

Campus Realengo

Curso De Graduação Em Farmácia

Stefany Alexandre Bezerra

Disfunção Neuroendócrina na
Síndrome do Ovário
Policístico: Impacto na
Susceptibilidade de Doenças
Neurodegenerativas

Rio de Janeiro

2024

STEFANY ALEXANDRE BEZERRA

DISFUNÇÃO NEUROENDÓCRINA NA SÍNDROME DO OVÁRIO
POLICÍSTICO: IMPACTO NA SUSCEPTIBILIDADE DE DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao IFRJ/*campus* Realengo, como parte do
requisito parcial para a obtenção de grau de
bacharel em Farmácia

Orientadoras: Prof. Dra. Alexandra de Faria;
Prof. Dra. Giselle Fazzioni; e Dra. Raquel da
Costa

Rio de Janeiro

2024

B574d Bezerra, Stefany Alexandre

Disfunção Neuroendócrina na SOP: impacto na susceptibilidade de doenças neurodegenerativas / Stefany Bezerra - Rio de Janeiro, 2024.

38 f. : il.

Orientação: Alexandra de Faria Do Amaral.

Coorientação: Giselle Fazzioni Passos.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2024.

1. Disfunção neuroendócrina. I. Amaral, Alexandra de Faria do. II. Passos, Giselle Fazzioni. III. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. IV. Título

CDU 615

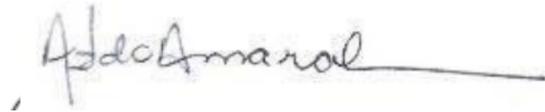
STEFANY ALEXANDRE BEZERRA

DISFUNÇÃO NEUROENDÓCRINA NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO:
IMPACTO NA SUSCEPTIBILIDADE DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao IFRJ/campus Realengo, como parte dos
requisito parcial para a obtenção de grau de
bacharel em Farmácia

Aprovado em: 17/09/2024.

Banca Examinadora



Profa. Dra. Alexandra de Faria do Amaral

(Orientadora interna - IFRJ)



Dra. Raquel da Costa

(Co-orientadora - UFRJ)



Profa. Dra. Giselle Fazzioni Passos

(Orientadora externa - UFRJ)



Profa. Dra. Carla Prieto

(Membro interno - IFRJ)



Msc. Emanuelle Vasconcelos

(Membro externo - UFRJ)

Rio de Janeiro
2024

AGRADECIMENTOS

Assim como grande parte dos sonhos que concretizei, me graduar em Farmácia foi um sonho que partiu de mim mais foi sonhado por inúmeras pessoas ao meu redor.

Agradeço primeiramente a Deus e Santa Clara, por me permitirem chegar até aqui, se não fosse por sua misericórdia e sua proteção, com certeza eu não estaria aqui. Agradeço a minha mãe, Valdete, que sob muito sol e renúncia me fez chegar aqui pela sombra e com água fresca, que sempre me incentivou a estudar e ser a melhor do que fui antes pois sei que antes mesmo de pensar nela, fez com que todos os meus sonhos se realizassem.

Agradeço à minha família, Alexandre e Bezerra, por sempre se preocuparem e tentarem me ajudar de toda a maneira. Sou grata a todos, mas não poderia deixar de citar, em especial: minha vó Marina, que sempre lançava palavras positivas sobre a minha vida e orava para que tudo corresse bem, minha tia Ivete por sempre me incluir em suas orações e por ser um porto seguro quando eu e minha mãe mais precisamos, mesmo que de longe. Minhas primas Ariane e Maísa, que mesmo de longe, traziam leveza e alegria em cada conversa e momento juntas.

Agradeço à minha família de coração, aquela que a gente escolhe em vida, à minha vizinha e madrinha Alba, por todo cuidado, carinho e amor desde quando eu era um bebê, a minhas primas de coração Shayane e Natasha por toda a parceria e amizade de todos esses anos, aos meus afilhados e sobrinhos de coração Sophia, Danilo, Laura e Elisa, as crianças que eu mais amo nessa vida.

Agradeço à minha amiga e irmã Giovana, por me mostrar que a amizade vai muito além de momentos e que juntas somos fortes e chegamos mais longe.

Agradeço à minha amiga e irmã Maria Clara, por sempre me apoiar nos momentos alegres e tristes. Agradeço por segurar a minha mão e acreditar em mim até quando eu mesma duvidei.

Agradeço as amigades que o IF me proporcionou, em especial: Beatriz, Gabrielle, Jessyca e Gabriela, se não fosse pelo apoio, companheirismo de vocês, não seria possível eu ter chegado até aqui. À Caroline, Soraya e Letícia, minhas veteranas queridas que viraram amigas por não me fazerem desistir e sempre trazerem incentivo e apoio para mim. À Lourenço e Rayane por me ajudarem em

todas as minhas dificuldades dentro e fora da faculdade e pelos momentos de descontração.

Agradeço ao IFRJ - Campus Realengo, que me proporcionou durante esses 5 anos, um ensino público, de qualidade, abrindo caminhos e conexões e me qualificando não só para o mercado de trabalho, mas também moldando o meu caráter como cidadã. Aqui, eu aprendi que a instituição pública salva vidas e realiza sonhos.

Agradeço as amizades que fiz durante meus estágios, em especial, na Drogaria Venâncio, à minha companheira de manhã, Andreia que foi uma mãe pra mim, sempre cuidando de mim, me orientando e me ensinando com todo o amor e carinho que só ela tem. Agradeço à Maria da Paz, uma amizade que vou levar para sempre e sei que posso contar em todos os momentos. Agradeço à Regina Matos, futura colega de profissão, por todos os ensinamentos e conselhos, espero ser metade da grande profissional que você é.

Agradeço à minha orientadora da UFRJ, Giselle Fazzioni, por abrir as portas do mundo científico com muito carinho para mim, me apresentando o mundo da Neurociência e por ter aceitado o desafio de me orientar. À minha orientadora Raquel Costa, por ter sido uma grande parceira nos meus últimos meses no laboratório, agradeço por todo o auxílio nesse trabalho, por toda confiança e dedicação, conversas e conselhos e as caronas na volta pra casa.

Agradeço à minha orientadora da IFRJ, Alexandra de Faria, por aceitar me orientar e todo o carinho e confiança desde o primeiro período. Tenho muito orgulho de ter sido sua aluna e monitora ao longo da graduação e ter feito parte da sua história dentro do IFRJ.

Agradeço ao pessoal do Laboratório de Neurologia e Comportamento, na UFRJ, em especial: Emanuelle Vasconcelos e Letícia Maria que desde o começo me acolheram e me ensinaram boa parte das coisas que sei, a Isabella e Flávia que saíram de colegas de Iniciação Científica e viraram minhas amigas, por todo o apoio e companheirismo.

RESUMO

Nas últimas décadas, observou-se um aumento significativo na expectativa de vida. Estima-se que, na América Latina, entre 1980 e 2025, a população total deverá crescer 271%, enquanto a população com mais de 60 anos apresentará um aumento de 412%. Embora esses números indiquem um progresso em termos de longevidade, o aumento do número de anos vividos não está necessariamente associado a uma melhora na qualidade de vida. Entre as doenças prevalentes nesse grupo etário, destaca-se a doença de Alzheimer (DA). Estudos recentes demonstram que algumas doenças também comuns a essa faixa etária, como a diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade possuem mecanismos patogênicos em comum com a DA, que representa um dos distúrbios neurodegenerativos relacionados à idade mais comuns. A resistência à insulina e inflamação crônica associadas a estas doenças têm sido apontadas como importantes mediadores de deterioração sináptica e perda de memória na DA. Outra condição que também é caracterizada por alterações metabólicas e neuroendócrinas significativas é a síndrome do ovário policístico (SOP), que afeta 6-8% das mulheres em idade reprodutiva. A SOP, que está associada à obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes mellitus do tipo 2, é importante na ocorrência da resistência à insulina no tecido cerebral, uma vez que foi demonstrada redução no metabolismo de glicose no córtex e hipocampo de maneira semelhante à observada na DA. Além disso, alterações cognitivas têm sido descritas em mulheres com SOP, reforçando a hipótese de que as alterações neuroendócrinas observadas na doença poderiam contribuir para o desenvolvimento da DA. O presente trabalho avaliou, através do uso de modelo experimental murino pré estabelecido, a possibilidade da SOP e as disfunções neuroendócrinas associadas e sua relação a um maior risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O presente trabalho padronizou um modelo experimental para indução da SOP em camundongos e evidenciou a reversão do prejuízo cognitivo após 75 dias e demonstrou que o protocolo é viável para estudos futuros sobre os efeitos da SOP no sistema nervoso central e sua possível relação com doenças neurodegenerativas como o Alzheimer.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico. Neurodegeneração. Envelhecimento. Saúde da Mulher. Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

