, Daniele Coelho; GARCIA, Natália; SOARES-JUNIOR, José Maria; SILVA, Ismael Dale Cotrim Guerreiro da; MALIQUEO, Manuel; BARACAT, Edmund Chada; MACIEL, Gustavo Arantes Rosa. Hypothalamic transcriptional expression of the kisspeptin system and sex steroid receptors differs among polycystic ovary syndrome rat models with different endocrine phenotypes. *Clinics*, [S.L.], v. 72, n. 8, p. 510-514, 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017\(08\)09](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2017(08)09).

MARSHALL, Christopher J.; DESROZIERS, Elodie; MCLENNAN, Timothy; CAMPBELL, Rebecca E.. Defining Subpopulations of Arcuate Nucleus GABA Neurons in Male, Female, and Prenatally Androgenized Female Mice. *Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 157-169, 7 out. 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000452105>.

MARSHALL, Christopher J; PRESCOTT, Melanie; CAMPBELL, Rebecca e. Investigating the NPY/AgRP/GABA to GnRH Neuron Circuit in Prenatally Androgenized PCOS-Like Mice. *Journal Of The Endocrine Society*, [S.L.], v. 4, n. 11, p. 1-12, 31 ago. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvaa129>.

MATSUZAKI, Toshiya; TUNGALAGSUV, Altankhuu; IWASA, Takeshi; MUNKHZAYA, Munkhsaikhan; YANAGIHARA, Rie; TOKUI, Takako; YANO, Kiyohito; MAYILA, Yiliyasi; KATO, Takeshi; KUWAHARA, Akira. Kisspeptin mRNA expression is increased in the posterior hypothalamus in the rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal*, [S.L.], v. 64, n. 1, p. 7-14, 2017. Japan Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej16-0282>.

MEDEIROS, Sebastião Freitas de; MEDEIROS, Matheus Antônio Souto de; BARBOSA, Bruna Barcelo; YAMAMOTO, Márcia Marly Winck. The Role of Visceral Adiposity Index as Predictor of Metabolic Syndrome in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolic Syndrome And Related Disorders*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 18-25, 1 fev. 2021. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/met.2020.0045>.

MITRAĹINOVIĆ-BRULIĆ, Maja; BULJAN, Mihaela; SULJEVIĆ, Damir. Association of LH/FSH ratio with menstrual cycle regularity and clinical features of patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-9, 28 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s43043-021-00085-0>.

MOHANKUMAR, Puliyur S.; MOHANKUMAR, Sheba M.J.; QUADRI, S.Kaleem; VOOGT, James L.. Chronic Hyperprolactinemia and Changes in Dopamine Neurons. *Brain Research Bulletin*, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 435-441, 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0361-9230\(96\)00369-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0361-9230(96)00369-3).

MOORE, Aleisha M.; PRESCOTT, Melanie; CAMPBELL, Rebecca E.. Estradiol Negative and Positive Feedback in a Prenatal Androgen-Induced Mouse Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology*, [S.L.], v. 154, n. 2, p. 796-806, 19 dez. 2012. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1954>.

MOORE, Aleisha M.; CAMPBELL, Rebecca E.. The neuroendocrine genesis of polycystic ovary syndrome: a role for arcuate nucleus gaba neurons. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, [S.L.], v. 160, p. 106-117, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.002>.

MOORE, Aleisha M.; CAMPBELL, Rebecca E.. Polycystic ovary syndrome: understanding the role of the brain. *Frontiers In Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 46, p. 1-14, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.05.002>.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G.. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the prisma statement. *Plos Medicine*, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 1-6, 21 jul. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

MORAN, Carlos; RENTERIA, Jose L.; MORAN, Segundo; HERRERA, Joaquin; GONZALEZ, Sandra; BERMUDEZ, Jose A.. Obesity differentially affects serum levels of androstenedione and testosterone in polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 2310-2317, dez. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.016>.

MUSALĐ, Nati; ÖZMEN, Batuhan; ŞÜKÜR, Yavuz Emre; ERGÜDER, Berrin İmge; ATABEKOĐLU, Cem Somer; SÖNMEZER, Murat; BERKER, Bülent; AYTAÇ, Ruşen. Follicular fluid norepinephrine and dopamine concentrations are higher in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 460-463, 11 jan. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2015.1130808>.

NAGAE, Mayuko; UENOYAMA, Yoshihisa; OKAMOTO, Saki; TSUCHIDA, Hitomi; IKEGAMI, Kana; GOTO, Teppei; MAJARUNE, Sutisa; NAKAMURA, Sho; SANBO, Makoto; HIRABAYASHI, Masumi. Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 118, n. 5, p. 1-11, 26 jan. 2021. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2009156118>.

NASSER, Mona; MACKAY, Murray; TUOHY, Eoin; BANNACH-BROWN, Alexandra; FOGTMAN, Anna; GIANNI, Mario. Quality assessment tools. *Open Science Framework*, [S.L.], v. -, n. -, p. 1-9, 30 ago. 2022. *Open Science Framework*. <http://dx.doi.org/10.17605/OSF.IO/6FEVU>.

NAVARRO, Víctor M.; CASTELLANO, Juan M.; MCCONKEY, Sarah M.; PINEDA, Rafael; RUIZ-PINO, Francisco; PINILLA, Leonor; CLIFTON, Donald K.; TENA-SEMPERE, Manuel; STEINER, Robert A.. Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, [S.L.], v. 300, n. 1, p. 202-210, jan. 2011. *American Physiological Society*. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00517.2010>.

NAVARRO, Víctor M.; BOSCH, Martha A.; LEÓN, Silvia; SIMAVLI, Serap; TRUE, Cadence; PINILLA, Leonor; CARROLL, Rona S.; SEMINARA, Stephanie B.; TENA-SEMPERE, Manuel; RØNNEKLEIV, Oline K.. The Integrated Hypothalamic Tachykinin-Kisspeptin System as a Central Coordinator for Reproduction. *Endocrinology*, [S.L.], v. 156, n. 2, p. 627-637, 25 nov. 2014. *The Endocrine Society*. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1651>.

NESTLER, John E.; POWERS, Linda P.; MATT, Dennis W.; STEINGOLD, Kenneth A.; PLYMATE, Stephen R.; RITTMASER, Roger S.; CLORE, John N.; BLACKARD, William G.. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome*. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 83-89, jan. 1991. *The Endocrine Society*. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-72-1-83>.

NISENBLAT, Vicki; NORMAN, Robert J. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Current Opinion In Endocrinology, Diabetes & Obesity*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 224-231, jun. 2009. *Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)*. <http://dx.doi.org/10.1097/med.0b013e32832afd4d>.

NOORANIZADEH, Mohammad Hossein; RAHMANIFAR, Farhad; AHMADLOO, Somayeh; SHAABAN, Zahra; SHIRAZI, Mohammad Reza Jafarzadeh; TAMADDON, Amin. Enhancement of Melanocortin-4 Receptor (MC4R) and Constancy of Kiss1 mRNAs Expression in the Hypothalamic Arcuate Nucleus in a Model of Polycystic Ovary Syndrome Rat. *Galen Medical Journal*, [S.L.], n. , p. 1-12, 29 maio 2018. *GMJ is the Official Publication of Noncommunicable Diseases (NCD) Research Center of Fasa*. <http://dx.doi.org/10.22086/gmj.v0i0.1070>.

OAKLEY, Amy E.; CLIFTON, Donald K.; STEINER, Robert A.. Kisspeptin Signaling in the Brain. *Endocrine Reviews*, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 713-743, 1 out. 2009. *The Endocrine Society*. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0005>.

ORIDE, Aki; KANASAKI, Haruhiko; TUMURBAATAR, Tuvshintugs; TUMURGAN, Zolzaya; OKADA, Hiroe; KYO, Satoru. Effect of anti-Müllerian hormone in hypothalamic Kiss-1- and GnRH-producing cell models. *Gynecological Endocrinology*, [S.L.], v. 37, n. 9, p. 841-847, 8 jul. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2021.1950134>.

OSUKA, Satoko; IWASE, Akira; NAKAHARA, Tatsuo; KONDO, Mika; SAITO, Ai; BAYASULA; NAKAMURA, Tomoko; TAKIKAWA, Sachiko; GOTO, Maki; KOTANI, Tomomi. Kisspeptin in the hypothalamus of two rat models of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*, [S.L.], p. 1-24, 16 dez. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2016-1333>.

OVERGAARD, Agnete; RUIZ-PINO, Francisco; CASTELLANO, Juan M.; TENA-SEMPERE, Manuel; MIKKELSEN, Jens D.. Disparate Changes in Kisspeptin and Neurokinin B Expression in the Arcuate Nucleus After Sex Steroid Manipulation Reveal Differential Regulation of the Two KNDy Peptides in Rats. *Endocrinology*, [S.L.], v. 155, n. 10, p. 3945-3955, 1 out. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1200>.

OZAKI, Saeko; HIGO, Shimpei; IWATA, Kinuyo; SAEKI, Hidehisa; OZAWA, Hitoshi. Region-specific changes in brain kisspeptin receptor expression during estrogen depletion and the estrous cycle. *Histochemistry And Cell Biology*, [S.L.], v. 152, n. 1, p. 25-34, 22 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00418-018-01767-z>.

PAVLIDI, Pavlina; KOKRAS, Nikolaos; DALLA, Christina. Antidepressants' effects on testosterone and estrogens: what do we know?. *European Journal Of Pharmacology*, [S.L.], v. 899, p. 173998, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173998>.

PERSSON, Sofia; ELENIS, Evangelia; TURKMEN, Sahruh; KRAMER, Michael S.; YONG, Eu-Leong; POROMAA, Inger Sundström. Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 116, n. 3, p. 862-871, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.018>.

PHUMSATITPONG, Chayarndorn; GUZMAN, Rose M de; ZULOAGA, Damian G; MOENTER, Suzanne M. A CRH Receptor Type 1 Agonist Increases GABA Transmission to GnRH Neurons in a Circulating-Estradiol-Dependent Manner. *Endocrinology*, [S.L.], v. 161, n. 11, p. 1-49, 15 ago. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endocr/bqaa140>.

PIELECKA-FORTUNA, Justyna; MOENTER, Suzanne M.. Kisspeptin Increases γ -Aminobutyric Acidergic and Glutamatergic Transmission Directly to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons in an Estradiol-Dependent Manner. *Endocrinology*, [S.L.], v. 151, n. 1, p. 291-300, 1 jan. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-0692>.

PIET, Richard; KALIL, Bruna; MCLENNAN, Tim; PORTEOUS, Robert; CZIESELSKY, Katja; HERBISON, Allan E.. Dominant Neuropeptide Cotransmission in Kisspeptin-GABA Regulation of GnRH Neuron Firing Driving Ovulation. *The Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 38, n. 28, p. 6310-6322, 13 jun. 2018. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.0658-18.2018>.

PORTEOUS, Robert; PETERSEN, Sandra L.; YEO, Shel Hwa; BHATTARAI, Janardhan P.; CIOFI, Philippe; TASSIGNY, Xavier D'Anglemont de; COLLEDGE, William H.; CARATY, Alain; HERBISON, Allan E.. Kisspeptin neurons co-express met-enkephalin and galanin in the rostral periventricular region of the female mouse hypothalamus. *The Journal Of Comparative Neurology*, [S.L.], v. 519, n. 17, p. 3456-3469, 27 set. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22716>.

POST, Robert M.; LAKE, Charles R.; JIMERSON, David C.; BUNNEY, William E.; WOOD, James H.; ZIEGLER, Michael G.; GOODWIN, Frederick K.. Cerebrospinal fluid norepinephrine in affective illness. *American Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 135, n. 8, p. 907-912, ago. 1978. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.135.8.907>.

RADOVICK, Sally; LEVINE, Jon E.; WOLFE, Andrew. Estrogenic Regulation of the GnRH Neuron. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 3, p. 1-11, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2012.00052>.

RAHDAR, Parastoo; KHAZALI, Homayoun. Rfamide-related peptide-3 suppresses the substance P-induced promotion of the reproductive performance in female rats modulating hypothalamic Kisspeptin expression. *Experimental Brain Research*, [S.L.], v. 238, n. 11, p. 2457-2467, 11 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-020-05860-5>.

RANCE, Naomi E.. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin b neurons in the regulation of estrogen negative feedback. *Peptides*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 111-122, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.05.016>.

REAVLEY, Saffron; FISHER, Alison D.; OWEN, David; CREED, Francis H.; DAVIS, Julian R. E.. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 343-348, set. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2701073.x>.

RIBEIRO, A. B.; LEITE, C. M.; KALIL, B.; FRANCI, C. R.; ANSELMO-FRANCI, J. A.; SZAWKA, R. E.. Kisspeptin Regulates Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons and Prolactin Secretion in an Oestradiol-Dependent Manner in Male and Female Rats. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 88-99, 26 jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12242>.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

RUIZ-PINO, F.; GARCIA-GALIANO, D.; MANFREDI-LOZANO, M.; LEON, S.; SÁNCHEZ-GARRIDO, M. A.; ROA, J.; PINILLA, L.; NAVARRO, V. M.; TENA-SEMPERE, M.. Effects and Interactions of Tachykinins and Dynorphin on FSH and LH Secretion in Developing and Adult Rats. *Endocrinology*, [S.L.], v. 156, n. 2, p. 576-588, 9 dez. 2014. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1026>.

SADEEQA, Saleha; MUSTAFA, Tehreem; LATIF, Sumaira. Polycystic ovarian syndrome–related depression in adolescent girls: a review. *Journal Of Pharmacy And Bioallied Sciences*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 55-59, 2018. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1_18.

SAFARI, Aghdas; MOSADEGHKHAH, Ali; KHAMENEIE, Maryam K.. Clinical and laboratory features in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Minerva Obstetrics And Gynecology*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-1, ago. 2022. Edizioni Minerva Medica. <http://dx.doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05124-7>.

SCHAFER, Danielle; KANE, Grace; COLLEDGE, William H.; PIET, Richard; HERBISON, Allan E.. Sex- and sub region-dependent modulation of arcuate kisspeptin neurones by vasopressin and vasoactive intestinal peptide. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 1-18, dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12660>.

SHAABAN, Zahra; SHIRAZI, Mohammad Reza Jafarzadeh; NOORANIZADEH, Mohammad Hossein; TAMADON, Amin; RAHMANIFAR, Farhad; AHMADLOO, Somayeh; RAMEZANI, Amin; ZAMIRI, Mohammad Javad; JAHROMI, Iman Razeghian; SARVESTANI, Fatemeh Sabet. Decreased Expression of Arginine-Phenylalanine-Amide-Related Peptide-3 Gene in Dorsomedial Hypothalamic Nucleus of Constant Light Exposure Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal Of Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-8, abr. 2018. Royan Institute, Iranian Academic Center for Education Culture and Research (ACECR). <http://dx.doi.org/10.22074/ijfs.2018.5206>.

SHENG, Zijing; KAWANO, June; YANAI, Akie; FUJINAGA, Ryutaro; TANAKA, Mayumi; WATANABE, Yoshifumi; SHINODA, Koh. Expression of estrogen receptors (α , β) and androgen receptor in serotonin neurons of the rat and mouse dorsal raphe nuclei; sex and species differences. *Neuroscience Research*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 185-196, jun. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2004.02.011>.

SI, Wenyu; LI, Hailing; KANG, Tiezhu; YE, Jing; YAO, Zhiqiu; LIU, Ya; YU, Tong; ZHANG, Yunhai; LING, Yinghui; CAO, Hongguo. Effect of GABA-T on Reproductive Function in Female Rats. *Animals*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 567, 27 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10040567>.

SIDDIQUI, Sana; MATEEN, Somaiya; AHMAD, Rizwan; MOIN, Shagufta. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*, [S.L.], p. 1-1, 3 out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>.

SILVA, Mauro S.B.; DESROZIERS, Elodie; HESSLER, Sabine; PRESCOTT, Melanie; COYLE, Chris; HERBISON, Allan E.; CAMPBELL, Rebecca E.. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: implications for polycystic ovary syndrome. *Ebiomedicine*, [S.L.], v. 44, p. 582-596, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.065>.

SIRMANS, Susan; PATE, Kirsten. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, [S.L.], p. 1-13, dez. 2013. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/clep.s37559>.

SILVA, Mauro S.B.; CAMPBELL, Rebecca E.. Polycystic Ovary Syndrome and the Neuroendocrine Consequences of Androgen Excess. *Comprehensive Physiology*, [S.L.], p. 3347-3369, 29 mar. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c210025>.

SKORUPSKAITE, Karolina; GEORGE, Jyothis T; A ANDERSON, Richard. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update*, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 485-500, 9 mar. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu009>.

SOTOMAYOR-ZÁRATE, Ramón; TISZAVARI, Michelle; CRUZ, Gonzalo; LARA, Hernán E.. Neonatal exposure to single doses of estradiol or testosterone programs ovarian follicular development—modified hypothalamic neurotransmitters and causes polycystic ovary during adulthood in the rat. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 96, n. 6, p. 1490-1496, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.011>.

SPERGEL, Daniel J.. Modulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Activity and Secretion in Mice by Non-peptide Neurotransmitters, Gasotransmitters, and Gliotransmitters. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 10, p. 1-11, 22 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00329>.

STACHOWICZ, Katarzyna; SOWA-KUĆMA, Magdalena. The treatment of depression — searching for new ideas. *Frontiers In Pharmacology*, [S.L.], v. 13, p. 1-10, 7 out. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.988648>.

STANDEVEN, Lindsay R.; OLSON, Elizabeth; LEISTIKOW, Nicole; PAYNE, Jennifer L.; OSBORNE, Lauren M.; HANTSOO, Liisa. Polycystic Ovary Syndrome, Affective Symptoms, and Neuroactive Steroids: a focus on allopregnanolone. *Current Psychiatry Reports*, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 1-10, 21 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-021-01244-w>.

STENER-VICTORIN, Elisabet; PADMANABHAN, Vasantha; A WALTERS, Kirsty; CAMPBELL, Rebecca e; BENRICK, Anna; GIACOBINI, Paolo; A DUMESIC, Daniel; ABBOTT, David H. Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 1-39, 20 abr. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnaa010>.

STENER-VICTORIN, Elisabet; DENG, Qiaolin. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 521-533, 7 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>.

STEPHENS, Shannon B. Z.; ROUSE, Melvin L.; TOLSON, Kristen P.; LIAW, Reanna B.; PARRA, Ruby A.; CHAHAL, Navi; KAUFFMAN, Alexander S.. Effects of Selective Deletion of Tyrosine Hydroxylase from Kisspeptin Cells on Puberty and Reproduction in Male and Female Mice. *Eneuro*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 1-12, maio 2017. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/eneuro.0150-17.2017>.

STEPHENS, Shannon B Z; GIORGIO, Noelia P di; LIAW, Reanna B; A PARRA, Ruby; A YANG, Jennifer; CHAHAL, Navdeep; A LUX-LANTOS, Victoria; KAUFFMAN, Alexander s. Estradiol-Dependent and -Independent Stimulation of Kiss1 Expression in the Amygdala, BNST, and Lateral Septum of Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 159, n. 9, p. 3389-3402, 9 ago. 2018. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2018-00583>.

STEWART, Courtney E.; SOHRABJI, Farida. Gonadal hormones and stroke risk: pcos as a case study. *Frontiers In Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 58, p. 100853, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100853>.

STRAIN, G; ZUMOFF, B; ROSNER, W; PI-SUNYER, X. The relationship between serum levels of insulin and sex hormone-binding globulin in men: the effect of weight loss.. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 79, n. 4, p. 1173-1176, out. 1994. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962291>.

SULLIVAN, Shannon D.; MOENTER, Suzanne M.. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 101, n. 18, p. 7129-7134, 19 abr. 2004. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0308058101>.

SULLIVAN, Shannon D.; MOENTER, Suzanne M.. GABAergic Integration of Progesterone and Androgen Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons1. *Biology Of Reproduction*, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 33-41, 1 jan. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.104.033126>.

SZAWKA, Raphael E.; RIBEIRO, Aline B.; LEITE, Cristiane M.; HELENA, Cleyde V. V.; FRANCI, Celso R.; ANDERSON, Greg M.; HOFFMAN, Gloria E.; ANSELMO-FRANCI, Janete A.. Kisspeptin Regulates Prolactin Release through Hypothalamic Dopaminergic Neurons. *Endocrinology*, [S.L.], v. 151, n. 7, p. 3247-3257, 21 abr. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-1414>.

TAN, S.; HAHN, S.; BENSON, S.; JANSSEN, O.e.; DIETZ, T.; KIMMIG, R.; HESSE-HUSSAIN, J.; MANN, K.; SCHEDLOWSKI, M.; ARCK, P.C.. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 2064-2071, 20 jun. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den227>.

TANG, Rong; DING, Xiaohong; ZHU, Jianghu. Kisspeptin and Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 10, p. 1-7, 10 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00298>.

THATHAPUDI, Sujatha; KODATI, Vijayalakshmi; ERUKKAMBATTU, Jayashankar; ADDEPALLY, Uma; QURRATULAIN, Hasan. Association of Luteinizing Hormone Chorionic Gonadotropin Receptor Gene Polymorphism (rs2293275) with Polycystic Ovarian Syndrome. *Genetic Testing And Molecular Biomarkers*, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 128-132, mar. 2015. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2014.0249>.

TORNER, Luz. Actions of Prolactin in the Brain: from physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 7, p. 1-6, 30 mar. 2016. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>.

TRAN, Linh; TAM, Dao Ngoc Hien; ELSHAFAY, Abdelrahman; DANG, Thao; HIRAYAMA, Kenji; HUY, Nguyen Tien. Quality assessment tools used in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review. *Bmc Medical Research Methodology*, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-13, 8 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-021-01295-w>.

TRASLAVIÑA, Guillermo A. Ariza; FRANCI, Celso Rodrigues. Divergent Roles of the CRH Receptors in the Control of Gonadotropin Secretion Induced by Acute Restraint Stress at Proestrus. *Endocrinology*, [S.L.], v. 153, n. 10, p. 4838-4848, 1 out. 2012. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1333>.

TULLY, Keith; BOLSHAKOV, Vadim y. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Molecular Brain*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 15-24, 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-6606-3-15>.

TUMURBAATAR, Tuvshintugs; KANASAKI, Haruhiko; ORIDE, Aki; OKADA, Hiroe; HARA, Tomomi; TUMURGAN, Zolzaya; KYO, Satoru. Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the regulation of hypothalamic kisspeptin expression. *General And Comparative Endocrinology*, [S.L.], v. 270, p. 60-66, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.10.006>.

TUMURGAN, Zolzaya; KANASAKI, Haruhiko; TUMURBAATAR, Tuvshintugs; ORIDE, Aki; OKADA, Hiroe; HARA, Tomomi; KYO, Satoru. Role of activin, follistatin, and inhibin in the regulation of Kiss-1 gene expression in hypothalamic cell models†. *Biology Of Reproduction*, [S.L.], v. 101, n. 2, p. 405-415, 5 jun. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioz094>.

UENOYAMA, Y.; NAKAMURA, S.; HAYAKAWA, Y.; IKEGAMI, K.; WATANABE, Y.; DEURA, C.; MINABE, S.; TOMIKAWA, J.; GOTO, T.; IEDA, N.. Lack of Pulse and Surge Modes and Glutamatergic Stimulation of Luteinising Hormone Release in Kiss1 Knockout Rats. *Journal Of Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 27, n. 3, p. 187-197, 23 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12257>.

UENOYAMA, Yoshihisa; NAGAE, Mayuko; TSUCHIDA, Hitomi; INOUE, Naoko; TSUKAMURA, Hiroko. Role of KNDy Neurons Expressing Kisspeptin, Neurokinin B, and Dynorphin A as a GnRH Pulse Generator Controlling Mammalian Reproduction. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 12, p. 1-12, 9 set. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.724632>

WALLACE, Ian R.; MCKINLEY, Michelle C.; BELL, Patrick M.; HUNTER, Steven J.. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, [S.L.], v. 78, n. 3, p. 321-329, 25 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12086>.

WALTERS, Kirsty A.; ALLAN, Charles M.; HANDELSMAN, David J.. Rodent Models for Human Polycystic Ovary Syndrome1. *Biology Of Reproduction*, [S.L.], v. 86, n. 5, p. 1-12, 1 maio 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.111.097808>.

WALTERS, Kirsty A.; EDWARDS, Melissa C.; TESIC, Dijana; CALDWELL, Aimee S.L.; JIMENEZ, Mark; SMITH, Jeremy T.; HANDELSMAN, David J.. The Role of Central Androgen Receptor Actions in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis. *Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 106, n. 4, p. 389-400, 2018a. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000487762>.

WALTERS, K.A.; BERTOLDO, M.J.; HANDELSMAN, D.J.. Evidence from animal models on the pathogenesis of PCOS. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 271-281, jun. 2018b. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.008>.

WANG, Luhong; BURGER, Laura L.; GREENWALD-YARNELL, Megan L.; MYERS, Martin G.; MOENTER, Suzanne M.. Glutamatergic Transmission to Hypothalamic Kisspeptin Neurons Is Differentially Regulated by Estradiol through Estrogen Receptor α in Adult Female Mice. *The Journal Of Neuroscience*, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 1061-1072, 7 nov. 2017. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2428-17.2017>.

WANG, Zhiqiang; FENG, Mingxiao; AWE, Olubusayo; MA, Yaping; SHEN, Mingjie; XUE, Ping; AHIMA, Rexford; WOLFE, Andrew; SEGARS, James; WU, Sheng. Gonadotrope androgen receptor mediates pituitary responsiveness to hormones and androgen-induced subfertility. *Jci Insight*, [S.L.], v. 4, n. 17, p. 1-16, 5 set. 2019. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.127817>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. World mental health report: Transforming mental health for all. p.1-296, 16 jun. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>. Acesso em: 22 de outubro de 2022.

YAN, Qingzi; QIU, Dan; LIU, Xiang; XING, Qichang; LIU, Renzhu; HU, Yixiang. The incidence of gestational diabetes mellitus among women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies. *Bmc Pregnancy And Childbirth*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-12, 29 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-022-04690-3>.

YU, Q.; HAO, S.; WANG, H.; SONG, X.; SHEN, Q.; KANG, J.. Depression-Like Behavior in a Dehydroepiandrosterone-Induced Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biology Of Reproduction*, [S.L.], v. 95, n. 4, p. 79-89, 24 ago. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.116.142117>.

ZANGENEH, Farideh Zafari; ABDOLLAHI, Alireza; AMINEE, Fatemeh; NAGHIZADEH, Mohammad Mahdi. Locus coeruleus lesions and PCOS: role of the central and peripheral sympathetic nervous system in the ovarian function of rat. *Iranian Journal Of Reproductive Medicine*, Tehran, Iran, v. 10, n. 2, p. 113-120, 18 maio 2011.

ZHOU, Li; LIU, Ming-Zhe; LI, Qing; DENG, Juan; MU, Di; SUN, Yan-Gang. Organization of Functional Long-Range Circuits Controlling the Activity of Serotonergic Neurons in the Dorsal Raphe Nucleus. *Cell Reports*, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 3018-3032, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.077>.

ZHUANG, Jing; WANG, Xianding; XU, Liangzhi; WU, Taixiang; KANG, Deying. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Of Systematic Reviews, [S.L.], p. 1-25, 7 jul. 2010. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008575>.

ZUURE, W. A.; ROBERTS, A. L.; QUENNELL, J. H.; ANDERSON, G. M.. Leptin Signaling in GABA Neurons, But Not Glutamate Neurons, Is Required for Reproductive Function. Journal Of Neuroscience, [S.L.], v. 33, n. 45, p. 17874-17883, 6 nov. 2013. Society for Neuroscience. <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2278-13.2013>.

ZUURE, W. A.; QUENNELL, J. H.; ANDERSON, G. M.. Leptin Responsive and GABAergic Projections to the Rostral Preoptic Area in Mice. Journal Of Neuroendocrinology, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 1-9, mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jne.12357>.

10. ANEXOS

Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores.

RELAÇÃO DE DESCRITORES					
Palavras-Chave	Descritores <i>Mesh</i>	Número de Descritores	Descritores Excluídos	Descritores Utilizados	Número de Descritores utilizados
Kisspeptina	Kisspeptins Metastin Metastins Kisspeptin Kisspeptin-1 Kisspeptin 1 Metastasis Suppressor KiSS-1 KiSS-1, Metastasis Suppressor Metastasis Suppressor KiSS 1 KiSS-1 Metastasis Suppressor KiSS 1 Metastasis Suppressor Metastasis Suppressor, KiSS-1	12	-	Kisspeptins Metastin Metastins Kisspeptin Kisspeptin-1 Kisspeptin 1 Metastasis Suppressor KiSS-1 KiSS-1, Metastasis Suppressor Metastasis Suppressor KiSS 1 KiSS-1 Metastasis Suppressor KiSS 1 Metastasis Suppressor Metastasis Suppressor, KiSS-1	12
Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)	Ovary Syndrome, Polycystic Syndrome, Polycystic Ovary Stein-Leventhal Syndrome Stein Leventhal Syndrome Syndrome, Stein-Leventhal Sclerocystic Ovarian Degeneration Ovarian Degeneration, Sclerocystic Sclerocystic Ovary Syndrome Polycystic Ovarian Syndrome Ovarian Syndrome, Polycystic Polycystic Ovary Syndrome 1 Sclerocystic Ovaries Ovary, Sclerocystic Sclerocystic Ovary polycystic ovary syndrome PCOS	16	-	Ovary Syndrome, Polycystic Syndrome, Polycystic Ovary Stein-Leventhal Syndrome Stein Leventhal Syndrome Syndrome, Stein-Leventhal Sclerocystic Ovarian Degeneration Ovarian Degeneration, Sclerocystic Sclerocystic Ovary Syndrome Polycystic Ovarian Syndrome Ovarian Syndrome, Polycystic Polycystic Ovary Syndrome 1 Sclerocystic Ovaries Ovary, Sclerocystic Sclerocystic Ovary polycystic ovary syndrome PCOS	16

Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores - continuação.

RELAÇÃO DE DESCRITORES					
Palavras-Chave	Descritores <i>Mesh</i>	Número de Descritores	Descritores Excluídos	Descritores Utilizados	Número de Descritores utilizados
Noradrenalina	Levonorepinephrine	24	Norepinephrine l-Tartrate (1:1)	Levonorepinephrine	12
	Noradrenaline		Norepinephrine d-Tartrate (1:1)	Noradrenaline	
	Levarterenol		Norepinephrin d-Tartrate (1:1)	Levarterenol	
	Levophed		Norepinephrine Hydrochloride, (+)-Isomer	Levophed	
	Levophed Bitartrate		Norepinephrine Hydrochloride, (+,-)-Isomer	Levophed Bitartrate	
	Noradrénaline tartrate renaudin		Norepinephrine l-Tartrate (1:1), (+,-)-Isomer	Noradrénaline tartrate renaudin	
	Norepinephrine Bitartrate		Norepinephrine l-Tartrate (1:1), Monohydrate	Norepinephrine Bitartrate	
	Noradrenaline Bitartrate		Norepinephrine l-Tartrate (1:1), Monohydrate, (+)-Isomer	Noradrenaline Bitartrate	
	Norepinephrine Hydrochloride		Norepinephrine l-Tartrate (1:2)	Norepinephrine Hydrochloride	
	Arterenol		Norepinephrine l-Tartrate, (+)-Isomer	Arterenol	
	Levonor		Norepinephrine, (+)-Isomer	Levonor	
	Norepinephrine		Norepinephrine, (+,-)-Isomer	Norepinephrine	
	Norepinephrine l-Tartrate (1:1)				
	Norepinephrine d-Tartrate (1:1)				
	Norepinephrin d-Tartrate (1:1)				
	Norepinephrine Hydrochloride, (+)-Isomer				
	Norepinephrine Hydrochloride, (+,-)-Isomer				
	Norepinephrine l-Tartrate (1:1), (+,-)-Isomer				
	Norepinephrine l-Tartrate (1:1), Monohydrate				
	Norepinephrine l-Tartrate (1:1), Monohydrate, (+)-Isomer				
Norepinephrine l-Tartrate (1:2)					
Norepinephrine l-Tartrate, (+)-Isomer					
Norepinephrine, (+)-Isomer					
Norepinephrine, (+,-)-Isomer					
Serotonina	5-Hydroxytryptamine	8	-	5-Hydroxytryptamine	8
	5 Hydroxytryptamine		5 Hydroxytryptamine		
	Hippophaine		Hippophaine		
	3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol		3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol		
	Enteramine		Enteramine		
	5-HT		5-HT		
	Hydroxytryptamine		Hydroxytryptamine		
serotonin	serotonin				

Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores - continuação.

RELAÇÃO DE DESCRITORES					
Palavras-Chave	Descritores <i>Mesh</i>	Número de Descritores	Descritores Excluídos	Descritores Utilizados	Número de Descritores utilizados
Neurotransmissores	Neurotransmitter Agents Neurotransmitter Agent Neuroregulators Neuroregulator Neurohumors Neurohumor Neuromodulators Neuromodulator Neurotransmitters Neurotransmitter Nerve Transmitter Substances Substances, Nerve Transmitter Transmitter Substances, Nerve Nerve Transmitter Substance Substance, Nerve Transmitter Transmitter Substance, Nerve Neurohormones Neurohormone	18	-	Neurotransmitter Agents Neurotransmitter Agent Neuroregulators Neuroregulator Neurohumors Neurohumor Neuromodulators Neuromodulator Neurotransmitters Neurotransmitter Nerve Transmitter Substances Substances, Nerve Transmitter Transmitter Substances, Nerve Nerve Transmitter Substance Substance, Nerve Transmitter Transmitter Substance, Nerve Neurohormones Neurohormone	18
Antidepressivo	Antidepressive Agents Agents, Antidepressive Antidepressive Agent Agent, Antidepressive Antidepressants Antidepressant Antidepressant Drugs Drugs, Antidepressant Antidepressant Drug Drug, Antidepressant Thymoleptics Thymoleptic Thymoanaleptics Thymoanaleptic	14	-	Antidepressive Agents Agents, Antidepressive Antidepressive Agent Agent, Antidepressive Antidepressants Antidepressant Antidepressant Drugs Drugs, Antidepressant Antidepressant Drug Drug, Antidepressant Thymoleptics Thymoleptic Thymoanaleptics Thymoanaleptic	14

Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores - continuação.

RELAÇÃO DE DESCRITORES					
Palavras-Chave	Descritores <i>Mesh</i>	Número de Descritores	Descritores Excluídos	Descritores Utilizados	Número de Descritores utilizados
Eixo HPG	hypothalamic-pituitary-gonadal axis hypothalamus-pituitary-gonad axis	2	-	hypothalamic-pituitary-gonadal axis hypothalamus-pituitary-gonad axis	2
Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH)	Gonadotropin-Releasing Hormone Gonadotropin Releasing Hormone Gn-RH Gonadoliberin LHFSH Releasing Hormone Releasing Hormone, LHFSH LH-RH LFRH LH-Releasing Hormone LH Releasing Hormone LH-FSH Releasing Hormone LH FSH Releasing Hormone LHFSHRH LHRH Gonadorelin Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Luteinizing Hormone Releasing Hormone FSH-Releasing Hormone FSH Releasing Hormone GnRH Factrel Cystorelin Gonadorelin Hydrochloride Kryptocur Dirigestran Gonadorelin Acetate Luliberin	27	Factrel Cystorelin Gonadorelin Hydrochloride Kryptocur Dirigestran Gonadorelin Acetate Luliberin	Gonadotropin-Releasing Hormone Gonadotropin Releasing Hormone Gn-RH Gonadoliberin LHFSH Releasing Hormone Releasing Hormone, LHFSH LH-RH LFRH LH-Releasing Hormone LH Releasing Hormone LH-FSH Releasing Hormone LH FSH Releasing Hormone LHFSHRH LHRH Gonadorelin Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Luteinizing Hormone Releasing Hormone FSH-Releasing Hormone FSH Releasing Hormone GnRH	20

Anexo 1: Relação de Palavras-chaves e descritores - continuação.