In recent decades, the average life expectancy has increased drastically, and it is estimated that, in Latin America, between 1980 and 2025, there will be an increase of 271% of the total population, while the increase in the population over 60 years old will be 412%. Despite these positive figures, the increase in the number of years lived is not linked to a better quality of life. Among the diseases common to this group is Alzheimer's disease (AD). Recent studies demonstrate that some diseases also common to this age group, such as type 2 diabetes mellitus and obesity, have pathogenic mechanisms in common with AD, which represents one of the most common age-related neurodegenerative disorders. Insulin resistance and chronic inflammation associated with these diseases have been implicated as important mediators of synaptic deterioration and memory loss in AD. Another condition that is also characterized by significant metabolic and neuroendocrine changes is polycystic ovarian syndrome (PCOS), which affects 6-8% of women of reproductive age. PCOS, which is associated with obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus, is important in the occurrence of insulin resistance in brain tissue, as a reduction in glucose metabolism in the cortex and hippocampus has been demonstrated to be similar to that observed in AD. Furthermore, cognitive changes have been described in women with PCOS, reinforcing the hypothesis that the neuroendocrine changes observed in the disease could contribute to the development of AD. The present project aims to evaluate, through the use of an experimental murine model, the possible association between polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated neuroendocrine dysfunction, and the possible association to a greater risk of developing neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. The present work standardized an experimental model for inducing PCOS in mice and demonstrated the reversal of cognitive impairment after 75 days and demonstrated that the protocol is viable for future studies on the effects of PCOS on the central nervous system and its possible relationship with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome . Neurodegeneration. Aging. Women's Health. Diabetes Mellitus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - População residente no Brasil.	11
Figura 2 - Gráfico das flutuações hormonais.	12
Figura 3 - Critérios diagnósticos da SOP.	17
Figura 4 - Esquema da etiologia e características clínicas da SOP.	18
Figura 5 - Alterações ponderais acompanhadas a partir da 1 ^a dose do fármaco até 90 dias após o encerramento do protocolo.	29
Figura 6 - Primeira aferição de glicemia (jejum) por administração de solução de glicose 2g/kg via intraperitoneal (n=5).	30
Figura 7 - Resultados das análises comportamentais (etapa de teste)	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP	Adenosina Trifosfato
AusDiab	Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira hematoencefálica
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CMC	Carboximetilcelulose
CMRglu	Taxa Metabólica Cerebral De Glicose
DA	Doença de Alzheimer
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína De Alta Densidade
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile 1
IGT	Tolerância à Glicose Prejudicada
IL-1, IL-2, IL-6	Interleucinas 1, 2 e 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
OF	Objeto Familiar
ON	Objeto Novo
PubMED - NCBI	<i>U.S. National Library of Medicine</i>
RO	Reconhecimento de Objeto
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SOP	Síndrome Dos Ovários Policísticos
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TTG	Teste De Tolerância à Glicose
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	A PERSPECTIVA DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	10
1.2	ENVELHECIMENTO FEMININO E SUAS NUANCES	11
1.2.1	Envelhecimento Feminino e Menopausa: Impactos Hormonais e Fisiológicos	13
1.2.2	Impacto da Queda de Estrogênio na Função Cognitiva	14
1.3	SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS	16
1.4	DESFECHOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA INSULÍNICA E ÀS ALTERAÇÕES HORMONAIS E METABÓLICAS	20
1.5	DOENÇA DE ALZHEIMER EM MULHERES	21
1.4	OBJETIVOS	22
1.4.1	Objetivo Geral	22
1.4.2	Objetivos Específicos	22
2	DESENVOLVIMENTO	23
2.1	METODOLOGIA	23
2.1.1	Revisão bibliográfica	23
2.1.2	Modelo animal	23
2.1.2.1	<i>Modelo de indução farmacológica da SOP</i>	24
2.1.2.2	<i>Avaliação de glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose (TTG)</i>	24
2.1.2.3	<i>Teste de Reconhecimento de Objeto (R.O)</i>	24
2.1.2.4	<i>Análise estatística</i>	26
2.2	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
2.2.1	Análises experimentais: relação entre a SOP e a suscetibilidade e a doenças neurodegenerativas	28
2.2.1.1	<i>Acompanhamento das alterações antropométricas e metabólicas</i>	28
2.2.1.2	<i>Avaliação comportamental através do teste de reconhecimento de objetos (R.O)</i>	30
3	CONCLUSÃO	33

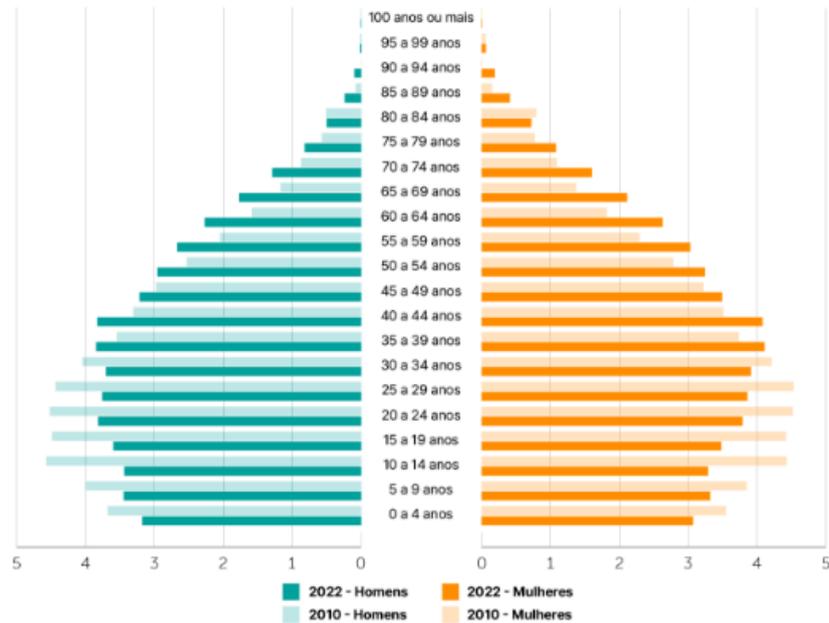
1 INTRODUÇÃO**1.1 A PERSPECTIVA DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL**

O envelhecimento bem-sucedido é frequentemente associado a um estilo de vida saudável, que inclui a prática regular de exercícios físicos, uma alimentação equilibrada e a abstinência de hábitos prejudiciais, como o tabagismo. De acordo com Tomasini (2007), tais práticas contribuem para uma expectativa de vida mais longa e de melhor qualidade. No entanto, o conceito de envelhecimento saudável é altamente individualizado e depende de uma variedade de fatores ambientais, sociais, econômicos e culturais que afetam a saúde física, psicológica e emocional dos idosos (Macena et al., 2018).

Os fatores sociais, ambientais e de saúde têm um impacto direto na qualidade de vida e no bem-estar dos idosos. Estudos mostram que indivíduos com menor nível socioeconômico frequentemente enfrentam piores desfechos de saúde e uma menor expectativa de vida. Essas disparidades sociais são determinantes significativos da mortalidade e da funcionalidade dos indivíduos (Barcelos-e Lima Costa et al., 2009). A falta de políticas públicas eficazes que abordem essas condições sociais pode aumentar a vulnerabilidade dos idosos e comprometer o envelhecimento saudável. A capacidade dos idosos de viver de forma saudável e autônoma está fortemente ligada às condições de vida, incluindo acesso a saneamento básico, segurança alimentar e serviços de saúde (Giacomin et al., 2018).

Dados das Nações Unidas (2022) indicam que a população mundial de pessoas com 65 anos ou mais é aproximadamente 761 milhões, o que representa cerca de 10% da população global. As previsões apontam que esse número deve mais que dobrar até 2050, alcançando cerca de 1,6 bilhões de idosos, ou 16% da população mundial. No Brasil, a tendência de envelhecimento populacional acompanha o padrão global. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022), a proporção de brasileiros com 65 anos ou mais era de 4,0% em 1980. Em 2022, esse grupo representava 10,9% da população (Figura 1), marcando o maior índice registrado nos Censos Demográficos.

Figura 1 - População residente no Brasil.



Fonte: Censo demográfico de 2022: população por idade e sexo.

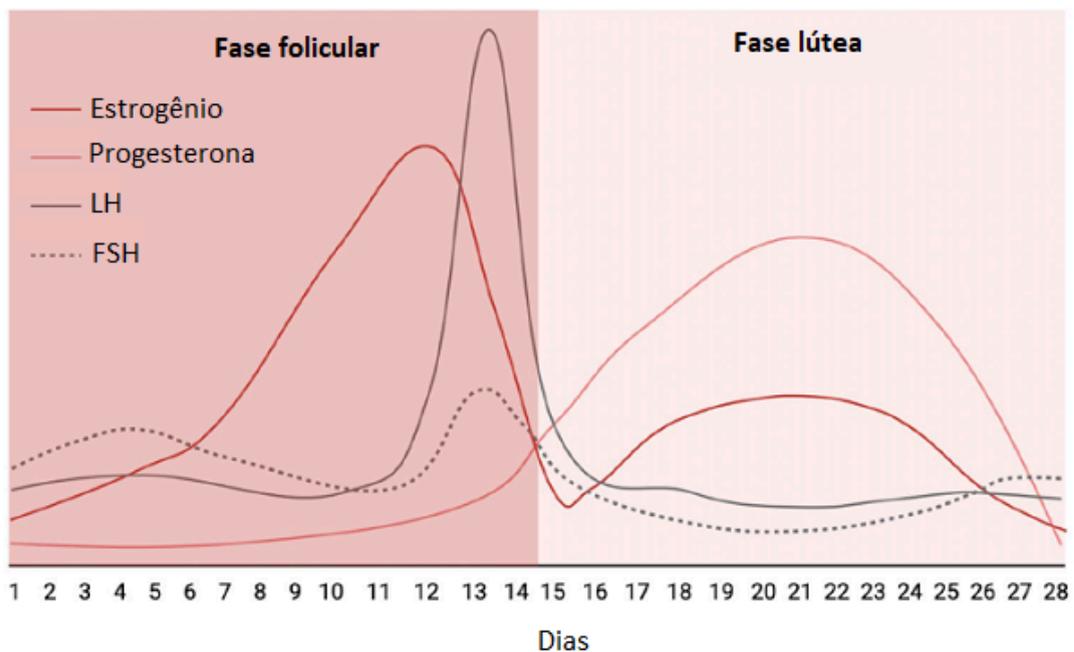
1.2 ENVELHECIMENTO FEMININO E SUAS NUANCES

Apesar de a expectativa de vida das mulheres ser, em média, superior à dos homens, essa longevidade nem sempre é acompanhada por uma boa qualidade de vida. O processo de envelhecimento feminino apresenta características distintas em comparação ao masculino, em grande parte devido às mudanças hormonais e neuronais que ocorrem ao longo da vida das mulheres (Cleveland et al., 2019).

A maturação do sistema hormonal feminino é um processo complexo que começa na puberdade e se estende até a menopausa. Este processo é regulado por um sistema de feedback negativo envolvendo a interação entre a hipófise, o hipotálamo e os ovários. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que estimula a hipófise a liberar os hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH) (Oliveira et al., 2016). Esses hormônios, por sua vez, atuam nos ovários para estimular a produção de estrogênio e progesterona, essenciais para o desenvolvimento e a função ovariana (Veras et al., 2005).

Durante o ciclo menstrual, estrogênio e progesterona desempenham papéis cruciais na regulação da ovulação e na preparação do útero para uma possível gravidez. O ciclo menstrual é dividido em três fases: folicular, ovulatória e lútea (Teixeira et al., 2012). Na fase folicular, o FSH promove o crescimento dos folículos ovarianos, resultando em um aumento na produção de estrogênio. Esse aumento causa um pico de LH, que induz a ovulação e a liberação do óvulo maduro, marcando o início da fase ovulatória. Após a ovulação, o folículo rompido se transforma em corpo lúteo, que secreta progesterona. Juntamente com o estrogênio, a progesterona contribui para a manutenção do endométrio e prepara o útero para uma possível gravidez (Figura 2) (Lembrance et al., 2019).

Figura 2 - Gráfico das flutuações hormonais.



Fonte: Hostrup et al, 2022.

Além dos hormônios principais como estrogênio e progesterona, a testosterona e o estradiol desempenham papéis cruciais em diversos processos fisiológicos no sistema hormonal feminino. Embora a testosterona seja frequentemente associada aos homens, ela também está presente nas mulheres. Sua produção ocorre a partir da conversão de colesterol em pregnenolona e

androgênios, sendo regulada pelos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) (Tortora et al., 2002). A testosterona é fundamental para a libido, o crescimento muscular e ósseo, além de influenciar a função cognitiva, uma vez que participa da modulação de neurotransmissores, como a dopamina, que está associada à motivação e ao prazer (Schattmann et al., 2017).

O estradiol, um dos principais estrogênios, é produzido predominantemente pelos ovários a partir da conversão de andrógenos, como a testosterona, pela enzima aromatase. Sua síntese é estimulada pelos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) (Haddad Jr et al., 2012). O estradiol desempenha um papel essencial no desenvolvimento das características sexuais secundárias, como o crescimento das mamas e a distribuição de gordura corporal. Além disso, é crucial para a regulação do ciclo menstrual e para a manutenção da densidade óssea, promovendo a deposição de cálcio nos ossos e inibindo a reabsorção óssea (Freitas & Py, 2013).

Para além de suas funções reprodutivas, o estradiol também é importante para a função cognitiva. Estudos indicam que o estradiol pode ter um efeito neuroprotetor, contribuindo para a plasticidade sináptica e o crescimento neuronal (De Paoli et al., 2021). Sua ação neuroprotetora é mediada pela regulação da expressão de genes envolvidos na sobrevivência celular e na proteção contra o estresse oxidativo (Gordon et al., 2015). O estradiol também modula sistemas de neurotransmissores, incluindo dopamina, serotonina e glutamato, que são fundamentais para a regulação do humor e da cognição (Brinton et al., 2016). As flutuações nos níveis de estradiol durante o ciclo menstrual e a menopausa podem, portanto, ter um impacto significativo no humor e no bem-estar emocional das mulheres (Veras et al., 2005).

1.2.1 Envelhecimento Feminino e Menopausa: Impactos Hormonais e Fisiológicos

O envelhecimento feminino é frequentemente marcado pelo declínio da função ovariana, que resulta em uma acentuada redução nos níveis de estrogênio e progesterona, levando ao início da menopausa. Esse processo sinaliza o fim da fase reprodutiva devido ao esgotamento dos folículos ovarianos e à cessação dos ciclos menstruais (Marques et al., 2022). A diminuição dos níveis de estrogênio

observada durante a menopausa é responsável por sintomas clássicos como sudorese noturna, ondas de calor, perda rápida da densidade óssea e alterações no perfil lipídico (Talaulikar et al., 2022).

A progesterona, um hormônio crucial na regulação do ciclo menstrual, também apresenta uma diminuição significativa durante a menopausa (Freitas & Py, 2013). Essa redução contribui para a ausência de ciclos menstruais regulares, levando a irregularidades menstruais e sangramentos de escape. Além disso, a queda nos níveis de progesterona está associada a distúrbios do sono, incluindo insônia e apneia, conforme relatado em estudos clínicos (Marques et al., 2022; Soares, 2006).

Outro hormônio que sofre queda, mas de forma gradual, durante a menopausa é a testosterona, o que influencia na queda da libido e nas alterações corporais, diminuindo a força e a manutenção da massa muscular dessas mulheres (Veras et al, 2005)

A diminuição nos níveis de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) afeta a hipófise e o hipotálamo, resultando em um aumento compensatório dos níveis de LH e FSH. Este aumento é mais gradual para o LH e menos agressivo para o FSH, numa tentativa de estimular a função ovariana e prolongar o ciclo menstrual (Freitas & Py, 2013). Esse desequilíbrio hormonal também impacta a função reprodutiva e metabólica, alterando o perfil lipídico e se associa ao ganho de peso e à maior resistência à insulina, aumentando o risco de desenvolver síndrome metabólica e outras condições associadas (Brinton et al., 2016).

1.2.2 Impacto da Queda de Estrogênio na Função Cognitiva

Junto à queda nos níveis de estrogênio associada à menopausa, observa-se um declínio na função cognitiva. O estrogênio desempenha um papel neuroprotetor crucial através de vários mecanismos, entre os quais se destaca sua atividade antioxidante. Essa atividade antioxidante ativa diversas vias de sinalização intracelular relacionadas à membrana e aos receptores nucleares clássicos, o que ajuda a proteger as células neuronais dos danos oxidativos (Shepherd, 2021).