RELAÇÃO DE DESCRITORES					
Palavras-Chave	Descritores <i>Mesh</i>	Número de Descritores	Descritores Excluídos	Descritores Utilizados	Número de Descritores utilizados
Hormônio Luteinizante (LH)	Luteinizing Hormone Hormone, Luteinizing Lutropin LH (Luteinizing Hormone) ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) Interstitial Cell-Stimulating Hormone Hormone, Interstitial Cell-Stimulating Interstitial Cell Stimulating Hormone Luteozyman Luteoziman	10	ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) Interstitial Cell-Stimulating Hormone Hormone, Interstitial Cell-Stimulating Interstitial Cell Stimulating Hormone Luteozyman Luteoziman	Luteinizing Hormone Hormone, Luteinizing Lutropin LH (Luteinizing Hormone)	4
Hormônio Folículo Estimulante (FSH)	Follicle Stimulating Hormone FSH (Follicle Stimulating Hormone) Follicle-Stimulating Hormone Follitropin	4	-	Follicle Stimulating Hormone FSH (Follicle Stimulating Hormone) Follicle-Stimulating Hormone Follitropin	4
Depressão	Depressions Depressive Symptoms Depressive Symptom Symptom, Depressive Symptoms, Depressive Emotional Depression Depression, Emotional Depressions, Emotional Emotional Depressions Depression	10	-	Depressions Depressive Symptoms Depressive Symptom Symptom, Depressive Symptoms, Depressive Emotional Depression Depression, Emotional Depressions, Emotional Emotional Depressions Depression	10

Anexo 2: Sintaxe Pubmed

Combinções	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
1	Kiss + SOP	2010 - 13/08/2021	(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
2	Kiss + Serotonina	2010 - 13/08/2021	(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)
3	Kiss + Serotonina + SOP	2010 - 13/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
4	Kiss + Noradrenalina	2010 - 14/08/2021	(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)
5	Kiss + Noradrenalina + SOP	2010 - 14/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
6	Kiss + Antidepressivo	2010 - 13/08/2021	(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymoleptics OR Thymoleptic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic)
7	Kiss + Antidepressivo + SOP	2010 - 13/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymoleptics OR Thymoleptic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
8	Kiss + GnRH + FSH + LH	2010 - 14/08/2021	(((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))
9	Kiss + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 14/08/2021	((((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
10	Kiss + Eixo HPG	2010 - 14/08/2021	(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)

Anexo 2: Sintaxe Pubmed - continuação

Combinações	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
11	Kiss + Eixo HPG + SOP	2010 - 14/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
12	Kiss + Neurotransmissores	2010 - 14/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Nerve Transmitter Substance OR Substance, Nerve Transmitter OR Transmitter Substance, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone)
13	Kiss + Neurotransmissores + SOP	2010 - 14/08/2021	((Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1) AND (Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
14	SOP + Serotonina	2010 - 14/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)
15	SOP + Noradrenalina	2010 - 14/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)
16	SOP + Antidepressivo	2010 - 14/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymolectics OR Thymolectic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic)
17	SOP + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	((Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberein OR LHFHSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFHSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFHSHR OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))
18	SOP + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)
19	SOP + Neurotransmissores	2010 - 16/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Nerve Transmitter Substance OR Substance, Nerve Transmitter OR Transmitter Substance, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone)

Anexo 2: Sintaxe Pubmed - continuação

Combinações	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
20	Serotonina + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	(((5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))
21	Serotonina + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 16/08/2021	(((5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
22	Serotonina + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)
23	Serotonina + Eixo HPG + SOP	2010 - 16/08/2021	(((5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
24	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	(((Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))
25	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 16/08/2021	(((Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine) AND (Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND (Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND (Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)

Anexo 2: Sintaxe Pubmed - continuação

Combinções	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/
26	Noradrenalina + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)
27	Noradrenalina + Eixo HPG + SOP	2010 - 16/08/2021	((Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine) AND (hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)) AND (Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
28	SOP + Kiss + Serotonina + Noradrenalina	2010 - 16/08/2021	(((Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND (5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND (Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)
29	SOP + Depressão	2010 - 22/08/2021	(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS) AND (Depressions OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional OR Depressions, Emotional OR Emotional Depressions OR Depression)

Anexo 3: Sintaxe Web Of Science

Combinações	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Web Of Science
1	Kiss + SOP	2010 - 13/08/2021	(ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)
2	Kiss + Serotonina	2010 - 13/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)
3	Kiss + Serotonina + SOP	2010 - 13/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
4	Kiss + Noradrenalina	2010 - 14/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)
5	Kiss + Noradrenalina + SOP	2010 - 14/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
6	Kiss + Antidepressivo	2010 - 13/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymoleptics OR Thymoleptic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic)
7	Kiss + Antidepressivo + SOP	2010 - 13/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymoleptics OR Thymoleptic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
8	Kiss + GnRH + FSH + LH	2010 - 14/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR GnRH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))
9	Kiss + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 14/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone)) AND ALL=(Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
10	Kiss + Eixo HPG	2010 - 14/08/2021	(ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)

Anexo 3: Sintaxe Web Of Science - continuação

Combinções	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Web Of Science
11	Kiss + Eixo HPG + SOP	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)</p>
12	Kiss + Neurotransmissores	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Nerve Transmitter Substance OR Substance, Nerve Transmitter OR Transmitter Substance, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone)) AND ALL=(Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Nerve Transmitter Substance OR Substance, Nerve Transmitter OR Transmitter Substance, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone)) AND ALL=(Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)</p>
13	Kiss + Neurotransmissores + SOP	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1)) AND ALL=(Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter)) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration))</p>
14	SOP + Serotonina	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin))</p>
15	SOP + Noradrenalina	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine))</p>
16	SOP + Antidepressivo	2010 - 14/08/2021	<p>(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Antidepressive Agents OR Agents, Antidepressive OR Antidepressive Agent OR Agent, Antidepressive OR Antidepressants OR Antidepressant OR Antidepressant Drugs OR Drugs, Antidepressant OR Antidepressant Drug OR Drug, Antidepressant OR Thymoleptics OR Thymoleptic OR Thymoanaleptics OR Thymoanaleptic))</p>
17	SOP + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Follitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))</p>
18	SOP + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis))</p>
19	SOP + Neurotransmissores	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Neurotransmitter Agents OR Neurotransmitter Agent OR Neuroregulators OR Neuroregulator OR Neurohumors OR Neurohumor OR Neuromodulators OR Neuromodulator OR Neurotransmitters OR Neurotransmitter OR Nerve Transmitter Substances OR Substances, Nerve Transmitter OR Transmitter Substances, Nerve OR Nerve Transmitter Substance OR Substance, Nerve Transmitter OR Transmitter Substance, Nerve OR Neurohormones OR Neurohormone))</p>

Anexo 3: Sintaxe Web Of Science - continuação

Combinações	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Web Of Science
20	Serotonina + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND ALL=(Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))</p>
21	Serotonina + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND ALL=(LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND ALL=(Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)</p>
22	Serotonina + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)</p>
23	Serotonina + Eixo HPG + SOP	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis)) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)</p>
24	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND ALL=(Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone OR LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))</p>
25	Noradrenalina + GnRH + FSH + LH + SOP	2010 - 16/08/2021	<p>(((ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND ALL=(LH-FSH Releasing Hormone OR LH FSH Releasing Hormone OR LHFSHRH OR LHRH OR Gonadorelin OR Luteinizing Hormone-Releasing Hormone OR Luteinizing Hormone Releasing Hormone OR FSH-Releasing Hormone OR FSH Releasing Hormone OR GnRH)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND ALL=(Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)</p>
			<p>(((ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND ALL=(Gonadotropin-Releasing Hormone OR Gonadotropin Releasing Hormone OR Gn-RH OR Gonadoliberin OR LHFSH Releasing Hormone OR Releasing Hormone, LHFSH OR LH-RH OR LFRH OR LH-Releasing Hormone OR LH Releasing Hormone)) AND ALL=(Follicle Stimulating Hormone OR FSH (Follicle Stimulating Hormone) OR Follicle-Stimulating Hormone OR Folitropin)) AND ALL=(Luteinizing Hormone OR Hormone, Luteinizing OR Lutropin OR LH (Luteinizing Hormone))) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration)</p>

Anexo 3: Sintaxe Web Of Science - continuação

Combinções	Palavras-Chave	Período de publicação	Publicações Web Of Science
26	Noradrenalina + Eixo HPG	2010 - 16/08/2021	(ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)
27	Noradrenalina + Eixo HPG + SOP	2010 - 16/08/2021	((ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)) AND ALL=(hypothalamic-pituitary-gonadal axis OR hypothalamus-pituitary-gonad axis)) AND ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)
28	SOP + Kiss + Serotonina + Noradrenalina	2010 - 16/08/2021	(((ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Kisspeptins OR Metastin OR Metastins OR Kisspeptin OR Kisspeptin-1 OR Kisspeptin 1 OR Metastasis Suppressor KiSS-1 OR KiSS-1, Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor KiSS 1 OR KiSS-1 Metastasis Suppressor OR KiSS 1 Metastasis Suppressor OR Metastasis Suppressor, KiSS-1)) AND ALL=(5-Hydroxytryptamine OR 5 Hydroxytryptamine OR Hippophaine OR 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol OR Enteramine OR 5-HT OR Hydroxytryptamine OR serotonin)) AND ALL=(Levonorepinephrine OR Noradrenaline OR Levarterenol OR Levophed OR Levophed Bitartrate OR Noradrénaline tartrate renaudin OR Norepinephrine Bitartrate OR Noradrenaline Bitartrate OR Norepinephrine Hydrochloride OR Arterenol OR Levonor OR Norepinephrine)
29	SOP + Depressão	2010 - 22/08/2021	(ALL=(Ovary Syndrome, Polycystic OR Syndrome, Polycystic Ovary OR Stein-Leventhal Syndrome OR Stein Leventhal Syndrome OR Syndrome, Stein-Leventhal OR Sclerocystic Ovarian Degeneration OR Ovarian Degeneration, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary Syndrome OR Polycystic Ovarian Syndrome OR Ovarian Syndrome, Polycystic OR Polycystic Ovary Syndrome 1 OR Sclerocystic Ovaries OR Ovary, Sclerocystic OR Sclerocystic Ovary OR polycystic ovary syndrome OR PCOS)) AND ALL=(Depressions OR Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional OR Depressions, Emotional OR Emotional Depressions OR Depression)

Obs: combinações 9, 13, 17, 21, 25 - buscas realizadas em duas etapas na base de dados Web of Science devido ao número limite de termos (máx 100)

Anexo 4: Critérios de elegibilidade

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE			
Critérios de Inclusão		Critérios de Exclusão	
Ano de publicação	2010 a 2021	Ano de publicação	anteriores a 2010 e posteriores a data da pesquisa
Idioma	sem restrição	Idioma	-
População	roedores fêmeas (ratos e camundongos)	População	todas as demais espécies (que não roedores)
Análises em	adultos	Análises em	gestantes, pré-natal, pós-parto, puberdade menopausa
Abordagem	mecanismos centrais, desordens emocionais, atividades celulares <i>in vitro</i>	Abordagem	exercícios físicos, qualidade de vida (dietas), metabolismo periférico, cirurgias (ex: bariátrica), tratamento de reprodução humana assistida <i>in vitro</i> , terapias alternativas (eletroacupuntura, acupuntura, plantas medicinais)
Neuromoduladores centrais	kisspeptina, noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA, glutamato, acetilcolina, entre outros.	Tipos de publicações	relatos de caso, revisões sistemáticas, meta-análises
Fármacos	antidepressivos, agonistas e antagonistas dos neuromoduladores tema desta revisão	Fármacos	todos os que não fazem parte dos critérios de inclusão

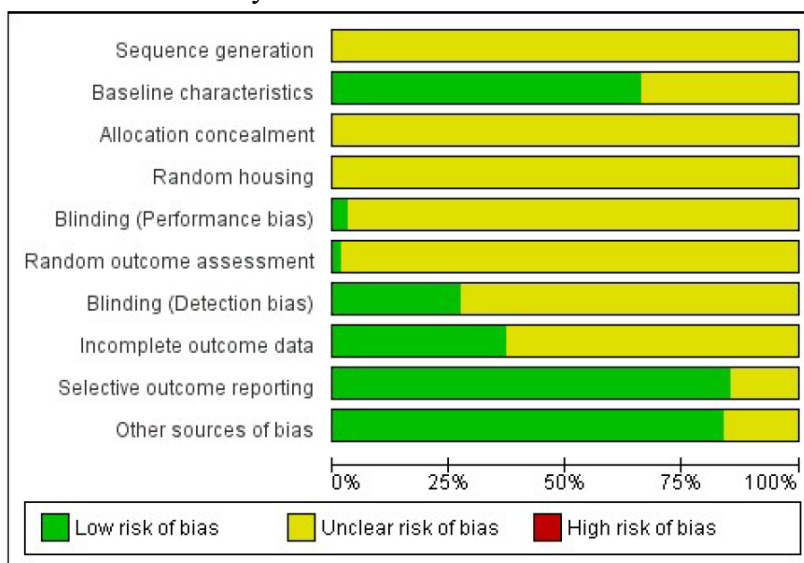
Anexo 5: Rob-Syrle

RISCOS DE VIÉS - SYRCLE		
Item	Tópico	Pergunta
1	Viés de Seleção	Foi previamente definido e aplicado um método de geração de sequência para alocar os animais?
2		Os grupos foram inicialmente pareados (características basais semelhantes) ou foi realizado ajuste posterior para efeito de análise?
3		Houve cegamento adequado, evitando previsões antes e após a alocação dos animais em grupo?
4	Viés de Desempenho	Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento?
5		Os cuidadores e os pesquisadores foram cegados sobre o conhecimento de qual intervenção os animais receberam durante o experimento?
6	Viés de Detecção	Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?
7		O avaliador de resultado foi cegado?
8	Viés de Atrito	Os dados de resultados incompletos (perdas e exclusões no decorrer do experimento) foram adequadamente abordados?
9	Viés Reportado	O estudo está livre de relato tendencioso dos resultados?
10	Outro Viés	O estudo está aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? (incluir outros aspectos que não foram abordados na ferramenta).

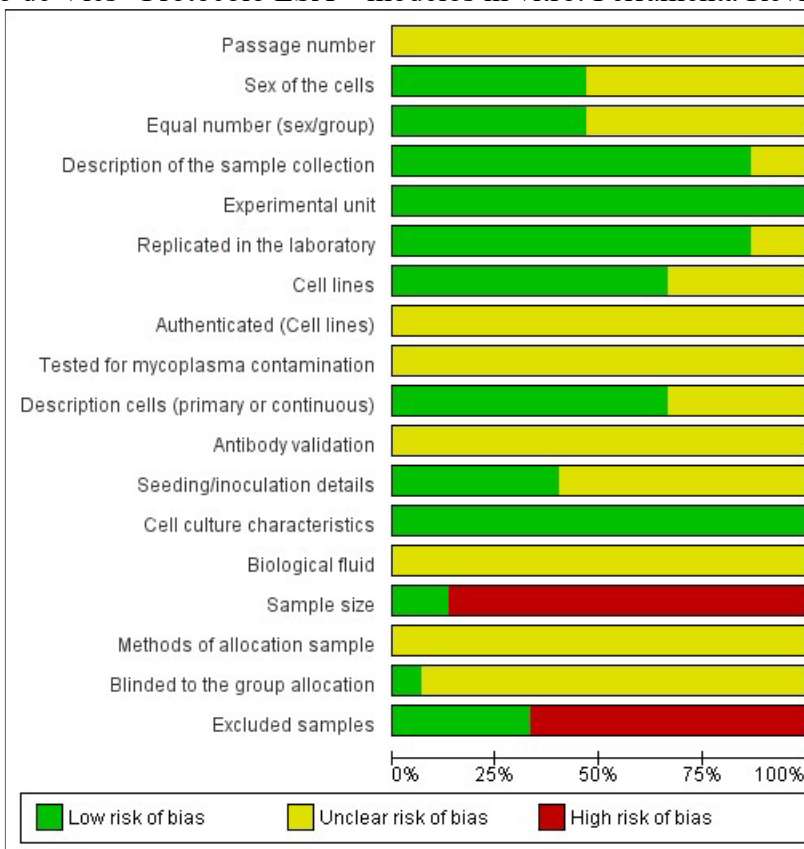
Anexo 6: Protocolo ESA

PROTOCOLO ESA		
Item	Tópico	Pergunta
1	Pergunta de Triagem 1	O número de passagem (número total de vezes que uma cultura de células e cada replicação biológica foi subcultivada) e/ou números de duplicação da população são adequadamente conhecidos e relatados?
2	Pergunta de Triagem 2	O sexo das células está suficientemente informado?
3	Seleção de Amostras e Configuração Experimental	Os dois grupos correspondem ao gênero/sexo das células, por exemplo, há igual número de homens e mulheres no grupo intervenção e controle?
4		Os autores relatam uma descrição da coleta de amostras permitindo ao leitor entender se as amostras representam réplicas técnicas, biológicas ou variáveis?
5		A unidade experimental está claramente indicada?
6		Os autores relatam uma declaração de quantas vezes o experimento mostrado foi replicado em laboratório?
7	Reagentes e células	A fonte das linhas celulares é fornecida?
8		Os autores relatam se as linhas usadas foram autenticadas recentemente?
9		Os autores relatam se as linhas usadas foram testadas para contaminação por micoplasma recentemente (dentro de 6 meses de uso)?
10		Os autores relatam uma descrição que permita a leitura para entender se as células são culturas celulares primárias ou linha celular contínua?
11		Há validação de anticorpos?
12		Os detalhes de semeadura/inoculação de células, incluindo número de células plaqueadas, confluência no início do experimento e tempo entre a semeadura e o experimento são relatados?
13		As características da cultura de células são relatadas? Os tipos de células e orientação (se não padrão) são relatados? É relatado para cada replicação biológica?
14		A caracterização do fluido biológico (ex vivo/in vitro) é relatada?
15	Tamanho da amostra	O manuscrito descreve como o tamanho da amostra foi escolhido?
16	Alocação aleatória para grupos	Os métodos de alocação de amostras para grupos experimentais foram apropriados?
17	Ocultação de alocação cega e avaliação de resultados	O manuscrito descreve se o(s) investigador(es) estavam/estiveram cegos para a alocação dos grupos durante o experimento e/ou ao avaliar o resultado?
18	Atrito/Exclusões <input type="checkbox"/>	O manuscrito descreve se as amostras foram excluídas da análise?