Adicionalmente, o estrogênio é conhecido por inibir a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB). Este fator nuclear, frequentemente elevado em pacientes com Alzheimer, aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias diretamente no cérebro, o que pode resultar na morte das células neuronais (Cimastori, 2001; De Oliveira et al., 2008). A presença reduzida de estrogênio após a menopausa pode, portanto, contribuir para um aumento da inflamação cerebral e da neurodegeneração.

Ademais, a plasticidade cerebral, que é a capacidade do cérebro de se adaptar e reorganizar, também tende a diminuir após a menopausa. O estrogênio, que normalmente desempenha um papel na formação e manutenção das sinapses, pode estar diretamente relacionado a essa diminuição da plasticidade cerebral, podendo comprometer a formação de novas conexões neuronais e a integridade das já existentes, afetando negativamente a função cognitiva (Taulikar et al., 2022).

Estudos clínicos têm consistentemente demonstrado que, embora as mulheres possuam uma maior expectativa de vida em comparação aos homens, elas também apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (Ferretti et al., 2018; Marques et al., 2022). Essa maior vulnerabilidade feminina pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo mudanças hormonais, como a queda acentuada nos níveis de estrogênio, e diferenças estruturais no cérebro (Veras et al., 2005).

A redução nos níveis de estrogênio, que ocorre de forma abrupta durante a menopausa, tem um impacto significativo na saúde cerebral das mulheres. Essa queda hormonal está associada a uma diminuição da neuroplasticidade, que se manifesta na redução da formação de novas sinapses. Estudos sugerem que essa diminuição da plasticidade cerebral é mais pronunciada nas mulheres em comparação aos homens, contribuindo para o aumento do risco de neurodegeneração (Macena et al., 2018).

Além disso, a diminuição dos níveis de estrogênio acelera a atrofia do hipocampo, uma região crucial para a memória e a aprendizagem. Essa atrofia é exacerbada pela maior vulnerabilidade do cérebro feminino ao estresse oxidativo e aos processos inflamatórios, o que agrava ainda mais o risco de doenças neurodegenerativas (Cochar et al., 2021; Freitas e Py et al., 2013).

As alterações hormonais e metabólicas que ocorrem em mulheres idosas estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. De acordo com um estudo promovido pela Alzheimer's Association (2014), quase dois terços da população americana com Alzheimer são compostos por mulheres. Além disso, a incidência da doença em pacientes acima de 65 anos é significativamente maior nas mulheres, com uma proporção de 1 em cada 6, enquanto nos homens essa proporção é de 1 em 11.

Uma das consequências mais notáveis da queda nos níveis de estrogênio é a alteração do metabolismo lipídico e dos carboidratos, o que facilita o acúmulo de gordura visceral e aumenta a resistência à insulina. Esse processo, quando combinado com a diminuição ou falta de atividade física e a perda de massa muscular, fatores típicos do envelhecimento natural, contribui para o surgimento da síndrome metabólica. Essa síndrome é caracterizada por hipertensão arterial, resistência à insulina ou diabetes, dislipidemia e aumento da circunferência abdominal (Da Silva, 2019; Lembrance et al., 2019).

Essas questões do envelhecimento feminino indicam que as mulheres tendem a acumular mais fatores de risco, como obesidade e síndrome metabólica, que estão diretamente associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estudos clínicos têm mostrado que a incidência de DM2 aumenta com a idade, sendo a taxa maior para mulheres acima de 65 anos (Santos et al., 2014). Uma pesquisa publicada pela Diabetes Care em 2004 relatou que, embora o DM2 esteja presente em ambos os sexos, a prevalência é mais alta em mulheres idosas devido à combinação das alterações hormonais e do estilo de vida (Wild et al., 2014).

1.3 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: CONCEITO, EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma desordem endócrina multifatorial que resulta do desequilíbrio hormonal em mulheres, sendo uma das endocrinopatias mais comuns entre mulheres em idade reprodutiva. De acordo com Costa, Viana e Oliveira et al. (2006), a SOP é uma condição prevalente, com estimativas de ocorrência variando entre 2% e 15% na população feminina em idade

fértil. Em Salvador, Brasil, a prevalência foi estimada em aproximadamente 8,5% (Fernandes, 2013).

A SOP está associada a diversas alterações endócrinas e metabólicas, incluindo hiperinsulinemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), alterações em marcadores pró-inflamatórios e obesidade, fatores que contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica (Da Silva et al., 2019).

Os critérios diagnósticos para a SOP têm evoluído ao longo do tempo. Em 1990, a Conferência dos National Institutes of Health (NIH) definiu critérios que incluíam a presença de hiperandrogenismo associado à oligomenorreia, com evidências bioquímicas e clínicas, excluindo outras causas de hiperandrogenismo. No entanto, em 2003, o Conselho de Rotterdam, realizado na Holanda, estabeleceu os critérios diagnósticos mais amplamente aceitos para a SOP (Figura 3). Estes critérios, elaborados em colaboração entre a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia, incluíram a presença de ovários policísticos identificados por ultrassonografia, além dos critérios previamente definidos pelo NIH (Sousa et al., 2013).

Figura 3 - Critérios diagnósticos da SOP.

National Institutes of Health (NIH) - 1990	1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo* 2. Oligomenorréia
European Society for Human Reproduction and Embryology e pela American Society for Reproductive Medicine - 2003	1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo* 2. Oligomenorréia 3. Ovários policísticos à ultrassonografia
Androgen Excess Society - 2006	1. Evidências clínicas e/ou bioquímicas de hiperandrogenismo † 2. Oligomenorréia 3. Ovários policísticos à ultrassonografia

*Deve-se excluir outras causas de hiperandrogenismo

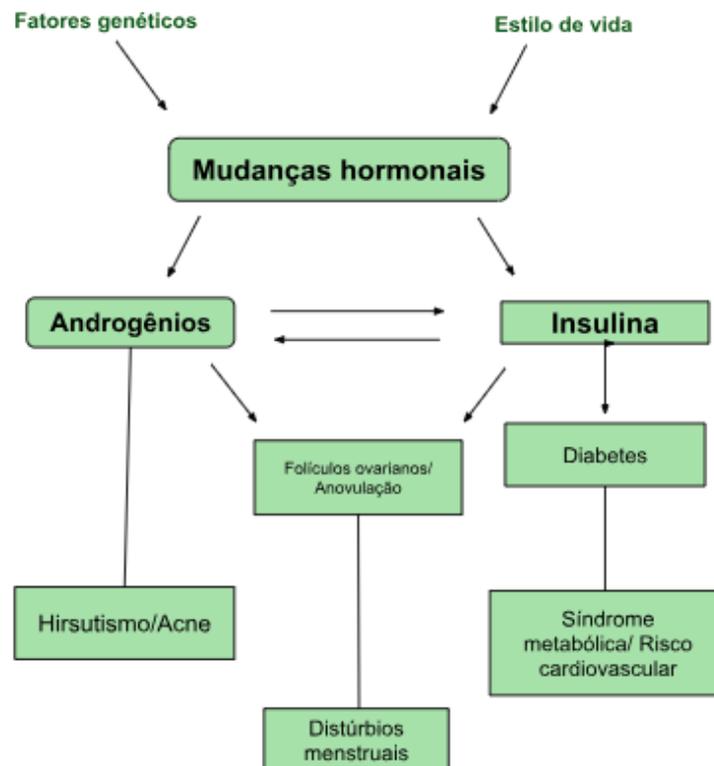
† Essencial para o diagnóstico

Fonte: Anais Brasileiros de Dermatologia Vol.86; pg 32.

A fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é complexa e ainda não completamente compreendida. No entanto, sabe-se que o desequilíbrio hormonal característico da SOP resulta de uma combinação de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia (Figura 4). Fatores genéticos e ambientais também

desempenham um papel crucial ao interagirem com outras condições, como obesidade, alterações ovarianas e disfunções no eixo hipotálamo-hipófise, contribuindo para a manifestação da SOP (Goordazi et al., 2004; Yela et al., 2023).

Figura 4 - Esquema da etiologia e características clínicas da SOP.