Anexo 7: Risco de Viés– Rob-Syrle – modelos *in vivo*. Ferramenta Review Manager 5.4



Anexo 8: Risco de Viés– Protocolo ESA – modelos *in vitro*. Ferramenta Review Manager 5.4



Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEURÔNIOS KISSPEPTINA									
RO-48	FERGANI <i>et al.</i> , 2018	Camundongo (C57BL/6)	2 - 5 meses	OVX, senktide, E2, N-óxido de clozapina (CNO), GnRH	CNO - 10mg/kg, senktide - 600pmol, E2 - 50µg/ml, GnRH - 0,15µg/cada	-	imunorreatividade Kiss, análise hormonal (LH), localizações neuronais e receptores	Adm central de senktide (agonista do receptor NKB) estimula a liberação de LH em camundongos fêmeas KissKo na presença de esteróides sexuais. Ativação quimio gênica do neurônio ARC KNDy estimula a liberação de LH no controle, mas não em camundongos fêmeas KissKo. Adm de senktide no MePD, mas não no ARC ou POA estimula liberação de LH em fêmeas WT e Kiss1Ko na presença de estrogênio.	Papel das sinalizações na região MePD na regulação do eixo HPG e manutenção da fertilidade. Vias independentes de sinalização atuam na regulação da secreção de LH, sendo uma via dependente de kiss e outra via NKB/NK3R independente de kiss, porém dependente de E2.
RO-20	IKEDA <i>et al.</i> , 2016	Camundongo (C57BL/6/J)	PE (dias 12,5 - 18,5) PN (7, 14 e 21 dias) puberdade/ adulto (1 - 2,5 meses)	Sem intervenção	-	-	Expressão gênica (Kiss1), distribuição células Kiss	Células Kiss estão presentes na hipófise desde o 13 dia embrionário até a vida adulta (localizado na porção dorso caudal), mas não no hipotálamo. Porcentagem de células Kiss aumentou ao longo do desenvolvimento. Presença de células positivas para Kiss na hipófise.	Alterações na localização de mRNA de Kiss1 hipofisária durante o desenvolvimento embrionário até a vida adulta.
RO-32	STEPHENS <i>et al.</i> , 2017	Camundongo C57BL/6	1,5 - 2 meses	OVX+E2, diestro	-	-	Expressão e coexpressão gênica, abertura vaginal, ciclicidade estral, fertilidade, análise hormonal, peso corporal e ovarian, histologia	Fêmeas Kiss THKO não mostraram colocalização de TH em células Kiss no AVPV/Pen. THKO em Kiss AVPV - Sem diferença na abertura vaginal, primeiro estro e BW. Sem diferença entre LH, FSH e peso ovariano. Sem diferença no pico de LH e formação de corpo lúteo. Sem diferença no número de células Kiss no AVPV/Pen, indução de cFos em células kiss e GnRH. Sem alteração de índices reprodutivos (completamente férteis).	Ação da Dopamina nas células Kiss1 do AVPV não interfere no início da puberdade, manutenção/regulação do eixo neuroendócrino reprodutivo e fertilidade de fêmeas.
RO-34	PORTEOUS <i>et al.</i> , 2011	Camundongo (C57BL/6/J)	2 - 2,5 meses	Sem intervenção	-	-	Expressão e coexpressão neuronal	Kiss no AVPV coexpressam galanina e metacefalina. 7% dos neurônios Kiss expressam galanina e 21% dos neurônios galanina expressam Kiss. 28% a 38% dos neurônios Kiss expressam metacefalina e de 58% a 68% dos neurônios metacefalina expressam Kiss. Kiss no ARC coexpressam galanina mas não coexpressam metacefalina.	Co-expressão de kiss e os peptídeos galanina e mENK em áreas como AVPV, Pvp e ARC. Papel da coexpressão de kiss+mENK na regulação da excitabilidade de neurônios GnRH. Novo anti-soro para kp10 (AC024) com padrão idêntico ao AC566.
RO-29	SCHAFER <i>et al.</i> , 2018	Camundongo (C57BL6)	Adulto	NKB, arginina AVP, VIP, diestro	NKB - 50nM, AVP- 300nM, VIP- 1µM	2 min	Expressão gênica, atividade neuronal	NKB ativa todos os neurônios Kiss no ARC de machos e fêmeas. VIP ativa neurônios kiss no ARC caudal de maneira sexualmente dimórfica (em machos nenhuma célula respondeu ao VIP). AVP ativa neurônios kiss ARC caudal de maneira sexualmente dimórfica (maior em fêmeas)	Expressão de neurônios Kiss por sinalização de VIP e AVP, sexualmente dimórfica e específica de regiões do ARC caudal e possível interferência no sistema reprodutivo.
CI-1	TUMURGAN <i>et al.</i> , 2019	Células hipotalâmica de camundongo fêmea	Adulto	E2, Inibina A, inibina B, folistatina, ativina, GnRH e KP-10	1ng/ml e 10ng/ml	6h, 12h, 24h e 48h	Expressão gênica	Células ARC (mHypoA-55) - Ativina ↑ expressão de Kiss. Folistatina ↓ expressão de kiss. Folistatina+ativina aboliu efeito da ativina. Inibina A ↓ expressão de Kiss. Inibina B não modulou expressão de Kiss. Efeito da ativina abolido quando combinado com inibina A. Estimulação com GnRH e Kiss-10 ↑ expressão de mRNA de Kiss. Folistatina e Inibina A ↓ os efeitos da estimulação de GnRH e Kiss-10. E2 em ARC ↑ expressão de inibina α quando a concentração foi 100nM. Células AVPV (mHypoA-50) - Ativina não aumentou expressão de Kiss. Expressão de folistatina foi regulada positivamente por indução de E2.	O Sistema ativina/inibina/folistatina atuam não somente na regulação de FSH mas também a nível de hipotálamo para manter o eixo HPG.
CI-9	DEFINO <i>et al.</i> , 2010	cultura de células AtT-20/D16v-F2	-	Sem intervenção	-	-	Arranjo genômico GPR54, características de região promotora	Arranjo genômico, ordem dos genes e posicionamento das ilhas CpG conservados e equivalentes em humanos e ratos em torno de GPR54. Região promotora: 4 sítios SP1, BOX, AP-1 e um elemento de resposta parcial ao estrogênio (ERE). Superexpressão de SP1 ↑ atividade do gene mGPR54. Região de 1752 bp é a região promotora do gene mGPR54. Repressão da atividade do gene mGPR54 por expressão parcial de ERE.	Atividade do gene mGPR54 regulada por ação de SP1 (aumentando transcrição) e ERE (reprimindo transcrição). Descoberta de novos fatores (altamente conservados em diferentes espécies de mamíferos) que regulam a atividade do promotor do gene mGPR54.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEURÔNIOS KISSPEPTINA									
RO-37	OVERGAARD <i>et al</i> , 2014	Rato Wistar	5 - 6 meses	OVX, OVXE	E - 100µg/mL	1 pellet	Imunorreatividade e número de células de NKB e Kiss e localização de mRNA Kiss, coexpressão Kiss e NKB	Nas fêmeas, ↑ concentração de Kiss e NKB no ARC rostrocaudal. Número de células Kiss positivas ↑ em OVX e sem alteração no número de células NKB. Animais OVX+E2 ↓ células Kiss positivas, ↑ células NKB e ↑ densidade das fibras tanto de Kiss quanto de NKB.	Número de células e densidade de fibras celulares de Kiss e NKB são esteróides dependentes.
RO-62	UENOYAMA <i>et al</i> , 2015	Rato	2 - 4 meses	OVX, OVXE2, rKP-52, MSG, NMDA, NA, diestro	rKP-52 - 10nmol/kg, E2 - 20µg/ml, MSG - 2,7nmol/kg, NMDA - 1nmol/2µL, NA - 300nmol/2µL	rKP-52 - injeção única, E2 - 4 dias, MSG, NMDA e NA - dose única	Peso corporal, abertura vaginal, ciclo estral, análise hormonal, expressão gênica, análise histológica ovário e hipófise	KissKO crescimento normal, ausência de abertura vaginal e ausência do início da puberdade. LH e FSH quase indetectáveis. Ovários ↓. ↓ Expressão de mRNA dos receptores de GnRH, Lhb e FSHb. Ausência da expressão de Kisspeptina no ARC e AVPV. Ausência da secreção pulsátil de LH. Ausência de picos diários de LH induzidos por E2. Neurotransmissores estimuladores (aspartato, Glutamato, noradrenalina) falharam em estimular secreção de LH.	Neurônios kisspeptina desempenham um papel crítico como um eixo que integra as principais entradas estimulatórias para os neurônios GnRH em ratos. Neurotransmissores estimulatórios não possuem efeitos na secreção de LH se não houver Kiss (ARC/AVPV).
RO-18	LUO <i>et al</i> , 2016	Rato Wistar	Dia 7 (infância), Dia 21 (pré-púbere), Dia 35 (puberdade), Dia 63 (adulto)	Sem intervenção	-	-	Expressão gênica (Kiss1, GnRH), morfologia/histologia ovariana, análise hormonal (LH, FSH), abertura vaginal	↑ expressão de kiss, Kiss1r e GnRH dependente do tempo e pico da expressão na fase adulta. ↑ da expressão de E2, LH e FSH da infância até puberdade. ↓ E2 na fase adulta comparada com puberdade. LH e FSH sem diferença significativa entre fase adulta e puberdade. Presença de corpo lúteo e número de folículos atresicos ↑ na fase adulta.	Os neurônios GnRH podem desempenhar um papel intermediário na ativação e manutenção da função reprodutiva regulada pela sistema kisspeptina/kiss1r, que também pode regular indiretamente o nível sérico de LH, FSH e E2.
RO-21	OZAKI <i>et al</i> , 2019	Rato Wistar	2,5 - 3 meses	Estradiol, OVX, diestro e proestro	-	2 dias	Expressão gênica, colocação, contagem de células + e peptídeos imunorreativos	Expressão de mRNA Kiss1r em várias áreas no OVX e OVXE2 e sem diferença na distribuição anatômica. Número médio de células expressando mRNA Kiss1r maior em ARC no grupo OVX demais áreas sem diferença. Não foi observado colocação de Kiss1r com ERα, GnRH. Poucos neurônios POMC positivos coexpressou ERα.	Mínima colocação de Kiss1r/ER-α em neurônios Kiss PVN e ARC.
RO-23	HIGO <i>et al</i> , 2016	Rato Wistar	3 - 3,5 meses	animais em diestro	-	-	Expressão e coexpressão gênica (Kiss1r)	Neurônios com sinais de Kiss1r e a maioria imunorreativo a GnRH em POA e OVLT. Neurônios com forte sinal de Kiss1r no bulbo olfatório, septo medial, banda diagonal de Broca, ao redor de OVLT e toda área POA. Expressão moderada de Kiss1r no PVN, ARC, região caudal do núcleo dorsal da rafe e na oliva inferior. Sinais relativamente fracos de Kiss1r no SON, núcleo pré-mamilar e supramamilar, substância cinzenta periaquedutal e colículo inferior. Kiss1r expressando neurônios de ocitocina na parte medial do PVN. Neurônios kisspeptina encontram-se principalmente no RP3V e ARC. NKB é coexpressa com neurônios kisspeptina no ARC e não expressa nos neurônios kiss no RP3V. No PVN e SON kiss não foi coexpressa com NKB. Não houve coexpressão de mRNA de Kiss1r e AVP no PVN.	Mapeamento de Kiss1r em várias regiões do cérebro e seu papel regulador extra HPG. Sugerem possível relação entre Kiss e secreção de ocitocina (comportamento de lordez/sexual e lactação) via receptor de Kiss. Base anatômica fundamental para um exame mais aprofundado da sinalização da kisspeptina sistema no eixo HPG, bem como na função reprodutiva.
RO-38	CLARKSON; HERBISON, 2011	Camundongo C57BL/6J	2 - 3 meses	diestro e proestro	-	-	Expressão e coexpressão gênica, imunorreatividade neuronal	Kiss no ARC não coexpressam TH (dopamina). Kiss no RP3V é crucial para pico de LH. Número de neurônios imunorreativos de Kiss e TH sem diferença entre diestro e pró-estro no RP3V (AVPV, rPVpo e cPVpo). Maiores concentrações de TH nas regiões rostral e caudal de PVpo. Mais da metade de Kiss expressam TH e aproximadamente 50% de TH foi imunomarcado com Kiss. Sem diferença no número médio de neurônios GnRH entre diestro e pró-estro. No rPOA, número e porcentagem de posições de GnRH+Kiss, GnRH+Th e GnRH+Kiss+TH não diferiram entre diestro e pró-estro. Porém, número e porcentagem de posições GnRH+Kiss foram maiores que GnRH+TH ou GnRH+Kiss+TH. TH inerva neurônios GnRH. 95% dos terminais de GnRH recebem fibras de Kiss AVPV e 25% do terminal de GnRH recebem fibra de TH.	Colocalizações e coexpressões de Kiss, TH e GnRH demonstram possíveis colaborações para regulação da secreção de gonadotrofinas em fêmeas. Coexpressão de Kiss e TH no RP3V e suas projeções projetam-se para GnRH. Sem diferença entre diestro e pró-estro.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEURÔNIOS KISSPEPTINA									
CI-2	KANASAKI <i>et al.</i> , 2017	Células neuronais fetais de rato	16-18 dias de gestação	Kiss-1 estática e pulsátil	10nM	Estático – 0,25ml/min por 18h e 24h. Pulsátil – 1 pulso (5min de kiss) a cada 60 min por 18h ou 24h.	Expressão gênica	Células GT1-Z - Kiss estática não estimulou expressão de mRNA de GnRH. Kiss pulsátil ↑ expressão de mRNA de GnRH. Células neuronais – estimulações estática e pulsátil ↑ expressão de mRNA de GnRH. Kiss estática não aumentou expressão de RNAm de c-fos em células GT1-7 e cultura de cérebro fetal. Kiss pulsátil ↑ expressão de RNAm de c-fos em ambas as culturas.	Em cultura de células neuronais, Kiss pulsátil estimula liberação de GnRH
CI-5	KANASAKI <i>et al.</i> , 2021	Células hipotalâmicas de ratos	-	GnRH, Kisspeptina-10 e E2	100nM	24h	Expressão gênica	A-50 e A55 e células GT1-7 (neuronal de rato) expressam mRNA de Kiss e GnRH e seus receptores. A-50 - KP10 e GnRH ↑ expressão de mRNA de Kiss-1. GnRH ↑ níveis de proteína kiss, mas KP10 não. KP10 e GnRH não alteraram expressão de mRNA de GnRH. E2 ↑ mRNA Kiss. KP10+E2 sem efeito. A-55 - KP10 e GnRH ↑ expressão do gene e proteína de Kiss-1, mRNA e proteína de GnRH. E2 falhou em ↑mRNA Kiss. KP10+E2 inibiu a indução de KP10. KP10+GnRH aumentaram a expressão de c-fos em A-50 e A-55. Célula neuronal fetal - KP10 ↑mRNA de Kiss-1. GnRH ↑ mRNA GnRH mas não significativamente de mRNA de kiss-1.	Kiss e GnRH afetam a expressão de Kiss e GnRH em células hipotalâmicas e modulam a expressão do gene kiss e GnRH com aumento concomitante da atividade c-fos. Ou seja, existe um sistema mútuo e autorregulatório desses neurônios kiss e GnRH.
NEURÔNIOS KNDy (KISS/NKB/Dyn)									
RO-40	NAVARRO <i>et al.</i> , 2011	Rato wistar	Adulto	OVX, OVXE, agonista NK3R, diestro e proestro	E2 - 100µg/ml, agonista NK3R - 600pmol/10µL	dose única	Expressão e coexpressão gênica, análise hormonal (LH)	Agonista de NKB em Ratas intactas - ↑ LH no diestro e proestro. Agonista de NKB em Ratas OVX - ↓ LH. Agonista de NKB em OVXE2 - ↑ LH. ↑ Peso uterino ↑ coexpressão de c-fos/kiss no ARC e sem coexpressão no AVPV. Distribuição de mRNA de NKB no hipotálamo e sua regulação por E2 - mRNA NKB expresso no córtex cerebral, núcleo do leito da estria terminal, núcleo da amígdala anterocortical, núcleo supraóptico (SON), núcleo basolateral da amígdala, núcleo habenular medial (MH), hipotálamo lateral (LHA), zona incerta e ARC. mRNA NKB ↓ reduzido em OVXE2. Distribuição de mRNA NK3R no hipotálamo e sua regulação por E2 - mRNA NK3R encontrado no córtex cerebral, núcleo supraquiasmático, hipotálamo ventromedial (VMH), núcleo hipotalâmico paraventricular, núcleo habenular medial, LHA, SON e ARC. NK3R ↓ (no ARC) em OVXE2.	Sinalização NKB/NK3R em Kiss1/NKB/Dyn no ARC têm um papel fundamental no controle de secreção de GnRH/LH e sua regulação por FB- dependente de E2.
RO-45	GRACHEV <i>et al.</i> , 2012	Rato Sprague Dawley	Adulto	OVX, OVX1E2, OVX2E2, senktide nor-BNI, SB222200, U50488	senktide - 0,1, 1 ou 10µmol, nor-BNI - 1nmol, SB222200 - 500µmol, U50488 - 500µmol ou 5nmol	-	pulsatilidade LH, expressão gênica, citologia vaginal, análise hormonal (LH, E2)	E2 em OVX2E2 foram mais que o dobro que OVX1E2. LH ↓ OVX2E2 comparado com OVX1E2. Cornificação do epitélio vaginal ↑ OVX2E2 comparado com OVX1E2. Senktide (agonista NK3R) causou ↓ dos pulsos de LH dose-dependente. SB222200 inibiu efeito de senktide na secreção de LH. U50488 ↓ frequência de pulso dose-dependente e ↑ aumentou o intervalo de pulsos. nor-BNI bloqueou a supressão de pulso de LH depende de senktide. Senktide não teve efeito na expressão de kiss1, mas inibiu expressão de Kiss1R e mRNA de GnRH1.	NKB suprime o gerador de pulsos de GnRH de forma dependente de KOR e regula a expressão gênica nos neurônios GnRH.
RO-16	RUIZ-PINO <i>et al.</i> , 2014	Rato Wistar	Trat - infantil a adulto. Análise - 10, 25, 36, 60 dias de idade.	GR73632, GR64349, senktide, KP10, nor-BNI, OVXE2, diestro e proestro	agonistas - 600µmol; KP10 - 1nmol; nor-BNI - 2nmol; E2 - 100µg/ml	1 injeção de senktide em 4 fases do desenvolvimento.	Análise hormonal (FSH, LH) expressão gênica	Agonista de NKB icv não altera secreção de FSH. Em adultas, SP não altera secreção de LH e FSH, NKA leva a aumento transitório de LH e persistente de FSH. Antagonista de Dyn + agonista NKB aumentam LH e FSH. Sem agonista de NKB LH e FSH normais.	Neurônios NKDy e taquicinas como SP e NKA participam da regulação de neurônios GnRH e secreção de LH/FSH de forma distinta ao longo do desenvolvimento e são sexualmente dimórficos.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Dados do Modelo			Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
	Autores	Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEURÔNIOS KNDy (KISS/NKB/Dyn)									
RO-47	NAGAE <i>et al.</i> , 2021	Rato	2,5 - 3 meses	OVX, AAV (adenovírus com cDNA Kiss1)	-	-	Abertura vaginal. Ciclicidade estral, análise de pulsos de LH e FSH, expressão gênica, histologia ovariana	Resgate de >20% de neurônios KNDy reestabelecem: liberação pulsátil de LH, síntese de gonadotrofinas (LH e FSH), expressão de GnRH, desenvolvimento folicular e expressão da síntese de estrogênio ovariano em fêmeas kiss1KO. Grupo altamente KissKO ↓ pulsatilidade, frequência, amplitude e concentração média de LH, ↓ FSH ↓ expressão de mRNA Lhb, Fshb, GnRhr e ↓ peso ovariano. Gerador de surto GnRH/LH funcionou mesmo em regiões altamente KissKO ARC. Proporções do pico e linha de base de LH semelhantes entre os grupos.	Papel dos neurônios KNDy na geração de pulsos de GnRH/LH. 20% de KNDy é suficiente para manter a função ovariana através da manutenção da pulsatilidade de secreção de GnRH/LH.
NEURÔNIOS RFRP-3									
RO-28	RAHDAR, KHAZALI, 2020	Rato Wistar	Adulto	SP, SPRA ou CP96.345, RFRP-3 e RF9, OVX, E2, P4	SP- 2,5nmol/ 3µl; RFRP3- 5nmol/3µl; SP+RFRP3+RF9 - 2,5nmol/1µl+5nmol /1µl+10nmol/1µl E2 - 2µg ou 5µg; P4- 500µg	dose única icv com 1min duração	Análise hormonal (LH), expressão gênica (Gnrh1, Kiss1, Gpr54), comportamento sexual	RFRP-3 ↓ LH. SP ↑ LH. SP+RFRP3 sem efeito nos níveis de LH. SP+RFRP3+SPRA ↓ LH. SP+RFRP3+RF9 ↑ LH. Injeção de SP e a combinação SP+RFRP3+RF9 ↑ expressão mRNA de GnRH1 e Kiss1 em POA e ARC. Injeção de RFRP3 e a combinação SP+RFRP3+SPRA ↓ expressão de GnRH1 e Kiss1 no POA e ARC. SP+RFRP3 sem efeito na expressão de GnRH1 e Kiss1. Expressão de GPR54 não sofreu interferência de nenhum grupo experimental. Injeção de SP ↑ LQ ↑ IL ↑ eventos proceptivos. Injeção de RFRP-3 ↓ LQ ↓ IL ↓ eventos proceptivos. SP+RFRP-3 sem efeito no comportamento sexual. SP+RFRP3+SPRA ↓ LQ ↓ IL, mas não alterou eventos proceptivos. SP+RFRP3+RF9 ↑ LQ ↑ IL ↑ eventos proceptivos.	Ação central de SP e RFRP-3 nos índices reprodutivos hormonais e comportamentais de fêmeas, sendo SP estimulatório de Kiss e GnRH/LH e RFRP-3 inibitório.
CI-6	KANASAKI <i>et al.</i> , 2019	Célula hipotalâmica	-	GnRH, melatonina, E2, RFRP-3 exógeno e KP10	10nM, 100nM, 1µM	24h	Expressão de mRNA de Kiss1, RFRP3, receptor RFRP3, GPR147, GPR74, CRH	Kiss-1, RFRP-3, receptores RFRP-3, GPR147 e GPR74 foram expressos nas duas células A-50 (AVPV) e A-55 (ARC). Melatonina ↑ expressão de RFRP-3 em A-50. E2 ↑ expressão de RFRP-3 em A-50. ↑ Expressão de mRNA Kiss por tratamento com RFRP-3 exógena em A-50. GnRH e KP10 ↑ expressão de mRNA Kiss-1 em A-50. GnRH+RFRP-3 não modulam a expressão de Kiss-1 induzida apenas por GnRH. RFRP-3 não modificou o efeito de KP10 na expressão do gene Kiss-1 nas células fetais de rato e A-50. RFRP-3 ↑ expressão de mRNA de CRH em A-50. Estimulação da melatonina ↑ expressão de mRNA de CRH.	RFRP-3 deve estar envolvido na regulação do FB+ por aumentar, direta ou indiretamente, a expressão do gene Kiss AVPV. RFRP-3 é expresso nas células A-50 e sua expressão é regulada positivamente por E2 e melatonina.
NEURÔNIOS TIDA									
RO-36	AQUINO <i>et al.</i> , 2019	Camundongo C57BL/6 e Rato Sprague Dawley	Adulto	KP-10, KP-234, OVX, E2, proestro	Kp-10 - 3nmol/3µL e 100nM; kp-234 - 6nmol/1,2µL e 1µM; E2 - 10µg/0,2mL	KP-10 - dose única, E2 - 3 dias, KP234 - duas injeções	Análise hormonal (LH, PRL) atividade neuronal, expressão e coexpressão gênica	Secreção de PRL ↑ quando adm KP10. Sem diferença em animais Kiss1rKO com ou sem KP10. Bloqueio de receptores Kiss na ação de KP em neurônios TIDA e PRL levam a ↑ PRL quando adm KP10. Sem diferença entre Veh e KP10 quando adm KP234. Níveis de LH ↑ quando adm KP10. Níveis de LH ↑ em KP10+KP234 OVXE2. Relação DOPAC/dopamina ↓ quando adm KP10. KP10 ↑ DA na EM em animais Veh e KP234. Sem alteração nos níveis de DOPAC entre os grupos em OVXE2. Neurônios dopaminérgicos hipotalâmicos no PE exibem alta expressão de npffr1 e são desprovidos de Kiss1r.	Inibição de TIDA por ação de Kiss pode ser realizada via receptores NPFFR1 nos próprios neurônios TIDA (com presença de E2 via ER-α) ou via neurônios não dopaminérgicos que expressem o receptor Kiss1R e que atuem nos terminais axonais dos neurônios dopaminérgicos inibindo a secreção de dopamina na EM e aumentando secreção de PRL.
RO-13	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2015	Rato Wistar	Adulto	E2+KP10	E2 = 10µg/0,2mL+0,6 ou 3nmol KP10	E2 por 3 dias e KP10 dose única	análise hormonal (PRL, LH), responsividade neuronal, expressão e coexpressão gênica	KP10+E2 ↑ PRL e ↓ DOPAC. KP10 ↑ LH em OVX e OVXE2. Em média 30% de neurônios dopaminérgicos coexpressam ERα no ARC. Número de neurônios ERα/TH no ARC foi semelhante entre machos e fêmeas.	Estradiol modula secreção de Prolactina via kisspeptina-dopamina nos neurônios TIDA. Estradiol (via ER-α) é necessário para que kisspeptina iniba secreção de dopamina e aumente níveis plasmáticos de PRL.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Dados do Modelo			Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
	Autores	Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEURÔNIOS TIDA									
RO-39	SZAWKA <i>et al</i> , 2010	Rato Wistar e Sprague Dawley	Adulto	OVX, OVXE, KP-10, diestro e proestro	E2- 10µg/0,2ml/rato, KP-10 - 0,3, 1 ou 3nmol. células - E2 300pg/ml; 0, 10 ⁻⁹ , 10 ⁻⁸ ou 10 ⁻⁶ M Kp-10	E2 - 3 dias consecutivos, KP10 dose única. Células - E2 todo exp. e kp por 3h	Responsividade neuronal, expressão e coexpressão gênica, ciclicidade estral, análise hormonal (PRL e LH)	KP10 ↑ PRL e ↑ LH em OVXE e sem efeito em OVX. KP10 ↓ expressão de FRA em neurônios TH nas regiões R-ARC, DM-ARC, VL-ARC e Pe em OVXE e sem efeito em OVX. KP10 ↓ DOPAC ↓ DOPAC/DA na ME e esse efeito foi associado ao aumento de PRL. Sem efeito de KP10 na relação DOPAC/DA no STR. Alta densidade de fibras de kiss na região rostro-caudal do ARC de OVXE. Exibição de pontos de contato de fibras Kiss com TH. Corpos celulares de Kiss e TH não foram encontrados no ARC.	Kisspeptina (KP-10) possui ação inibitória nos neurônios TIDA (inibe dopamina) e essa inibição é dependente de estradiol (E2). Com KP-10 inibindo TIDA via receptores ER-α, dopamina não é liberada e há aumento de secreção de prolactina na eminência mediana (EM).
NEUROHORMÔNIOS CRH									
RO-42	PHUMSATITPONG <i>et al</i> , 2020	Camundongo	2 - 4 meses	OVX, OVXE, Stressina I, Urocortina 3	E2 - 0,625µg, E2 low - 107ng, stressina I - 10nM, urocortina - 10nM	-	Atividade/sinalização neuronal, colocalização receptores e neurônios	Ativação dos receptores CRH não afeta a amplitude das correntes de potássio dependentes de voltagem em neurônios GnRH em OVXE. Não há colocalização de CRHR1 com GnRH, porém eles estão próximos, em ambos os sexos. CRH não altera agudamente a taxa de disparo de células identificadas com Tac2-GFP. CRH não altera agudamente a taxa de disparo de células Tac2-GFP no modelo de FB- com baixo E. Ativação de CRHR1 aumenta transmissão GABAérgica para neurônios GnRH em OVXE.	Esses resultados sugerem que o CRH aumenta a atividade do neurônio GnRH em uma maneira dependente de estradiol em parte pela ativação de aferentes GABAérgicos, via CRHR1. Agonista de CRH2 não teve efeito no disparo de GnRH.
RO-25	TRASLAVIÑA; FRANCI, 2012	Rato Wistar	Adulto	Antalarmina, astressin2-B, estresse por contenção	Antalarmina - 1mg/kg; astressin2-B - 4,2nmol	injeções únicas dos antagonistas e contenção - 30 min	Análise hormonal (FSH, LH, CT), expressão e coexpressão gênica	↑ LH ↑ FSH em resposta ao estresse de contenção. Pico de LH antes do Pico de FSH. Antagonistas de CRH-R1 e CRH-R2 inibiram ↑ de FSH induzido por estresse. Antagonista CRH-R1 inibiu ↑ de LH induzido por estresse, mas CRH-R2 não. Corticosterona (CT) ↑ após estresse. Antagonista CRH-R1 inibiu parcialmente CT, mas CRH-R2 não. Nos núcleos BSTov, CeA, A1 ↑ FOS após estresse e sem efeito após tratamento com antagonistas dos receptores. No PaMP, ↑ FOS e efeito foi ↓ com antagonistas dos receptores. Em A2, ↑ FOS com estresse e antagonistas dos receptores ↓ resposta. No LC, estresse ↑ FOS e seu efeito foi inibido após tratamento com CRH-R1, mas não com CRH-R2. ↑ CRH/FOS no PaMP após estresse, efeito parcialmente ↓ por CRH-R1 e abolido por CRH-R2. Sem coexpressão de CRH/FOS em neurônios BSTov e CeA. TH/FOS ↑ em LC após estresse e efeito ↓ após CRH-R1, mas não por CRH-R2. Coexpressão de TH/FOS ↑ em A2 em maior grau que A1 em resposta ao estresse e essas respostas não foram afetadas pelos antagonistas dos receptores.	Estresse afeta eixo HPG, estimulando secreção de LH e FSH principalmente via receptores CRH-R1 e parcialmente pelos receptores CRH-R2, mediado por noradrenalina.
HORMÔNIOS ESTEROIDES - ANDROGÊNIOS									
RO-22	WALTERS <i>et al</i> , 2018	Camundongo	3 meses	NeuroARKO, E2, OVX, diestro e proestro	2,5µg e 1µg de E2	dose única	Análise hormonal, ciclo estral, expressão gênica (Kiss, NKB, Dyn), morfologia ovariana, fertilidade	Animais Nocaute para Receptores Andrógenos (NeuroARKO) - ↑ LH no diestro. Sem diferença de FSH e peso da hipófise. ↓ mRNA Kiss1 no AVPV ↑ mRNA Kiss1 no ARC ↑ Tac2 (NKB) ↑ Pdyn. Sem diferença no peso e aparência dos ovários. ↓ número de folículos ovarianos ↑ folículos atresícos. Sem diferença no teste de reprodução. Animais Nocaute para Receptores Andrógenos (NeuroARKO) + E2 - ↓ LH. Sem diferença na ciclicidade estral.	AR nas células kiss ARC e AVPV participam da manutenção do eixo HPG e desenvolvimento folicular. Sinalização de AR alterada prejudica maturação folicular e qualidade dos folículos, porém não diminui taxas de ovulação e não provoca infertilidade.