Fonte: Adaptado de Teede et al, 2010

A fisiopatologia da SOP envolve múltiplos mecanismos, um dos principais aspectos da SOP é a secreção alternada dos hormônios hipofisários, onde a secreção do hormônio luteinizante (LH) é maior do que a do hormônio folículo-estimulante (FSH). Esse desequilíbrio leva a uma produção excessiva de androgênios, principalmente testosterona, sem a conversão adequada para estradiol, resultando no hiperandrogenismo característico da SOP (Silva e Pardini et al., 2006; Yela et al., 2023; Teede et al., 2010).

O hiperandrogenismo, condição caracterizada pelo excesso de hormônios androgênicos no corpo feminino, presente em cerca de 60% a 80% dos casos de SOP, é um dos principais sintomas dessa condição e é caracterizado pelo aumento da síntese e liberação de andrógenos ovarianos (Teede et al., 2010). Além disso,

evidências clínicas indicam que mulheres com SOP apresentam menor sensibilidade hipotalâmica ao controle exercido pelos estrogênios e progesterona ovarianos. Essa diminuição da sensibilidade se deve, em parte, à produção reduzida de receptores locais de progesterona, o que limita o efeito inibitório da progesterona sobre os neurônios hipotalâmicos (Hudecova et al., 2009; Boomsma et al., 2006).

A SOP também está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado por níveis elevados de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6). Essas substâncias são produzidas em resposta a processos como obesidade e resistência à insulina, exacerbando a inflamação e criando um ciclo vicioso que agrava os sintomas da SOP e aumenta o risco de complicações metabólicas. A inflamação crônica na SOP não só intensifica a resistência à insulina, mas também está ligada a um maior risco de desenvolver condições como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e infertilidade (Gordon et al., 2015; Yela et al., 2023; Teede et al., 2010).

A resistência à insulina é um dos sintomas mais comuns em mulheres com SOP. Em um estudo realizado com 254 mulheres, foi observado que 31% apresentavam resistência à insulina e 7,5% apresentavam diabetes tipo 2. Entre as pacientes não obesas com SOP, 10,3% apresentavam resistência à insulina e 1,5% diabetes (Goordazi et al., 2003).

Para além, a SOP, associada a condições como obesidade, hiperandrogenismo, resistência à insulina e síndrome metabólica, também parece estar ligada à resistência à insulina no cérebro. Um estudo clínico demonstrou um metabolismo de glicose reduzido no córtex e no hipocampo de indivíduos com SOP, de forma semelhante ao observado na doença de Alzheimer (DA) (Castellano et al., 2015). Alterações em funções cognitivas, como fluência verbal, memória verbal e memória de trabalho, também foram descritas em mulheres com SOP, sugerindo que as alterações neuroendócrinas observadas na SOP poderiam contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a DA (Schattman e Sherwin, 2007; Soleman et al., 2016;)

Em termos de risco metabólico, mulheres com SOP têm uma maior predisposição para desenvolver tolerância à glicose prejudicada (TGP) e diabetes tipo 2, com taxas de 31,3% e 7,5%, respectivamente, em comparação com 14% para TGP e 0% para DM2 em mulheres sem SOP de mesma idade e peso correspondente (Legro et al., 1999). Mulheres com SOP também apresentam

metabolismo da glicose prejudicado desde a juventude, com uma progressão mais rápida da TGP para DM2. Em um estudo demográfico australiano realizado pela Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab), essa taxa de conversão foi de 2,9% ao ano para mulheres jovens (Barr et al., 2006). Outro estudo australiano relatou uma taxa de conversão maior, cerca de 8,7% ao ano, ao longo de um período de seis anos, embora os dados não tenham sido relatados uniformemente (Norman et al., 2001).

1.4 DESFECHOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA INSULÍNICA E ÀS ALTERAÇÕES HORMONAIS E METABÓLICAS

As disfunções hormonais e metabólicas, que se tornam mais comuns com o envelhecimento, têm um impacto significativo na atividade neuronal e na função cognitiva. A resistência à insulina, frequentemente associada ao envelhecimento e à síndrome metabólica, está ligada a alterações estruturais e funcionais no cérebro, como a redução da plasticidade sináptica e o aumento do risco de declínio cognitivo. Esses efeitos são mediados por fatores como estresse oxidativo e inflamação crônica (Gordon et al., 2015).

Pesquisas têm demonstrado que as características da desregulação metabólica, como neuroinflamação e resistência à insulina, também ocorrem no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (DA) e em modelos animais dessa condição. Em células neuronais, a resistência à insulina é exacerbada pela ação da citocina TNF- α , que inibe a sinalização intracelular do receptor de insulina, contribuindo para alterações na plasticidade sináptica e perda sináptica (Bonfim et al., 2012; Talbot et al., 2012; Townsend et al., 2007).

Além da resistência à insulina, a redução dos níveis de estrogênio observada durante a menopausa está associada a uma série de alterações neurais que impactam negativamente a cognição. O estrogênio desempenha um papel central na neuroproteção, promovendo a plasticidade sináptica, a neurogênese e a função mitocondrial, especialmente em áreas do cérebro como o hipocampo e o córtex pré-frontal, que são cruciais para a memória e a cognição. A diminuição brusca dos níveis de estrogênio pode resultar em atrofia cerebral, particularmente no hipocampo, além de aumentar a vulnerabilidade ao estresse oxidativo e à

inflamação. Esses fatores elevam o risco de declínio cognitivo e de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, em mulheres após a menopausa (Gordon et al., 2015; Kang et al., 2014).

A interação entre disfunções hormonais e metabólicas no envelhecimento feminino cria um ambiente propício à neurodegeneração. Mudanças hormonais, como a perda de estrogênio, associadas a desordens metabólicas, como a resistência à insulina e a síndrome metabólica, contribuem para um ambiente caracterizado por estresse oxidativo elevado, inflamação contínua e redução da plasticidade sináptica. Esses fatores combinados afetam negativamente a função cognitiva e aumentam o risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Gordon et al., 2015; Kang et al., 2014).

1.5 DOENÇA DE ALZHEIMER EM MULHERES

A Doença de Alzheimer (DA), uma das formas mais comuns de demência, apresenta uma taxa de incidência significativamente maior em mulheres do que em homens, um fenômeno que tem despertado crescente interesse na comunidade científica. De acordo com a Alzheimer's Association (2014), a maior expectativa de vida das mulheres é um dos fatores que contribuem para essa diferença. No entanto, processos biológicos específicos do sexo feminino, como as mudanças pós-menopausa, também aumentam a vulnerabilidade das mulheres ao desenvolvimento da DA.

Estudos epidemiológicos reforçam essa perspectiva. Um estudo publicado pelo *The Lancet Neurology* em 2018 demonstrou que a taxa de desenvolvimento da doença é particularmente elevada em mulheres com mais de 80 anos, em grande parte devido a uma combinação de fatores hormonais, genéticos e ambientais (Ferretti et al., 2018).

A DA é caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas, afetando o comportamento, a memória e o pensamento. Uma das características principais da doença é o acúmulo de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, que são considerados os principais marcadores para sua identificação. Essas anomalias são predominantemente observadas no hipocampo e no córtex cerebral, regiões cruciais para a memória e cognição. Além dessas alterações, a DA é acompanhada por perda neuronal e redução da conectividade

sináptica, o que resulta na degradação progressiva das funções cognitivas e funcionais dos indivíduos afetados (Querfurth & LaFerla, 2010; Freitas & Py, 2013).

A redução dos níveis de estrogênio durante a menopausa ou na SOP, torna as mulheres mais vulneráveis a processos neurodegenerativos, como o acúmulo de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, que são marcadores patológicos da Doença de Alzheimer (Gordon et al., 2015; Kang et al., 2014). E embora as mulheres geralmente desenvolvam a Doença de Alzheimer em idades mais avançadas, elas também podem experimentar uma progressão mais rápida dos sintomas. A diminuição do estrogênio não só contribui para o aumento na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, mas também acelera a perda de massa cerebral, exacerbando a neurodegeneração (Gordon et al., 2015; Ferretti et al., 2018).

Nesse sentido, evidências indicam uma relação estreita entre as alterações metabólicas e o prejuízo cognitivo, sugerindo um desenvolvimento da neurodegeneração. O objetivo deste trabalho é caracterizar o impacto das alterações neuroendócrinas e neuroinflamatórias associadas à SOP na susceptibilidade a alterações cognitivas e neuropatológicas. A investigação desses impactos é crucial para compreender melhor o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e buscar novas terapias com maior potencial de adesão e eficácia.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Avaliar através de modelo murino pré-estabelecido uma possível associação entre a síndrome do ovário policístico (SOP) e a disfunção neuroendócrina associada, e um maior risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA).

1.4.2 Objetivos Específicos

- Estabelecer modelo experimental de SOP através da administração de Letrozol em camundongos;

- Verificar, através do controle de glicemia, mudanças no perfil glicêmico dos animais tratados com Letrozol e suas possíveis alterações no perfil metabólico;
- Avaliar através de testes comportamentais a susceptibilidade ao desenvolvimento de alterações cognitivas em camundongos tratados com Letrozol.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

2.1.1 Revisão bibliográfica

A presente monografia trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem descritiva e exploratória visando realizar o levantamento de artigos relacionando a relação entre a SOP e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas por meio das alterações neuroendócrinas causadas pela síndrome e seus impactos no contexto do envelhecimento.

A pesquisa bibliográfica baseou-se no levantamento de dados da leitura científica publicados no período de 1997 a 2024. O levantamento foi realizado utilizando os seguintes bancos de dados: *Scholar Google*, *U.S. National Library of Medicine (PubMed - NCBI)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)* e *Science Direct*. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave, com ou sem combinações entre si: *SOP*, *amyloisis*, *metabolic syndrome*, *insulin resistance*, *neuroendocrine disruption*, *insulin resistance mechanism*, *murine model* e *follicular cysts*. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os artigos que se repetiam nas variadas bases de dados e artigos que não eram pertinentes ao tema.

2.1.2 Modelo animal

Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas na idade de 12 semanas, vindos do biotério da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os animais foram acomodados em grupos de 3 a 5 animais por gaiola, tendo livre acesso a ração e água, apresentando ciclos de claro/escuro de 12h com temperatura e umidade controladas. Todos esses procedimentos experimentais envolvendo animais foram realizados em conformidade e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRJ.

2.1.2.1 Modelo de indução farmacológica da SOP

O inibidor de aromatase Letrozol ou seu veículo (CMC 0,5%) foram administrados por via oral, na dose de 6mg/kg/dia, pelo método de gavagem. Para seu uso, o Letrozol foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO) e o volume necessário para atingir a dose diária, disperso em carboximetilcelulose (CMC) 0,5%. Ao longo da administração, os animais foram observados em suas gaiolas e tiveram livre acesso à alimentação e água. O protocolo foi iniciado na 13^a semana de vida, pois nessa fase o animal está no auge da sua capacidade reprodutiva, simulando a fase adulta jovem em humanos e compreendeu a administração de Letrozol, por via oral, na dose de 6mg/kg/dia, durante 21 dias consecutivos.

Os animais foram divididos em dois grupos: Grupo Veículo (os animais receberam CMC 0,5% + DMSO na mesma proporção àquela utilizada para o grupo tratado) e grupo Letrozol (os animais receberam Letrozol + DMSO + CMC 0,5%)

2.1.2.2 Avaliação de glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose (TTG)

Para avaliar a sensibilidade à glicose, os animais foram mantidos em jejum por 6 h, para possibilitar a verificação da glicemia de jejum. A seguir administrou-se glicose (2g/Kg, i.p.), e a aferição da glicemia foi realizada nos tempos 15, 30, 60 e 120 minutos utilizando um glicosímetro One-Touch Ultra®.

2.1.2.3 Teste de Reconhecimento de Objeto (R.O)

O teste de reconhecimento de objeto, utilizado para avaliação comportamental em camundongos, é uma ferramenta útil para avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas em modelos animais. Este teste é utilizado para avaliar a formação de memórias declarativas, permitindo a análise dos efeitos das intervenções sobre a capacidade de formação e retenção de memórias (Ennaceur &

Delacour, 1988; Moses et al., 2005). Os animais foram ambientados durante uma hora na mesma sala experimental onde foi realizado o teste comportamental, que estava previamente limpa, apresentava temperatura entre 20- 23°C, sob luz indireta, isolamento acústico e câmera posicionada acima do aparato experimental para registro dos movimentos pelo período de 5 min a cada etapa do experimento. A análise de todos os testes comportamentais foi realizada através do Software ANY-maze (Stoelting CO., IL USA, versão 7.3)

Como dito anteriormente, o teste de RO avalia a capacidade de memória declarativa do animal, onde o objetivo consiste em avaliar se o animal reconhece o objeto novo (ON) em detrimento do objeto que ele já teve um contato prévio, ou também chamado de objeto familiar (OF).

Para avaliação da memória do animal, considerou-se, em forma de porcentagem, o tempo de exploração, do ON e do OF. Para o camundongo ter aprendido a tarefa do teste, ele deve explorar mais de 50% o ON se comparado ao OF, indicando assim que ele conseguiu reconhecer o objeto como novo. Animais que não conseguem diferenciar os objetos, ou seja, quando a porcentagem exploratória fica em torno de 50% para ambos, são considerados animais que apresentam prejuízo cognitivo.

O aparato utilizado para o experimento foi: uma caixa de madeira preta, com pistas espaciais nas paredes da caixa, medindo 50 cm x 50 cm x 39 cm, colocada na sala de experimentação citada anteriormente. Após ambientação por uma hora na sala de experimentação, cada animal foi colocado no centro da caixa livre de objetos, podendo explorá-la livremente por 5 minutos. Depois de cada sessão, a caixa foi limpa com álcool 70%, com auxílio de um papel toalha, para minimizar as pistas olfativas deixadas pelo animal que acabou de realizar a exploração (Luiz de Sousa, 2019). Após a ambientação com o aparato, realizou-se a primeira fase do RO, chamada de treino, na qual os animais foram expostos a dois objetos (previamente padronizados) iguais. Os objetos foram colados no fundo da caixa com fita adesiva dupla face. O animal foi colocado no aparato de costas para os objetos e pôde explorá-los livremente pelo tempo de 5 minutos. Passados 90 minutos do treino, o animal foi recolocado na caixa para a segunda etapa do RO, o teste, na qual apenas o objeto direito (padronizado previamente) foi trocado por um novo objeto. O animal explorou livremente os objetos por 5 minutos. Vale ressaltar que em cada fase (seja treino ou teste) a caixa e os objetos eram limpos com álcool 70% a

fim de amenizar as pistas olfativas deixadas pelo animal anterior. Como parâmetro de avaliação, cheirar e tocar os objetos foi considerado comportamento exploratório (Sousa et al., 2021).

2.1.2.4 Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa Prism 9 para Windows (GraphPad Software Inc., versão 9.5.1). Valores menores do que 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos. Nos experimentos de acompanhamento ponderal foi realizado o teste T de Student. Nos experimentos de TTG foi utilizado AUC (área sob a curva) e no pós teste o teste T de Student. Nos experimentos de RO, foi utilizado o "one-sample t-test" contra o valor teórico de 50%.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os problemas associados ao envelhecimento, os declínios cognitivos estão se tornando cada vez mais prevalentes. Estudos mostram que, ao longo do processo de envelhecimento, ocorre uma redução progressiva no número de células nervosas, resultando em atrofia cerebral devido à perda celular (Freitas e Py, 2013). Essa perda neuronal leva a alterações nas conexões entre os neurônios, que são responsáveis pela transmissão de impulsos elétricos através das sinapses mediadas por neurotransmissores. Essas mudanças nas conexões neuronais contribuem para a deterioração da função cognitiva (Cardoso et al., 2007).

Uma das principais características do envelhecimento cerebral é a deterioração da matéria branca e cinzenta, particularmente nos lobos parietal e frontal. Essas alterações são frequentemente acompanhadas por transtornos cognitivos que afetam o controle e a autonomia dos idosos, impactando atividades como coordenação, planejamento, cumprimento de objetivos e memória. Estudos recentes sugerem que a perda das conexões sinápticas pode ser um fator mais determinante na decadência das funções cognitivas do que a perda de neurônios em si. Com o envelhecimento, o espaçamento maior entre os elementos neuronais resulta em falhas no processo de transmissão química, o que tem consequências significativas para o sistema nervoso central (Barata, 2013).

Somente os prejuízos cognitivos que comprometem significativamente a autonomia do idoso são classificados como demências graves. A doença de Alzheimer (DA) é a causa predominante de demência grave em pacientes idosos (Organização Mundial da Saúde, 2016). De maneira geral, no momento do diagnóstico de demência grave, o paciente já apresenta alterações histopatológicas severas no cérebro. Características importantes da DA incluem a presença de placas amiloides, neuritos distróficos no neocórtex e emaranhados neurofibrilares nas estruturas do lobo temporal médio, além de perda neuronal difusa e neuroinflamação (Querfurth & LaFerla, 2010).