RO-59	WANG <i>et al</i> , 2019	Camundongo (C57BL/6, CD1 e 129Sv)	2 meses	DHT, GnRH, hCG, OVXE2, agonista GnRH, diestro	GnRH - 200ng/kg, 0,1nM, 10nM, 50nM, 100nM; DHT - 1nM ou 10nM, hCG - 5UI ou 10 UI, E2 50µL agonista de GnRH - 5µL/poço	GnRH - inj sc dose única; DHT - 42h p/ células e 1 pellet por 3 semanas animais; hCG - dose única	Ciclicidade, fertilidade, análise hormonal, expressão gênica, contagem de oócitos, histologia ovariana, predição e validação do sítio de ligação de andrógenos (RSTA)	DHT - interrompe a ciclicidade ↓ da fertilidade (AR-KO atenuou infertilidade causada por andrógenos) ↓ corpo lúteo. Adm de GnRH ↓ LH. Sem diferença na secreção de FSH. ↓ mRNA de Lhb ↑ Gem (inibidores de canais de cálcio dependentes de voltagem) ↓ sinalização de cálcio intracelular. ↑ ocupação de AR no sítio de ligação do promotor Gem 1. ↑ expressão de luciferase do promotor Gem. P ₁ ARKO - Sem diferença na ciclicidade e número de corpo lúteo. Adm de GnRH ↑ LH. Sem diferença na secreção de FSH. ↓ mRNA de AR. Ex vivo - ↓ LH ↓ FSH dose-dependente da concentração de DHT após tratamento com GnRH. Sem diferença na secreção de FSH e LH em células não tratadas com GnRH. .	Ação da DHT em AR nos gonadotrofos impede a ciclicidade estral, reduz fertilidade e reduz responsividade dos gonadotrofos ao GnRH.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Dados do Modelo			Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
	Autores	Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
HORMÔNIOS ESTEROIDES - ESTROGÊNIOS									
RO-43	WANG <i>et al.</i> , 2017	Camundongo	2 - 3 meses	OVX, OVXE, Dyn-A, Kiss, GnRH, diestro, estro e proestro	E2 - 0,625µg, DynA - 1µM, Kiss - 65,1µg/kg, GnRH - 150µg/kg	dose única	Atividade de sinalização neuronal, análise hormonal (LH), expressão gênica	ER-α é requerido em neurônios Kiss para que a transmissão glutamatérgica aconteça. Deleção de ER-α em neurônios Kiss ↓ transmissão glutamatérgica em AVPV e ↑ transmissão glutamatérgica em ARC. Neurônios Kiss no ARC e AVPV apresentam receptores ER-α e transmissão glutamatérgica (excitatória) para estes neurônios acontece via esses receptores. Dyn é importante para FB- (KODyn ↑ secreção de LH). Durante o FB+ ocorre ↓ da transmissão glutamatérgica para neurônios Kiss no ARC e durante o FB- essa transmissão glutamatérgica ↑. Já nos neurônios Kiss AVPV o ↑ da transmissão glutamatérgica acontece durante o FB+ e ↓ no FB-.	Feedback + e - de estradiol é criticamente influenciado por alterações na transmissão glutamatérgica dos neurônios Kiss hipotalâmicos. ER em células Kisspeptina modulam a rede glutamatérgica a montante das populações de Kiss no AVPV e ARC e esculpem o eixo neuroendócrino reprodutivo de camundongos.
RO-44	STEPHENS <i>et al.</i> , 2018	Camundongo (C57BL/6 e BALB/C)	Adulto	OVX, OVXE	-	-	Análise hormonal (LH), expressão gênica (Kiss), número de células Kiss	E2 estimula neurônios Kiss no BNST e LS. Neurônios Kiss no BNST e LS são estimulados por E2 via receptores ER-α mas não por ER-β. GABABKO não abole a expressão de Kiss nas três regiões (BNST, LS e AMG). Regulação de E2 é ↑ em GABABKO na AMG e LS mas não em BNST. GABA e E2 regulam população de Kiss nas 3 regiões extra-hipotalâmicas (BNST, LS e AMG) de maneira independente.	Tanto o E2 quanto o GABA regulam independentemente todos as três populações Kiss1 extra-hipotalâmicas, mas suas interações regulatórias podem variar de acordo com a região cerebral.
RO-51	CHEONG <i>et al.</i> , 2015	Camundongo	3 - 4 meses	OVX+E2, diestro	E2 - 1µg/20g de peso	dose única	Abertura vaginal, ciclo estral, fecundidade, análise hormonal (LH), expressão gênica (ESR1)	A ação do E2 nos neurônios GABA é fundamental para o FB+, via receptores ER-α. Neurônios GABA apresentam receptores ER-α. A ação do E2 nos neurônios glutamatérgicos, via ER-α, é fundamental tanto para o FB+ quanto para FB-. Neurônios GABA (nos sistema límbico) inervam neurônios do AVPV. ER-αKO em GABA são inférteis. ER-αKo em GLu são inférteis. Apresentam FB- anormal e FB+ ausente.	ESR1 expresso em neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos são importantes na modulação da rede neuronal de GnRH para a fertilidade. Exclusão de ESR1 em neurônios GABA resulta em prejuízo no FB+. Deleção de ESR1 de neurônios glutamatérgicos produz múltiplas disfunções nas alças de retroalimentação do E2.
HORMÔNIOS ESTEROIDES - PROGESTOGÊNIOS									
RO-31	LIU <i>et al.</i> , 2020	Camundongo C57Bl/6	2,5 meses	OVX, E2, P4, nor-BNI, BIC, CGP-35348, aCSF; KP-54	E2 - 1µg/20g BW; P4-100µg/20g BW; nor-BNI - 0,1µg; BIC - 6ng; aCSF ou CGP-35348 - 0,4µg; KP-54 - 1nmol/30g	E2 - 2 doses sc; P4 - 4 doses ip. Infusões concentrações com taxa de 300nl/h	Análise hormonal (LH), histologia	Progesterona suprime pico de LH por agir em receptores Dyn e GABAA no AVPV. E2+P4 exógeno promove bloqueio do pico de LH. <u>Animais tratados com P4</u> - nor-BNI resgatou pico de LH e adiantou o pico em aprox 1,5h em animais OVX/E2+EB+P. Antagonista do receptor GABAA (bicuculina) resgatou pico de LH. Antagonista do receptor GABAB (CGP-35348) não mostrou aumento de LH. Adm periférica de KP-54 provocou aumento dos níveis plasmáticos de LH.	Supressão do pico de LH por efeito inibitório de P4 em camundongos fêmeas é mediada pela sinalização de receptores dinorfina-KOR e GABA, agindo através dos neurônios Kisspeptina no AVPV do hipotálamo. Aumento de P4 acima do limiar e no timing errado, leva a mudança no padrão de resposta de P4 à hipófise, promovendo bloqueio da secreção de LH.
HORMÔNIOS - PRL									
RO-33	ARAÚJO-LOPES <i>et al.</i> , 2014	Rato wistar e Sprague Dawley	Adulto	OVX, E2, oPRL, bromocriptina	E2 - 10µg/0,2 mL; bromocriptina - 0,5mg/0,2ml ; oPRL 0,5mg/0,2ml -4µg/4µL - 0,5µg/2µL	Variável	Expressão gênica, peso corporal, análise hormonal (LH)	Neurônios Kiss ARC apresentam receptores de PRL e PRL inibe a expressão de Kiss ARC. Animais OVX + PRL diminuíram expressão de Kiss ARC e secreção de LH. Quando acrescentado E2 (OVX+E2+PRL) não houve efeito de Kiss no ARC, mas aumentou expressão de Kiss no AVPV.	Papel da PRL na regulação da Kiss no ARC e consequente secreção de LH. No AVPV, PRL não afetou expressão de Kiss (sem E2). Hiperprolactinemia é capaz de suprimir a secreção de LH e causar infertilidade.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
HORMÔNIOS - PACAP									
RO-50	A ROSS <i>et al.</i> , 2018	Camundongo C57BL/6	1,5 - 4 meses	OVX, OVX2, LEP, KP-10, diestro	LEP - 2µg/5µl, KP-10 - 1nmol/5µl, E2 - 0,625µg	-	Responsividade neuronal, expressão gênica, abertura vaginal, ciclicidade estral, fecundidade, análise hormonal (LH)	PACAP responsivos à leptina são essenciais para o início da puberdade e fertilidade. Deleção de PACAP no PMV leva à função gonadotrófica prejudicada em adultos. Neurônios PACAP PMV são glutamatérgicos, conectando-se monossinápticamente a neurônios Kiss ARC e AVPV/Pen e são essenciais tanto para o controle da liberação tônica do LH (ARC – FB-) quanto da liberação do pico de LH (AVPV – FB+), independente da leptina. Neurônios PACAP com receptores de Leptina interagindo com leptina em outros núcleos hipotalâmicos afetam o FB- de E2.	Parte da sinalização da leptina para o neurônio GnRH acontece via neurônios PACAP do PMV, mas eles não chegam a afetar a reprodução.
CI-3	TUMURBAATAR <i>et al.</i> , 2019	Células hipotalâmicas de camundongo e Rato	Camundongos Adulto e Rato embrionário (R8)	PACAP, E2, PACAP6-38, H89	10nM e 100nM	24h	Expressão e coexpressão gênica	PACAP ↑ expressão mRNA Kiss-1 em células A-50 (AVPV), A-55 (ARC) e nas células fetais rHypoE-8. Antagonista do receptor PACAP (PACAP6-38) ↑ expressão de mRNA de Kiss-1 em A-50 e A-55 (antagonista teve efeito agonista na expressão de Kiss-1). Inibidor de PKA (H89) ↓ expressão de Kiss-1 induzida por PACAP em A-50 e A-55. Apenas nas células A-50, E2 ↑ expressão de mRNA de PACAP. PACAP aumentou a expressão de CRH e NT em ambas as células A-50 e A-55.	PACAP hipotalâmica parece modular o eixo HPG por modular direta ou indiretamente a expressão de Kiss.
HORMÔNIOS - AMH									
RO-63	CIMINO <i>et al.</i> , 2016	Neurônios GnRH de Rato e camundongo	Rata Adulta, Camundongos E12,5, P12 e P90. Feto humano (9 semanas), Hipotálamo mulher 20 anos e homem 72 anos	AMH	Injeções icv 50nM, 0,5mM, 1mM ou 3mM por 5 min. 0,04nM, 0,4nM, 4nM por 1 a 3 min.	4h, 5min 1-3 min.	Expressão de receptores, atividade neuronal (taxas de disparo, pulsos, frequência), análise hormonal (AMH, LH, FSH, GnRH)	AMHR2 é expresso em neurônios GnRH. AMHR2 foi encontrado no córtex, hipocampo e hipotálamo, células endoteliais e glia hipotalâmica (tanócitos). AMHR2 encontrado em embrião, juvenil e adulto (menor a maior qtdade). GnRH expressa receptores ALK2, ALK3 e ALK6. AMH ↑ taxas de disparos de GnRH nos corpos celulares e fibras nervosas. TGFB1 não alterou secreção de GnRH. Pico de LH após 15 min e retorno basal após 30 min de exposição ao AMH. Inibidor de ALK2 ↓ atividade de AMH. Antagonista de GnRH bloqueou efeito de AMH. AMH ↑ frequência de pulsos de LH (semelhante a SOP). Modelo de SOP (PNA) - Sem diferença na concentração plasmática de AMH. AMH e LH positivamente correlacionado em PNA. Concentração plasmática de FSH não diferiu. AMH e FSH não apresentam correlação.	AMH tem ação central na regulação dos neurônios GnRH, estimulando sua secreção e aumentando, consequentemente, a secreção e pulsatilidade de LH.
CI-4	ORIDE <i>et al.</i> , 2021	Células hipotalâmicas de Rato	Adulto e fetais (dia 18 de gestação)	GnRH, KP-10 e AMH	10pM, 100pM e 1nM	24h	Expressão mRNA e proteínas AMHR2, AMH, GnRH, Kiss1, NKB, Dyn-A	A-50 (AVPV) e A-55 (ARC) expressam AMHR2 e AMH (tanto RNA quanto proteína). AMH não estimula expressão de Kiss-1 em A-50 e A-55. AMH estimula expressão de GnRH nas duas células (RNA e proteína). AMHR2 RNA e proteína são expressos em cultura de neurônios fetais. AMH não alterou expressão de Kiss-1 mRNA em neurônios fetais. AMH ↑ expressão de mRNA GnRH em neurônios fetais. AMH ↓ expressão de Kiss-1 induzida por Kisspeptina em A-55. AMH não altera a expressão de Kiss-1R, NKB e Dyn-A	AMH participa da regulação do eixo HPG por estimular expressão de GnRH e parece ser um potente repressor da expressão do gene Kiss1 induzida por kisspeptina.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Dados do Modelo			Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
	Autores	Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEUROTRANSMISSORES AMINÉRGICOS - GABA E GLUTAMATO									
RO-15	GIORGIO <i>et al</i> , 2019	Camundongo BALB/C	2 - 4 meses	GABAB1KO, OVX, VE, KP10, antagonista Kiss1r, agonista Kiss1r, E2.	10µg/kg VE, 1x10 ⁻⁷ molL ⁻¹ agonista e antagonista kiss1r, KP10 10 ⁻⁷ molL ⁻¹ , estradiol 10 ⁻⁸ mol L ⁻¹ , 0,625µgE2	Exp1: - , Exp2: - , Exp3: dose única VE, duração variada. Exp4: explante constante	Expressão e coexpressão gênica, características 1° estro, análise hormonal, pulsabilidade de GnRH	<u>Animais GABAB1KO</u> - Sem diferença no nível sérico e gonadal de E2. Em POA-AH, Sem diferença de mRNA e proteína da aromatase. Sem diferença expressão de mRNA de Esr1 e ↓ expressão da proteína Esr1. ↓ mRNA de Esr2 e sem diferença nas proteínas Esr2. Em MBH, ↑ aromatase ↑ERα/Esr1 ↓ERα-/Esr2. ↓ Ovulação ↓ FSH ↑ mRNA de GnRH1r. Sem diferença no número de oócitos. <u>Animais GABAB1KO OVXE2VAL</u> - ↑ LH ↑ Estradiol. No POA-AH, ↑ mRNA de Esr2 ↑ Kiss1r. Em MBH, ↑ Esr1 ↑ Esr2 ↑ Kiss1r. Cyp19a1 sem diferença. Sem diferença na frequência de pulsos de GnRH. ↑ Massa de GnRH secretada por pulso. ↓ GnRH quando adm antagonista de Kiss1r (Kiss-234). <u>Animais GABAB1KO no AVPV (ambiente pró estro)</u> - Ausência de pico de LH, mas LH ↑ durante todo período. Sem diferença no número de células de Kiss. ↑ não significativo de Cfos+kiss.	GABAB1KO causa aumento da expressão de Kiss1R e administração exógena de Kiss causa dessensibilização desses receptores. A Kiss deixa de ter efeito estimulatório e passa a apresentar redução da secreção de GnRH.
RO-26	ZUJURE <i>et al</i> , 2013	Camundongos C57BL/6J	-	Leptina recombinante, OVX, benzoato de estradiol	leptina - 5mg/kg, Benzoato - 50µg/kg	dose única	Aposições neuronais, concentração plasmática leptina, abertura vaginal, citologia vaginal, ciclicidade estral, análise hormonal (LH), peso corporal	<u>Animais LEPRKO em GABA e Glutamato</u> - ↓LEP em neurônios GABA (ARC, hipotálamo lateral e DMN) e glutamato (PMV, VMN, rPOA ventral, hipotálamo lateral e MPA). Sem diferença de LEP no NTS. <u>Animais LEPRKO GABA</u> - ↑ BW. Abertura vaginal tardia (7 dias) e atraso no primeiro dia do estro. ↓ tempo de proestro ↑ tempo de estro e sem diferença em metaestro/diestro. Atraso no primeiro parto e sem diferença no intervalo entre partos. Sem diferença no número de animais por ninhada. FB- de E2 mantido. FB+ E2 prejudicado. Sem diferença nas aposições GABAérgicas no soma e projeções de GnRH. <u>LEPRKO Glutamato</u> - Efeito metabólico leve. Sem diferença na abertura vaginal e atraso no primeiro dia do estro. Sem diferença nas fases do ciclo e sem efeito na fertilidade.	Hormônio Leptina interfere no início da puberdade e regulação da fertilidade feminina via receptores LEP, principalmente em neurônios GABAérgicos. Receptores LEP em neurônios Glutamatergicos não são necessários para a função reprodutiva normal.
RO-27	ZUJURE <i>et al</i> , 2016	Camundongo	Adulto	Sem intervenção	-	-	Localização e responsividade neuronal	Concentração de neurônios responsivos à leptina ao longo do MS, MnPO e acima do OVLt. Maior responsividade na região medial de ARC, DMN e PMV. Menor responsividade no AVPV, ARC rostral e caudal e LHA. Neurônios GABAérgicos projetando-se para rPOA possuem mesma distribuição acima com exceção do AVPV que mostrou menos marcações.	Neurônios GABA que expressam LEPR no ARC podem ser mediadores da sinalização de leptina para GnRH.
RO-46	GIORGIO <i>et al</i> , 2014	Camundongo BALB/C	PND14 e Adulto	GABAB1, estro	GABAB1 - 0,05pmol/ml	-	Expressão gênica, colocalização neuronal, análise hormonal, peso ovariano e uterino.	<u>Regiões hipotalâmicas</u> - 97,7% neurônios Kiss1 no AVPV/Pen e 71,3% no ARC coexpressam GABAB1. <u>Regiões extra-hipotalâmicas</u> - 66% neurônios Kiss1 no MeA coexpressam GABAB1. Regiões BNST e septo lateral não foram avaliadas por baixa marcação da expressão de kiss1. <u>Animais GABAB1KO</u> - Sem diferença no número de células e mRNA de Kiss no AVPV/Pen e ARC. No MeA, ↑ número de células e mRNA de Kiss. No BNST, ↑ número de células Kiss e sem diferença no mRNA de kiss por célula. No Septo Lateral, ↑ células e mRNA de Kiss. Sem diferença no peso da gônada, útero e níveis de E2 gonadais e circulantes.	GABAB1 (ação direta ou indireta - ainda não elucidado) envolvido na inibição da expressão de kiss1 em regiões extra-hipotalâmica e suas consequências no comportamento sexual, social, ansiedade e regulação de aspectos reprodutivos. GABAB1 não afeta expressão de kiss em regiões hipotalâmicas e alterações GABABKO não estão presentes na fase pré-púbere.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEUROTRANSMISSORES AMINÉRGICOS - GABA E GLUTAMATO									
RO-30	PIET <i>et al</i> , 2018	Camundongo	Adulto	OVX, E2, exposição a luz.	1µg estradiol/20g peso corpo; luz - 2 ou 10Hz (Contínuo) e 10Hz (explosão)	estradiol dose única; luz contínua - 15 ou 30min; luz explosão - 6s a cada 12s ao longo de 30 min	Expressão gênica, atividade neuronal, análise hormonal (LH)	<u>Ativação optogenética de neurônios RP3V-KISS in vitro</u> - Neurônios RP3V/KISS exibiram potenciais de ação em resposta a ativação da luz. ↓ PA com estimulação de 40Hz comparado com frequências 1-10Hz e 20Hz. Neurônios RP3V-KISS que expressam ChR2 responderam 99%±0,1 para luz contínua e 99%±1 com padrão explosão. Luz azul ↑ retardado e reversível no disparo do PA. 71% dos neurônios GnRH ↑ os disparos em resposta a luz azul. <u>Ativação optogenética RP3V-GABA in vitro</u> - Pico de resposta de RP3V-GABA de 100% com 2Hz e 92,7% com 10Hz. Fibras GABAérgicas que expressam ChR2 no rPOA ↑ disparo do PA de neurônios GnRH. Aumentos maiores e mais frequentes com 10Hz. Adm de antagonista receptor GABAA aboliu as respostas de GnRH em 2Hz e 10Hz. Bloqueio do receptor GABAA não teve efeito sobre respostas com 2Hz e 10Hz. <u>Regulação neuronal de RP3V-KISS e RPR3V-GABA na secreção de LH in vivo</u> - Camundongos kiss1-IRES-Cre+ve ↑ LH após ativação de ChR2. Sem diferença no perfil de secreção de LH por exposição contínua ou explosiva. <u>Ativação optogenética dos neurônios RP3V-GABA na secreção de LH in vivo</u> - Sem diferença na secreção de LH com 2Hz. ↑ potente na secreção e pico de LH com 10Hz.	Interação entre neurônios Kiss, GnRH e GABA na secreção de LH, através da estimulação por exposição a luz. Células expostas a 10Hz provocam estimulação de GnRH via GABA/Kiss aumentando secreção/pico de LH. 2Hz não provoca secreção de LH.
RO-35	PIELECKA-FORTUNA; MOENTER, 2010	Camundongo	Adulto	OVX, E2, BIC, APV e CNQX, picrotoxina, Kisspeptina, GABA	E2 - 0,625µg, APV - 20µM, CNQX - 20µM, BIC - 20µM, picrotoxina - 100µM, kiss - 10 ou 100nM, GABA - 0,1nM	estradiol e demais - agudos; kiss - 5 min, GABA - 6x a cada 30s	Sinalizações neuronais. Eletrofisiologia (Rin - resistência de entrada, Rs - resistência em série, Cm - Capacitância de membrana)	Kiss ↑ frequência (ação pré-sináptica) e amplitude (ação pós-sináptica) da transmissão GABAérgica (ação inibitória) para neurônios GnRH na presença de E2 (OVXE2). Kiss ↑ frequência da transmissão glutamatérgica (ação estimulatória) para neurônios GnRH na presença de E2 (OVXE2). Em animais OVX, Kiss não teve efeito em nenhuma das sinalizações. Ação de Kiss dependente de E2 só apresentou efeito no ARC (FB-). No AVPV (FB+) Kiss não tem efeito na sinalização GABAérgica e glutamatérgica com ou sem E2 (OVX e OVXE2).	Ação direta e dependente de estradiol, da Kisspeptina nos neurônios GnRH aumentando transmissão GABAérgica e glutamatérgica e aumentando consequentemente a resposta do neurônio GnRH à ativação de receptores GABAA.
RO-49	CONSTANTIN <i>et al</i> , 2013	Camundongo	2 - 4 meses	KP-10, TTX, muscimol, AMPA, picrotoxina, KCl, Pentobarbital	TTX - 1µM, muscimol - 20µM, AMPA - 30µM, picrotoxina - 100nM, KCl - 30nM, Pentobarbital - 0,2mg	KP-10 - 2min, AMPA - 1min, muscimol - 1min, picrotoxina - 2min	Atividade neuronal	<u>Atividade de neurônios GnRH in vivo</u> - Padrão de disparos dos neurônios GnRH semelhante em estro e diestro. Uso de pentobarbital aboliu pico de LH. ↑ dos disparos após adm de KP-10. ↑ da frequência de disparo após uso do agonista glutamatérgico (AMPA). Adm de agonista do receptor GABAA (muscimol) provocou 3 respostas distintas: ativação repetitiva transitória, parada abrupta do disparo e ativação transiente antes de se tornar silenciosa. ↓ taxa de disparo e ↑ intervalos entre disparos após adm do antagonista do receptor GABAA (picrotoxina). <u>Efeitos do pentobarbital no disparo de neurônios GnRH in vitro</u> - sem diferença na frequência média de disparos dos neurônios GnRH, número de disparos por minuto e intervalos entre disparos.	Neurônios GnRH in vivo exibem considerável heterogeneidade em seus padrões de disparo com semelhanças e diferenças para disparo in vitro. Esses padrões variáveis in vivo são criticamente dependentes do sinal contínuo do receptor GABAA.
CI-8	LIU <i>et al</i> , 2011	Seções cerebrais de Camundongo	Adulto	Estimulação elétrica (GABA) e glutamato	1 ou 2nM	100-600ms intervalos de 60s	Imunorreatividade, atividade e sinalização neuronal.	Seções cerebrais contém células imunorreativas de Kisspeptina e GnRH. Estimulação elétrica do AVPV ativou correntes sinápticas em neurônios GnRH (60%). Neurônios GnRH recebem aportes GABAérgicos (50%) e glutamatérgicos (33%) e mistos no AVPV. Input GABA vindo do AVPV é dominante para os neurônios GnRH e pode ser inibitório ou excitatório. A inibição parece ser mediada por GABAB. Ativação de baixa frequência no AVPV libera GABA (podendo ser inibitório via GABAB ou excitatório) e Glutamato nos neurônios GnRH. Ativação de alta frequência no AVPV libera kiss nos neurônios GnRH.	Neurônios AVPV oferecem input direto de Kiss e GABA/Glutamato para os neurônios GnRH.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEUROTRANSMISSORES AMINÉRGICOS - GABA E GLUTAMATO									
RO-19	SI <i>et al.</i> , 2020	Rato Sprague-Dawley	Dias: 10, 21, 28, 33, 64, Estudo in vitro PND1	Vigabatrin, diestro	Vigabatrin 25µg/ml e 50µg/ml in vitro; vigabatrin adulto 1µg/g	Vigabatrin 20-24h in vitro; vigabatrin adulto 1 injeção	Expressão gênica, distribuição protéica, morfologia/histologia ovariana, análise hormonal (LH, FSH, P4, E2, GABA), abertura vaginal, ciclo estral, peso corporal	GABA-T foi expresso no ARC, PVN e Pen no hipotálamo (em diferentes estágios de desenvolvimento), adeno-hipófise, células da granulosa e oócitos. <u>Efeito do Inibidor de GABA-T em células hipotalâmicas</u> - ↓ mRNA de GABA-T (Abat) ↓ RFRP3 ↑ GnRH ↑ mRNA de Kiss ↓ Gabbr1. <u>Efeito do Inibidor de GABA-T na puberdade</u> - Atraso na abertura vaginal e sem diferença no comportamento. <u>Efeito do Inibidor de GABA-T na expressão de genes reprodutivos</u> - No hipotálamo: ↓ mRNA de Abat ↓ Kiss1 ↓ GnRH ↑ expressão de RFRP3. Sem diferença para Gabbr1. Na hipófise: sem diferença mRNA de Abat e Gabbr1. No ovário: ↓ mRNA Abat e sem diferença no mRNA Gabbr1. <u>Efeito do inibidor de GABA-T nos níveis hormonais no dia da abertura vaginal</u> - ↓ GABA-T ↓ LH ↓ P4. Sem diferenças de FSH, GABA e E2. ↓ número de folículos secundários ↓ corpo lúteo. Pesos e diâmetros dos ovários sem diferença. <u>Efeito inibidor de GABA-T no ciclo estral e desempenho reprodutivo</u> - Comportamento letárgico, ciclo estral desordenado. Sem diferença no tempo de acasalamento e taxa de gestação. Sem diferença no tamanho da ninhada. <u>Efeitos a curto prazo (4h após injeção) do inibidor de GABA-T em genes e hormônios relacionados à reprodução</u> - No hipotálamo: ↓ mRNA de Abat ↓ Kiss1 ↓ GnRH. Sem diferença no mRNA de RFRP3 e Gabbr1. Na hipófise e ovário: sem diferença no mRNA de Abat e Gabbr1. ↓ GABA-T ↓ LH e sem diferença nos níveis de FSH, P4, GABA e E2.	Inibição de GABA-T provoca aumento dos níveis de GABA e aumento da expressão do mRNA de Kiss e GnRH no hipotálamo (GABA sendo estimulador da expressão gênica de Kiss e GnRH no hipotálamo) e redução da expressão gênica de GABA-T, receptor de GABAB e RFRP3 (GABA sendo inibitório sobre mRNA de GABAB, RFRP3 e GABA-T).
NEUROTRANSMISSORES MONOAMINAS - NORADRENALINA (NA)									
RO-14	KALIL <i>et al.</i> , 2016	Rato Wistar	Adulto	OVXE e prazosin	Modelo OVXE 10µg/0,2ml óleo de milho. Exp1: 2-8mg/kg.	Modelo OVXE - 3 dias. Exp1: duas vezes no dia 3 após E2.	Análise hormonal (LH, Kiss, GnRH), expressão e coexpressão gênica	<u>Bloqueio do receptor α-1 adrenérgico (prazosin)</u> - Prejudicou o pico de LH, aboliu o aumento de GnRH e Kiss na ME, bloqueou o aumento da expressão de Kiss1 e da proteína kiss no início da tarde. ↑ Níveis de mRNA de Kiss1 no final da tarde. ↑ mRNA Kiss1 no ARC e ↑ Kisspeptina no início da tarde. Interrupção da expressão do gene circadiano (Per1 e Bmal1) no POA e antecipação do pico da expressão destes genes no ARC. <u>Expressão do receptor α-1 adrenérgico nos neurônios Kiss no POA e ARC</u> - Regiões medial, lateral e ventro-lateral no POA e poucos receptores na região periventricular. No ARC, receptores encontrados de forma difusa. Não há evidências de que neurônios kiss possuem receptores α-1 adrenérgicos em POA e ARC.	Receptores adrenérgicos interferem no pico de LH e síntese de Kisspeptina. Antagonista de receptores adrenérgico bloqueiam pico de LH por abolição da entrada estimulatória de Kiss no corpos celulares e terminais de GnRH. Sinalização alfa-adrenérgica interfere na via circadiana regulando o pico de LH (pré-ovulatório).
NEUROTRANSMISSORES MONOAMINAS - SEROTONINA (5-HT)									
RO-61	BHATTARAI <i>et al.</i> , 2014	Camundongos e células neuronais	A partir de 1,5 meses após OVX	OVX, 5-HT, Gramicidina, TTX, TTX+AARBC, WAY-100635, AARBC+WAY100635, cetanserina, BaCl2, Forscolina, U-73122, GO-6983, fluoxetina	5-HT - 0, 1µM, 10µM, 30µM, 100µM, Gramicida - 2.5-5 g/mL, TTX - ??, AARBC (vários itens), WAY-100635 - 1µM, cetanserina - 30µM, BaCl2 - vários itens Forscolina - 50µM, U-73122 - 10µM, GO-6983 - 1µM, fluoxetina - 30µM	vários	Atividade/sinalização neuronal (GnRH)	5-HT tem ação bifásica sobre neurônios GnRH (maior ação de 5-HT no neurônio GnRH de fêmea adulta em diestro é a de inibição seguida em muitos casos por uma excitação). 5-HT atua através de um mecanismo pós-sináptico para regular a excitabilidade do neurônio GnRH. Hiperpolarização induzida por 5-HT é mediada por receptores 5-HT1a. Excitação pós-inibição estimulada por 5-HT é mediada por receptores 5-HT2a. 70% dos neurônios serotoninérgicos são inibitórios e destes, 50% exibem excitação tardia (efeito bifásico). Proestro (↑E2) 5HT ↓ a inibição das respostas de GnRH e apresentou ausência da resposta bifásica. Diestro (↓E2) 5HT foi predominantemente inibitório. Ações de 5HT são dependentes de E2. Neurônios GnRH apresentam receptores de serotonina 5HT1A (inibitório) e 5HT2A (excitatória). BaCl2 provocou aumento variável na taxa de disparo dos neurônios GnRH e bloqueou parcialmente a hiperpolarização induzida por 5-HT. Bloqueadores de canais de potássio (apamina, tetraetilamônio, glibenclamida) não apresentaram efeito na hiperpolarização mediada por 5-HT. Forscolina bloqueou ação inibitória de 5-HT e amplitude média da hiperpolarização foi reduzida. U-73122 não teve efeito sobre a resposta de excitação. GO-6983 suprimiu a resposta de excitação dos neurônios GnRH.	Excitabilidade da maioria dos neurônios GnRH é regulada pela ação da 5-HT diretamente nos receptores pós-sinápticos 5-HT1A e 5-HT2A. Sua ação é predominantemente hiperpolarizante, inibindo o disparo dos neurônios GnRH, porém muitas células também mostram uma excitação retardada bifásica. Ações de 5-HT variam ao longo do desenvolvimento pós-natal e durante o ciclo estral.