Evidências clínicas e epidemiológicas têm apoiado a associação entre distúrbios metabólicos crônicos, como obesidade e diabetes mellitus tipo 2, e a Doença de Alzheimer (DA) (Wang et al., 2012; Dar et al., 2014). De fato, estudos demonstraram que alterações associadas à desregulação metabólica também ocorrem no cérebro de pacientes com DA e em modelos animais da doença. Entre essas alterações, destacam-se a neuroinflamação e a resistência à insulina (Bonfim et al., 2012; Talbot et al., 2012).

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP), um distúrbio associado a infertilidade, hirsutismo, acne e obesidade, além de um risco aumentado de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (Burt et al., 2012), parece estar associada à resistência à insulina no cérebro, uma vez que um estudo recente demonstrou metabolismo de glicose reduzido no córtex e hipocampo de indivíduos afetados pela síndrome, de maneira semelhante à observada na DA (Castellano et al., 2015).

O papel da insulina no cérebro de indivíduos saudáveis inclui a modulação central do metabolismo e a regulação da memória, além de outras funções cognitivas e emocionais. A resistência à insulina no cérebro é caracterizada pela falha das células cerebrais em responder adequadamente à insulina, o que pode perturbar as respostas sinápticas, metabólicas e imunológicas (Ghare Naz et al., 2023). Nesse contexto, a literatura já relata a relação potencialmente grave entre os sintomas característicos da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e o desenvolvimento de déficits cognitivos, especialmente na memória de trabalho (Ghare Naz et al., 2023).

Achados clínicos evidenciam que as pacientes com SOP, com peso normal porém sem tratamento têm a taxa metabólica cerebral de glicose (CMRglu) 9–14%

menor nos córtices frontal, parietal e temporal em comparação aos cérebros de pacientes sem SOP. Além disso, o CMRglu teve uma relação inversamente significativa com a avaliação do modelo homeostático - resistência à insulina, que é semelhante ao padrão observado em pacientes idosos e com DA. Também foi visto em testes comportamentais que as mulheres com SOP têm os seus desempenhos prejudicados nos seus domínios cognitivos como tempo de reação, velocidade de processamento, capacidade visuoespacial e função executiva (Castellano et al., 2015).

Assim, é possível sugerir que os distúrbios metabólicos característicos da SOP, tais como a resistência à insulina, diabetes tipo 2 e a obesidade, podem ser fatores importantes para o desenvolvimento do comprometimento cognitivo das mulheres com a SOP. Contudo, o conhecimento acerca dos efeitos da SOP sobre o sistema nervoso central ainda não é consolidado, sendo necessário maior aprofundamento nos estudos.

2.2.1 Análises experimentais: relação entre a SOP e a suscetibilidade e a doenças neurodegenerativas

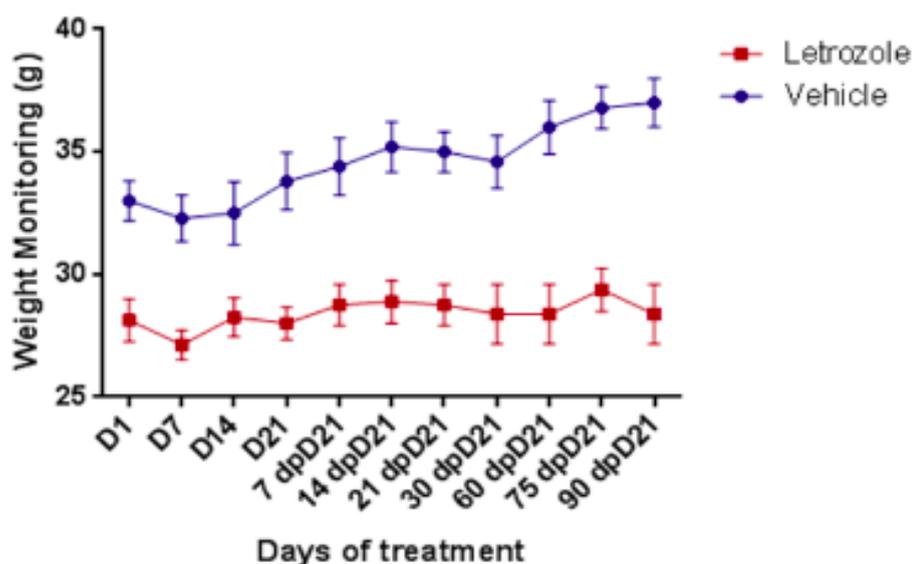
2.2.1.2 Acompanhamento das alterações antropométricas e metabólicas

Como dito anteriormente, a SOP e a obesidade frequentemente coexistem, desempenhando uma série de complicações para as portadoras da doença. Segundo Sousa e colaboradores (2013), cerca de 50% de mulheres com SOP são obesas ou estão muito acima do peso e a distribuição de gordura em grande parte delas é do tipo visceral e/ou abdominal. Nesse estudo, os pesquisadores relataram que há um aumento na razão cintura-quadril e adipócitos de maior tamanho das pacientes obesas e não-obesas com SOP quando comparadas a mulheres sem SOP.

O tecido adiposo do tipo visceral é uma fonte de inflamação crônica de baixo grau. Mulheres com SOP apresentam níveis altos de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α), que também participam do processo de resistência à insulina (Silva et al, 2006; Marzieh et al, 2019). Embora também esteja presente em mulheres magras com SOP, a interação da resistência insulínica com a obesidade é um agravante de extrema importância.

Os nossos resultados demonstram que, a administração do letrozol impediu o ganho de peso por tempo prolongado nos animais tratados, enquanto os animais veículo alcançam ganho ponderal após o término de 21 dias (Figura 5).

Figura 5 - Letrozol impede ganho de peso em camundongos Swiss fêmeas.

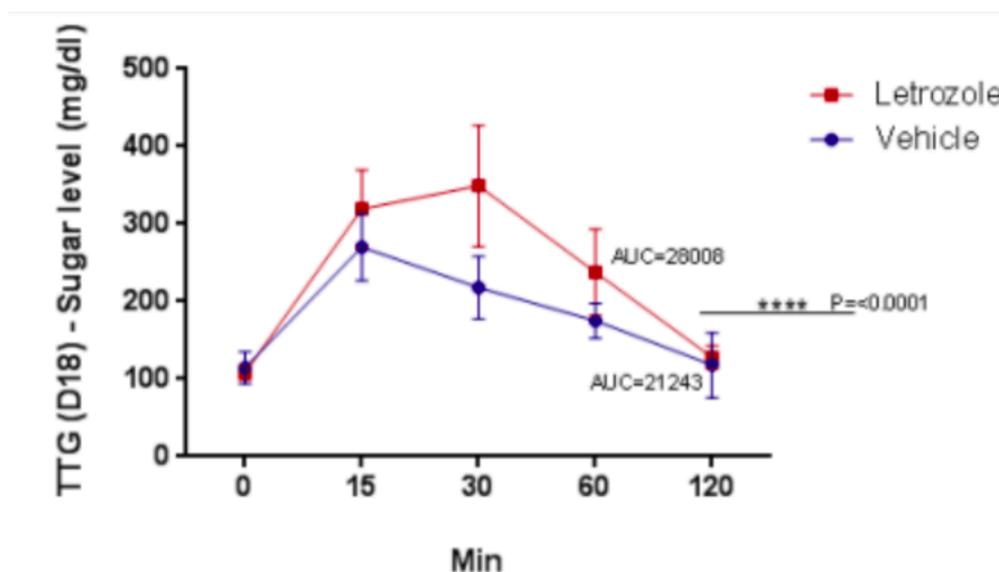


Apesar do ganho de peso e anormalidades metabólicas serem consideradas comuns em mulheres com SOP, alguns achados clínicos corroboram com os resultados encontrados. Segundo Torres e colaboradores (2019), foi descrito que camundongos adultos tratados com Letrozol não tiveram ganho de peso significativo se comparados ao grupo controle após 5 semanas de tratamento. Um estudo piloto feito com 18 animais observou também que para o grupo tratado não houve variação de peso significativa estatisticamente (Oliveira, 2019).