Anexo 9: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Droga	Dose	Duração			
NEUROTRANSMISORES TAQUICININAS - SP/NKA/NKB									
RO-17	NAVARRO <i>et al.</i> , 2014	Camundongo C57BL6	2 - 10 meses	GR73632, GR64349, senktide, OVXE2	agonistas - 600pmol ou 3nmol em 5l de soro fisiológico; E2 - 20g/ml	Injeção única de agonistas. E2 por 1 semana	análise hormonal (FSH, LH) expressão e colocalização gênica	Agonistas de NKA, NKB e SP ↑ secreção de LH em OVXE2 mas não em Kiss KO. mRNA de Tac1 (NKA e SP) expresso em várias áreas do córtex cerebral. No hipotálamo, foi expresso no ARC e VMN (núcleo ventromedial). Neurônios expressando Tac1 no ARC e VMN reduzidos em OVXE2. Não houve expressão de Tac1 no AVPV/Pen. Tac1 (NKA e SP) bastante presente em Kiss no ARC e minimamente presente em Kiss no AVPV e GnRH. Tacr2 ausente em kiss e GnRH no ARC, AVPV e PeN. Tacr3 muito presente em Kiss no ARC e minimamente presente em Kiss no AVPV e GnRH.	Participação das taquicininas SP e NKA no controle central da secreção de GnRH, por ativação de Kiss e/ou possivelmente por ativação direta do GnRH, em neurônios (Tac1) localizados no ARC e/ou VMN.
NEUROTRANSMISORES GASOSO - ÓXIDO NÍTRICO (NO)									
RO-24	HANCHATE <i>et al.</i> , 2012	Camundongo C57BL/6J	2 - 3 meses	KP-10, PI3 quinase, inibidor de NOS. LY294002 (inibidor de PI3-quinase), E2, P4, OVX, diestro	KP-10 - 1nmol; LY294002 - 100mg/kg; inibidor de NOS - 50mg/kg; E2- 1µg/20g, progesterona - 500µg/20g	KP-10, LY294002, inibidor NOS, E2, progesterona - aguda	ciclicidade estral, histologia ovariana, colocalização neuronal, expressão mRNA Kiss, atividade de fosforilação	Neurônios sintetizadores de NO associados a fibras de Kiss. ↑ associações de nNOS e Kiss no MePO, OVLT. Pouca ou nenhuma associação em MS e AVP. Nas regiões MePO e OVLT, LacZ e GPR54 estão presentes em neurônios GnRH e nNOS. No ARC, neurônios sintetizadores de NO estão cercados por fibras de Kiss, mas não expressam os receptores de Kiss (GPR54). Poucas fibras de kiss se unem com neurônios nNOS no PH e DMH. <u>Adm KP10</u> - ↑ fosforilação nNOS restrito na região OVLT-MePO e nenhuma fosforilação em MS, AVP e região tuberosa do hipotálamo. ↑ fosforilação de nNOS em OVX+KP-10+/E2. ↓ da fosforilação de nNOS em OVX GPR54KO. KP10 estimulou a fosforilação de nNOS e AKT, mas não de ERK1/2. Inativação da atividade PI3K anulou capacidade de kiss induzir fosforilação de nNOS e AKT. Inibidor de MAPK U0126 não afetou fosforilação de nNOS e AKT e inibiu fosforilação basal de ERK1/2. <u>KP10L-NAME (inibidor de NOS)</u> - ↑ LH. <u>nNOSKO</u> - ciclicidade irregular, diestro persistente, folículos primários e secundários, folículo de graaf precoce, grandes cistos foliculares. ↓ corpo lúteo.	Neurônios liberadores de NO do MePO e OVLT (possuem receptores de Kiss) são importantes para o FB+ de E2 e participam como interneurônios dos neurônios Kiss e GnRH. Provável Kiss AVPV estimulam NOS no MePO e OVLT a liberar NO no botão terminal do neurônio GnRH. Neurônios NOS no ARC não possuem receptores de Kiss.
CI-7	CONSTANTIN <i>et al.</i> , 2020	Células embrionária de camundongo	-	KP-10	10nM e 100nM	2 min	PA em neurônios GnRH	Tempo de resposta de cálcio foi igual com 10nM e 100nM de KP e o tempo de recuperação de 50% não foi diferente. Inibidor de PP2A, ativador de PP1 e ativador de PP2 não alteraram tempo de recuperação da resposta de cálcio induzida por KP. Tratamento com 2-APB ↓ tempo para atingir recuperação de 50%. Inibidor de PKC (BIM) não alterou tempo para atingir 50% de recuperação. A mistura de bloqueadores de VGCC depressaram o platô de cálcio, mas a resposta de cálcio foi retomada após a sua remoção. PI4K foi bloqueado com wortmanina (10µM) e o tempo de recuperação de 50% foi aumentado. Agente liberador do composto óxido nítrico (DEA/NO) interrompeu o cálcio induzido em resposta a KP. PIP2 induzido por ressíntese de DEA/NO e desativação do canal TRPC facilitou a repetibilidade da resposta de cálcio KP.	A inter-relação de kiss e NO gera modulação do período refratário de neurônios GnRH após exposição a kisspeptina. Isso coloca o NO como importante componente da liberação tônica do GnRH.

Anexo 10: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH na SOP

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Drogas	Dose	Duração			
MODELO SOP DHT/TP/T									
RO-58	MARSHALL <i>et al</i> , 2020	Camundongo	2 - 3 meses	DHT PNA e diestro	250µg	3 dias	Expressão e coexpressão gênica, ciclo estral, atividade neuronal	<u>Modelo SOP DHT pré-natal</u> - Projeções de NPY ARC para neurônios GnRH não são afetados pela exposição a andrógenos. Acíclicos com diestro persistente. Ausência de proestro. ↑ neurônios NPY que coexpressam AR. NPY ARC não coexpressam receptores de P4 e ERα. ↑ frequência de GABA ARC ↑ disparo de neurônios GnRH. Parte do GABA ARC coexpressam NPY.	Neurônios NPY ARC não são remodelados pelo excesso de andrógeno pré-natal como a população GABA ARC mais ampla, indicando que a remodelação do circuito de neurônios GABA-para-GnRH ocorre em uma população não NPY/AgRP atualmente não identificada de neurônios GABA ARC.
RO-9	MARSHALL <i>et al</i> , 2016	Camundongo	2 - 3 meses	DHT PNA	250µg DHT	3 dias	Localização e colocalização neuronal	<u>Modelo SOP DHT pré-natal</u> - Neurônios GABA ARC raramente colocalizam com Kisspeptina (2%), β-endorfina. 1/3 neurônios GABA ARC colocalizam com NPY e poucos colocalizam com TH e nNOS. Mais de 95% dos neurônios NPY colocalizam com GABA. 10% neurônios Kiss colocalizam com GABA. 10% neurônios TH e nNOS colocalizam com GABA.	NPY é uma subpopulação dos neurônios GABA ARC e não tem impacto significativo para SOP. A proporção de neurônios NPY que colocalizam com GABA é igual em ratas controle e modelo de SOP.
RO-60	SILVA <i>et al</i> , 2019	Camundongo C57BL/6	Adulto	DHT PNA, estimulações opto e quimiogênicas <i>in vitro</i> . GnRH, Gabazina, diestro, Fotoestimulação	DHT - 100µL, fotoestimulação - (473nm; pulsos de 5ms) 2Hz, 5Hz, 10Hz, 20Hz e 50Hz, GnRH - 250µg/kg, Gabazina - 5µM	Fotoestimulação - 10 min, GnRH - 1 injeção sc	Ciclo estral, análise hormonal (LH, T), histologia ovariana, atividade neuronal	<u>Modelo SOP DHT pré-natal - Ativação crônica de fibras GABA ARC em fêmeas saudáveis</u> ↓ corpo lúteo, impede ciclicidade, ↑ T, ou seja, provoca características da SOP. <u>Ativação aguda de fibras GABA ARC em fêmeas saudáveis</u> ↑ secreção de LH (amplitude). Fêmeas DHT ↑ da amplitude de LH, porém, ↓ do que fêmeas saudáveis. Fêmeas DHT ↓ LH quando administrado GnRH. Fêmeas DHT + hiperestimulação de GABA ARC ↓ da secreção de LH em comparação com as fêmeas saudáveis e com GABA ARC cronicamente estimulado.	Neurônios GABA ARC podem estimular o eixo hipotálamo-hipofisário e a ativação crônica destes neurônios podem "imitar" os déficits reprodutivos da SOP em mulheres saudáveis. No Eixo HPG as respostas em camundongos PNA podem refletir uma secreção de GnRH/LH de alta frequência e estoques reduzidos de LH, mas também levantam questões sobre a função prejudicada na população GABA ARC e o envolvimento de outros circuitos.
RO-8	CALDWELL <i>et al</i> , 2015	Camundongo	3 - 4 meses	E2 e DHT PNA	DHT PNA 250µg diário; 10mg E2	DHT - 3 dias E2 - 7 dias	Análise hormonal (LH, FSH, P4), morfologia/histologia ovariana, ciclo estral, peso corporal, análise de gordura corporal, expressão gênica	<u>Modelo SOP DHT pré-natal</u> - Ciclo estral interrompido. Cistos ovarianos. ↓ corpo lúteo. ↓ peso ovariano. ↓ P4. Sem diferença nos níveis de LH e FSH em diestro. Sem diferença na expressão de Kiss, NKB e Dyn. ↑ tamanho dos adipócitos, porém sem alteração na gordura corporal. <u>Modelo SOP DHT pré-natal + ARKO</u> - Sem alterações compatíveis com características da SOP. <u>Características neuroendócrinas na resposta ao tratamento com E2</u> - Sem alteração dos parâmetros analisados (mRNA de Kiss no AVPV e ARC, NKB, Dyn, expressão de Kiss1r, Tacr3 e Oprk1, LH, FSH e peso da hipófise), após tratamento com DHT e 7 dias de E2.	Hiperandrogenização pré-natal age diretamente via AR e induz características da SOP mas não provoca deficiência neuroendócrina.
RO-2	OSUKA <i>et al</i> , 2016	Rato Wistar	3 - 3,5 meses	DHT	PNA - 3mg/corpo/dia - PND - 7,5mg/pellet	PNA - 4 dias PND - 90 dias	Peso corporal, ciclo estral, análise hormonal (LH, FSH, E2, P4, T), análise morfológica ovariana, mRNA kiss no AVPV	<u>Modelo SOP DHT Pré-natal</u> - BW e massa ovariana sem diferença, abertura vaginal precoce. Ovários policísticos. ↑ LH ↑ Kiss1 ARC ↑ NKB ARC. P4 sem diferença. ↑ Sinalização de Kiss e NKB no ARC - Características SOP Magra. <u>Modelo SOP DHT pós-natal</u> - ↑ BW ↓ massa ovariana ↓ P4. Sem diferença nos níveis de LH, número e sinalização de Kiss e NKB no ARC - Características SOP Obesa. <u>DHT Pré e pós natal</u> - ciclos estrais irregulares, diestro persistente. Sem diferença nos níveis de FSH, E2 e T, número de células ER-α, PR no ARC, imunoreatividade de kiss e expressão de mRNA de Kiss no AVPV.	Excesso de exposição a andrógeno afeta o eixo HPG seja por exposição pré ou pós-natal. Maiores efeitos semelhantes a SOP quando expostos ao período pré-natal - características "SOP Magra".

Anexo 10: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH na SOP - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Drogas	Dose	Duração			
MODELO SOP DHT/TP/T									
RO-6	BROWN <i>et al.</i> , 2012	Rato Sprague-Dawley	1,5 - 2,5 meses	DHT	5mg (83µg por dia)	26-60 dias	Abertura vaginal, morfologia/histologia ovariana, expressão gênica, peso corporal	<u>Modelo SOP DHT Pré-púbere</u> - ↑ BW ↑ clitorial. Sem diferença no tempo de abertura vaginal. Ausência de corpo lúteo. ↓ peso ovariano. ↑ cistos ovarianos (análise visual). ↓ mRNA de Kiss1 hipotalâmico em PD47 e efeito revertido em PD81. Sem diferença mRNA Kiss1 hipofisária. ↑ Kiss1 na gordura visceral ↑ Kiss1 no ovário. ↓ de células Kiss1 no ARC (quase ausentes). ↑ depleção de fibras Kiss1 no AVPV, PVN e SON. Núcleo Accumbens não foi afetado por DHT.	Exposição ao DHT em pré-púberes pode estar envolvido na patologia da SOP. Porém, dados não consistentes com níveis elevados de LH e reduzidos números de células Kiss hipotalâmica observados em mulheres com SOP. No hipotálamo, mRNA e células Kiss positivas são significativamente reduzidas.
RO-12	IWATA <i>et al.</i> , 2017	Rato Wistar-Imamichi	2,5 - 3,5 meses	DHT, β-estradiol, KP-10, agonista de GnRH	DHT 7,5mg; β-estradiol 25µg/mL; KP-10 1nmol/2µL; agonista GnRH (buserelina) 1µg/0,1mL	DHT - 90 dias, E2 - 6 dias; KP10 - 2 min; Agonista de GnRH - dose única	Expressão e coexpressão gênica, morfologia/histologia ovariana, peso corporal, ciclo estral, análise hormonal (LH, E2), pulsatilidade LH.	<u>Modelo SOP DHT pré-púbere - Ovário intacto</u> : ↓ mRNA Kiss AVPV ↓ mRNA Kiss ARC. Ausência de pico LH. ↑ BW ↓ peso ovariano. Diestro persistente e ausência de corpo lúteo. Injeção de Kiss no 3V central e agonista (iv) de GnRH não provocou alteração da secreção de LH. <u>Modelo SOP DHT pré-púbere - OVX</u> : ↓ mRNA Kiss ARC ↓ NKB ARC. ↓ Níveis LH ↓ Amplitude e frequência de pulso LH. Supressão de LH pulsátil. <u>Modelo SOP DHT pré-púbere - OVX2</u> : Ausência de surto e pico de LH. Sem diferença mRNA Kiss1. ↓ Kiss1 expressando c-fos. Sem diferença no número de células Kiss1 e GnRH-ir no POA. Sem diferença de fibras de GnRH-ir na ME. <u>Coexpressão de kiss e AR no AVPV e ARC</u> - 63% células Kiss1 ARC expressam AR. 1,5% células Kiss1 no AVPV expressam AR.	Excesso de andrógenos e estrogênios afetam função hipotalâmica e hipofisária suprimindo a expressão de Kiss ARC, picos e pulsatilidade de LH. Kiss1 no AVPV parece não ser afetado diretamente por andrógenos. Ratas DHT pré-púbere apresentam alta expressão de AR em neurônios Kiss ARC e baixa expressão de AR nos neurônios kiss AVPV.
RO-53	CHAUDHARI <i>et al.</i> , 2016	Rato Charles Foster	1 mês	Propionato de testosterona (TP), diestro	10mg/kg	35 dias	ciclicidade estral, OGTT, análise hormonal (T, E2), histologia ovariana, conteúdo de neurotransmissores	<u>Modelo SOP TP</u> - Diestro prolongado. ↑ T. Sem diferença E2. ↑ Cistos ↑ BW. Alteração da ciclicidade. Intolerância à glicose. ↓ NA ↓ DOPA ↓ 5-HT ↓ GABA ↓ Ach ↓ Epinefrina	Papel da alteração de neurotransmissores no aumento da pulsatilidade do neurônio GnRH e alteração da razão de secreção LH/FSH no modelo de SOP induzida por TP. Associação da redução destes neurotransmissores com aumento da incidência de sintomas de ansiedade e depressão.
RO-5	MARCONDES <i>et al.</i> , 2017	Rato Wistar	3 meses	Testosterona ou Estradiol	T - 1,25mg; E2 - 0,5mg	dose única	Análise hormonal (LH, T, E2), expressão gênica, ciclo estral, morfologia/histologia ovariana	<u>Modelo SOP T neonatal</u> - ↑ expressão de AR e ERβ no hipotálamo. ↓ expressão de mRNA Kiss ↑ LH ↑ T. Anovulação, ovário policístico. <u>Modelo SOP E2 neonatal</u> - Sem alteração nos níveis hormonais. ↓ mRNA Kiss1 ↓ Tac3 (NKB) ↓ ERα ↑ mRNA GPR54. Anovulação, ovário policístico.	Diferentes fenótipos endócrinos de SOP exibem expressão transcricional de componentes do sistema Kisspeptina e esteróides sexuais de forma distinta. Downregulation do gene Kiss nos dois modelos de SOP.
MODELO SOP LET									
RO-1	A ESPARZA <i>et al.</i> , 2020	Camundongo C57BL/6	1 - 2,5 meses	LET, OVX	50µg/dia	0 dias contínuo	Avaliação hormonal (T, E2, LH), peso corporal. Expressão gênica, ativação neuronal	<u>Modelo SOP LET</u> - ↑ T ↑ BW ↑ E2 ↑ Pulsatilidade, frequência, amplitude, níveis basais de LH ↓ interpulsos de LH. ↑ expressão, número de células e mRNA de Kiss1 ARC. ↑ Expressão e número de células Tac2 (NKB) e PDyn ARC. ↑ Ativação neuronal (Kiss1+cfos) de neurônios Kiss no ARC.	O aumento de neurônios Kiss ARC ativos e da expressão de kiss, Dyn e NKB aumentam a pulsatilidade, frequência e amplitude de LH – contribuindo para o aumento de andrógenos.
RO-4	ALIABADI <i>et al.</i> , 2017	Rato Wistar	2,5 meses	LET, diestro e proestro	1mg/kg	21 dias	Análise histológica, peso corporal, análise hormonal (FSH, LH, T), ciclo estral, contagem celular - Kiss	<u>Modelo SOP LET</u> - ↑ BW ↑ cistos ovarianos ↑ LH ↑ T ↑ número de células Kiss ARC ↓ número de células Kiss AVPV. Pequeno ↑ FSH.	Letrozol afeta a regulação do eixo HPG interferindo na ação da kisspeptina provocando ↑ células Kiss ARC (FB-) e ↓ células Kiss AVPV (FB+)

Anexo 10: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH na SOP - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Drogas	Dose	Duração			
MODELO SOP LET									
RO-7	MATSUZAKI <i>et al</i> , 2017	Rato Wistar	3 meses	LET	0,4mg/dia	9 semanas	Expressão gênica, análise hormonal, morfologia/histologia ovariana, peso corporal, ovário e uterino	Modelo SOP LET - ↑ BW ↑ mRNA Kiss ARC ↑ peso ovariano ↓ peso uterino ↑ LH ↑ T ↓ E2. Sem diferença nos níveis de FSH e mRNA Kiss AVPV. Anovulação persistente. ↑ cistos ovarianos ↓ células da granulosa. Células da teca espessa. Ausência de corpo lúteo e ↑ número de folículos.	Letrozol induz características da SOP afetando eixo HPG e aumento da expressão de mRNA de Kiss1 no ARC.
RO-52	CHAUDHARI <i>et al</i> , 2018a	Rato Charles Foster	2 - 3 meses	LET	0,5mg/kg	21 dias	Peso corporal, OGTT, ciclicidade estral, análise hormonal (E2, P4 e T), histologia/morfologia ovariana, expressão gênica	Modelo SOP LET - ↑ T ↓ P4. Sem alteração E2. ↑ cistos ↓ corpo lúteo. ↑ % animais acíclicos e persistência de diestro. ↑ BW. Intolerância a glicose. ↑ I ↑ RI ↑ GnRH1 hipotalâmico ↑ GnRHR hipofisário ↓ da expressão GnRHR hipotalâmica. ↑ LH/FSH ↑ FSHb ↑ LHb ↓ 5-HT ↓ NA. ↓ Epinefrina no hipotálamo e hipófise. ↓ DOPA ↓ GABA ↑ Glutamato. ↓ TDC (exceção hipocampo). ↑ GABAT. ↓ GAD e ↓ TH no hipotálamo e hipófise. ↑ MAO (A e B) ↑ COMT no hipotálamo e hipófise. ↑ AChE no hipotálamo, hipófise e hipocampo. ↓ GDH ↓ Receptores 5-HT ↓ a1AR ↓ D2R ↓ GABA B1. ↓ Receptores muscarínicos acetilcolina 2 (M2AChR) no hipotálamo e hipófise e sem efeito no hipocampo e cortex frontal. ↑ NMDA	Papel dos neurotransmissores no desenvolvimento das características neuroendócrinas da SOP, incluindo também sintomas de depressão, mudanças de humor e ansiedade. Intensificação de sinal excitatório (glutamato) e diminuição correntes inibitórias (serotonina, dopamina, GABA e acetilcolina), pode ser responsável pelo aumento da pulsatilidade GnRH e LH, levando ao aumento da relação LH/FSH, conforme observado na SOP.
MODELO SOP VE									
RO-55	SOTOMAYOR-ZÁRATE <i>et al</i> , 2011	Rato Sprague-Dawley	2 meses	VE, TP, DHT, estro	EV - 0,1mg em 50µL óleo, TP - 1,0mg em 50µL de óleo, DHT - 1,0mg em 50µL de óleo	injeção única durante as primeiras 12h de vida	morfologia/histologia ovariana, conteúdo de neurotransmissores	Modelo SOP E2 (EV) neonatal - ↑ 5-HT ↑ DOPA ↑ NA ↑ Glutamato ↓ GABA ↓ folículos primordiais ↑ folículos atresícos ↑ cistos. Modelo SOP T (TP) neonatal - ↑ Glutamato ↓ 5-HT ↑ NA ↓ folículos primordiais ↓ folículos atresícos ↑ cistos. Modelo SOP T (DHT) neonatal - Sem alteração da morfologia ovariana.	Tratamento neonatal com EV e TP causam efeitos distintos no desenvolvimento folicular e ovariano. Tratamento com DHT neonatal produz efeitos androgênicos gerais mas não afeta desenvolvimento folicular e ovariano.
RO-56	ZANGENEH <i>et al</i> , 2011	Rato Wistar	2 meses	VE, ioimbina, lesão neuroquímica no LC (2µl de bromidrato de 6-OHDA)	VE - 2mg/0,2ml de óleo, Yoh - 0,4mg/kg	dose única	ciclicidade estral, análise hormonal (E2, LH, FSH), morfologia/histologia ovariana	Modelo SOP VE + lesão de LC - ↑ E2 com ou sem lesão de LC. Sem alteração de FSH e LH. Modelo SOP VE + lesão de LC + Adm Ioimbina - ↑ E2 ↑ corpo lúteo ↓ cistos ↑ folículos pequenos saudáveis ↑ hipertecose. Ovulação.	Ratos com SOP induzida por EV aumentaram a atividade simpática. Lesão LC e ioimbina diminuíram o número de cistos e aumentaram o corpo lúteo e folículos desenvolvidos em ratos SOP.
MODELO SOP OUTAS INTERVENÇÕES									
RO-57	ARAO <i>et al</i> , 2019	Camundongo C57BL/6J	1 mês	Inibidor GnRH, hCG, OVX, E2 agudo, E2 crônico	Inibidor GnRH - 60µg, hCG - 0,4UI/ml, E2 agudo - 200ng/rato, E2 crônico - 5µg/rato	A cada duas semanas por 4 semanas. hCG - 10ml/h por 6min (1ml) e depois repouso durante 300 min (5h) durante 1 semana, E2 agudo - 3h, E2 crônico - a cada 48h por 96h.	Análise hormonal (T, LH, E2), expressão gênica, histologia/morfologia ovariana, pulsatilidade de LH	Modelo SOP ERαKO em todas as regiões com exceção da hipófise - Níveis de LH e E2 normal comparado com WT. ↑ T em PitERthKO e ERαKO comparado com WT (ERαKO e PitERthKO sem diferença). Expressão dos genes Lhb, Cyp17a e Cyp19a sem diferença entre PitERthKO e WT e ambos os grupos ↓ que ERαKO. Expressão de Cga e Hsd17b3 ↑ em ERαKO e PitERthKO. Cistos ovarianos e cistos hemorrágicos mais graves em PitERthKO do que ERαKO. Níveis de LH ↓ após tratamento com antagonista de GnRH no grupo ERαKO. ↓ T e ↓ Hsd17b3 após tratamento com antagonista de GnRH nos grupos PitERthKO e ERαKO. Variação na frequência de pulso de LH e ausência de pico de LH em PitERthKO. Sem diferença na amplitude do pico em PitERthKO. Em ERαKO houve variação da amplitude e ↓ variação da frequência de pulso. E2 por 3h - sem diferença nos níveis de LH nos grupos ERαKO e PitERthKO. E2 por 96h - ↓ de LH no grupo tratado do PitERthKO e WT comparado com veículo e sem diferença no grupo ERαKO. Expressão de Lhb após 3h de E2 sem diferença entre os grupos e tratamentos. Após 96h de E2 sem diferença entre o tratamento e veículo nos grupos PitERthKO e ERαKO na expressão de Lhb e Gnhrh e no grupo WT o tratamento ↓ a expressão de Lhb e Gnhrh.	ERα hipofisário está envolvido na regulação do FB- de E2, enquanto o ERα hipotalâmico é necessário para o controle preciso da secreção de LH. Ausência de ERα hipotalâmico gera descontrole na secreção de LH e aumento de cistos como na SOP. ERα hipofisário é importante para FB- de E2, porém, ausência de ERα hipotalâmico não é capaz de proteger da SOP.

Anexo 10: Análise qualitativa - Neurotransmissores envolvidos na modulação da atividade dos neurônios GnRH na SOP - continuação

CÓD ARTIGO	Autores	Dados do Modelo		Dados da Intervenção			Desfecho analisado	Resultados	Conclusão
		Modelo Animal	Idade	Intervenção/ Drogas	Dose	Duração			
MODELO SOP OUTAS INTERVENÇÕES									
RO-54	YU <i>et al.</i> , 2016	Camundongo C57BL/6	1,5 meses	DHEA, HFD	DHEA - 6mg/100g de peso, HFD - 60% de gordura	20 dias	Testes comportamentais (FST, TST, OFT), medição de monoaminas	<u>Modelo SOP DHEA pré-púbere</u> - ↑ comportamento do tipo depressivo. ↓ DOPA ↓ NA ↓ 5-HT ↓ DOPAC ↓ 5HIAA.	Tratamento com DHEA para indução da SOP exibiu comportamento semelhante à depressão via modulação de monoaminas cerebrais e/ou seus metabólitos. Esses efeitos não foram significativamente alterados quando associado com dieta rica em gordura. Isso implica no hiperandrogenismo para os sintomas psicológicos em mulheres com SOP.
RO-3	KONDO <i>et al.</i> , 2016	Rato Estirpe Wister-Kyoto	2 - 2,5 meses	RU486	200µL (33,3mg/mL - 4mg/corpo diário)	2 semanas	Ciclo estral, morfologia/histologia ovariana, expressão gênica, análise hormonal (LH, FSH, E2, P4, T)	<u>Modelo de SOP RU486</u> - Ciclos estrais irregulares com estro permanente. Parada do crescimento folicular. ↓ folículos antrais ↑ folículos atresicos ↑ E2 no estro. Tendência ↑ LH e T (sem diferença estatística). Sem efeito nos níveis de P4 e FSH. Sem diferença na secreção pulsátil LH. ↑ amplitude média de pulsos de LH. ↑ células positivas de Kiss no ARC.	Sugerem que o bloqueio da progesterona suprime a secreção de FSH. Associação entre ausência de feedback de progesterona e upregulation de kiss no ARC.
RO-10	SHAABAN <i>et al.</i> , 2018	Rato Sprague-Dawley	1 - 2,5 meses	Exposição constante a luz fluorescente	350lux a 1m2 do chão	90 dias	Análise hormonal (T, FSH, LH), PCR, morfologia/histologia ovariana, expressão gênica	<u>Modelo SOP por exposição a luz constante</u> - ↑ císticos ovarianos. Alteração de espessura e estrutura da parede folicular. Ausência de corpo lúteo. ↓ folículos secundários ↑ vesículas no citoplasma das células do estroma, na medula ↑ T. Sem diferença nos níveis de FSH e LH. ↓ expressão de mRNA RFRP3 (região DMH).	Diminuição de RFRP3 pode reduzir seu efeito inibitório sobre GnRH, portanto, o fato dele estar reduzido na SOP é mais um fator que contribui na estimulação do GnRH e aumento dos níveis de LH na SOP.
RO-11	NOORANIZADEH <i>et al.</i> , 2018	Rato Sprague-Dawley	1 - 2,6 meses	Exposição constante a luz fluorescente	350lux a 1m2 do chão	90 dias	Análise hormonal (T, E2, P4, FSH, LH e PRL), morfologia/histologia ovariana, expressão gênica	<u>Modelo SOP por exposição a luz constante</u> - ↑ número e tamanho de folículos terciários ↑ número folículos atresicos ↓ corpo lúteo ↓ número de folículos secundários ↑ mRNA MC4R (6x maior). Sem diferença mRNA Kiss. Sem alteração dos níveis de LH, P4 e taxa LH/FSH. ↓ T em primíparas ↓ E2 ↑ PRL em nullparas.	SOP induzida por exposição à luz constante aumenta a expressão de MC4R no ARC mas não altera expressão de mRNA de Kiss1. Exposição à luz contínua por 90 dias pode provocar características da SOP relacionadas a alterações metabólicas.