Como já mencionado anteriormente, uma das características comuns ao SOP é a resistência à insulina, presente em 70% das pacientes independente do IMC (Índice de Massa Corporal) (Silva et al, 2006; Marzieh et al, 2019). Nossos resultados demonstram a eficácia do modelo experimental, uma vez que, a avaliação da tolerância à glicose em D18 demonstrou alteração no manejo do açúcar circulante nos animais tratados com Letrozol em comparação ao grupo veículo (Figura 6). Tais alterações indicam alguma perturbação no perfil metabólico

dos animais, o que é característico em pacientes com SOP, e ratifica a eficácia do modelo experimental.

Figura 6 - Primeira aferição de glicemia (jejum) por administração de solução de glicose 2g/kg via intraperitoneal (n=5).



Legenda: **** p<0,001, AUC sobre a diferença dos AUCs pós teste de ROC. Pós teste utilizado T de Student

2.2.1.2 Avaliação comportamental através do teste de reconhecimento de objetos (R.O)

Como mencionado anteriormente, a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) está associada a alterações nas funções cognitivas, incluindo fluência verbal, memória verbal e memória de trabalho. Estudos demonstraram que mulheres com SOP frequentemente apresentam déficits nessas áreas cognitivas (Schattmann & Sherwin, 2007; Soleman et al., 2016; Rees et al., 2016; Ghare Naz et al., 2019).

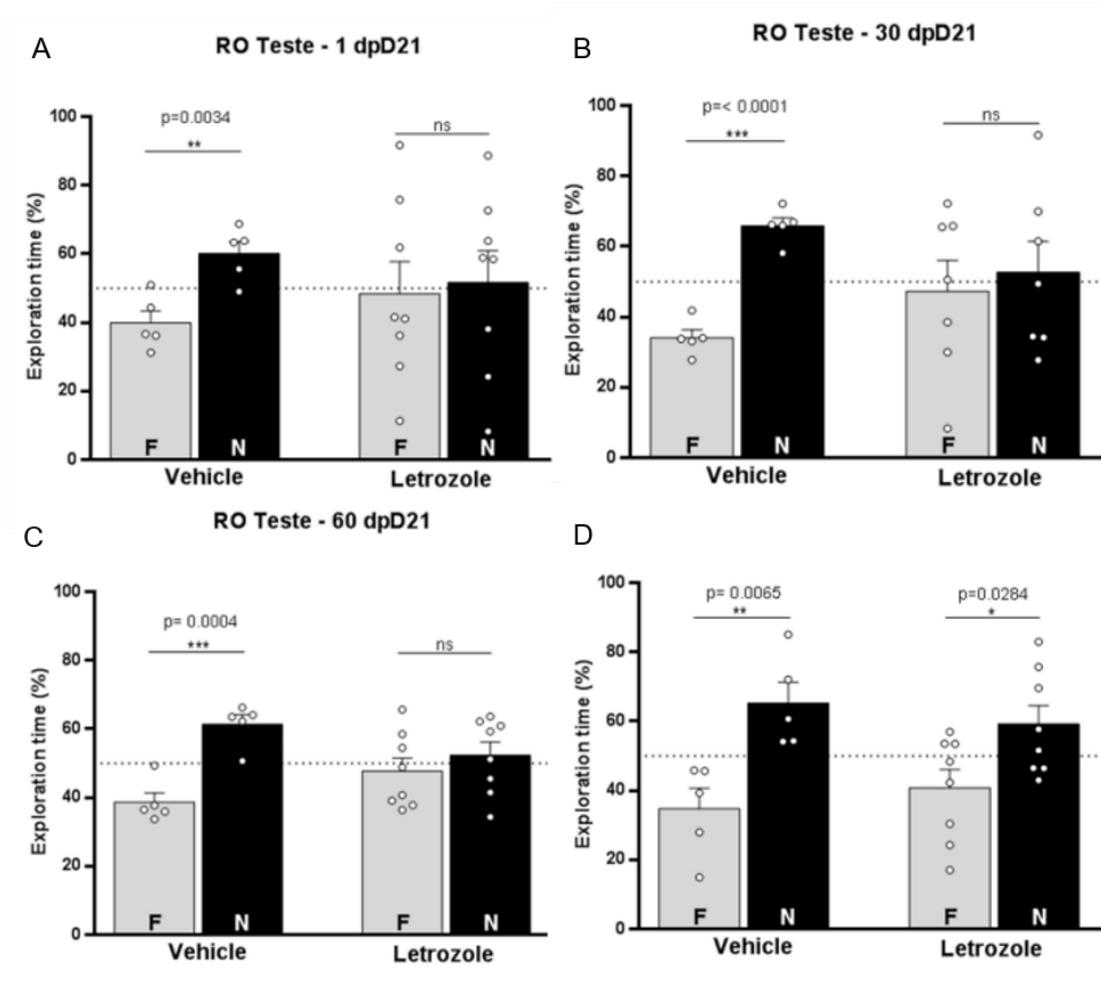
Os neurônios desempenham um papel importante na síntese de insulina devido à presença de RNA mensageiro (RNAm) de pré-pró-insulina 1 e 2 nas células neuronais (Bonfim et al., 2012). A insulina possui um efeito neuroprotetor e regula a plasticidade sináptica, sendo fundamental para o funcionamento cognitivo normal (Kshirsagar et al., 2021).

Dentre as alterações neuroendócrinas associadas à SOP, destaca-se a resistência à insulina. Estudos clínicos e epidemiológicos demonstram que a sinalização insulínica desregulada no cérebro, conhecida como "resistência à insulina cerebral", é um fator significativo no comprometimento cognitivo das mulheres com SOP. Essa condição contribui para um aumento do risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) e o Parkinson (Ghare Naz et al., 2023; Castellano et al., 2015).

Como o objetivo do presente trabalho é verificar os desfechos neurológicos de animais submetidos a um modelo de SOP e as disfunções neuroendócrinas associadas a mesma, avaliamos por meio de teste comportamental as possíveis alterações cognitivas.

Os resultados observados na Figura 7, se referem às análises do teste comportamental de reconhecimento de objetos, a qual nos permite avaliar o tempo de exploração/reconhecimento, em porcentagem, dos objetos novos e familiares aos quais os animais foram expostos.

Figura 7 - Resultados das análises comportamentais (etapa de teste)



Legenda: Animais tratados com indutor de SOP (letrozol) apresentam perda cognitiva a partir de 1 dpi recuperando sua capacidade cognitiva somente a partir de 75 dpi. (A) 1 dpi ($p = 0,034$ e ns), (B) 30 dpi ($p < 0,0001$ e ns), (C) 60 dpi ($p = 0,0004$ e ns) e (D) 75 dpi ($p = 0,0065$ e $p = 0,0284$). (VEH $n = 5$ e LETROZ $n = 8$), teste estatístico One T Sample.

É observado que em 1 dpi, há prejuízo cognitivo dos animais do grupo tratado com Letrozol se comparados ao grupo veículo, já que a taxa exploratória do objeto novo e do objeto familiar é muito próxima, indicando que os animais não souberam distinguir os objetos. Esse perfil de não exploração dos objetos novos se repete nos tempos de 30 dpi e 60 dpi indicando uma “regressão” cognitiva.

Em D, é visto que os camundongos *Swiss* ao modelo de indução de SOP, apresentaram a capacidade cognitiva recuperada, ou seja, após 75 dias houve um restabelecimento da capacidade cognitiva dos animais que receberam Letrozol onde os animais dos dois grupos conseguiriam diferenciar os objetos já que conseguem

explorar mais o objeto novo em detrimento ao objeto familiar, quando a porcentagem atinge mais de 50%, tendo assim reversão do prejuízo cognitivo.

Todos os dados acima citados vão de acordo com os diversos achados clínicos da relação entre SOP e comprometimento cognitivo. Um estudo que acompanhou mulheres com SOP e sem desde o início da idade adulta até o início da velhice onde foi observado que mulheres com SOP tiveram desempenho cognitivo menor nos diferentes testes que avaliaram os níveis de fluência verbal, função executiva e memória, ao longo do tempo em comparação às mulheres sem SOP (Huddleston *et al.*, 2024).

3 CONCLUSÃO

No presente trabalho, conseguimos padronizar o modelo experimental de indução da SOP em camundongos e obtivemos resultados compatíveis com os dados já observados na literatura. Também foi visto uma reversão do prejuízo cognitivo após 75 dias da indução.

Tendo em vista os resultados que obtivemos, demonstramos que esse é um protocolo viável para os futuros estudos dos efeitos da síndrome do ovário policístico sobre o sistema nervoso central, e assim averiguar quais as consequências da presença do ovário policístico para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer.

Diante do exposto, é de extrema importância a investigação dos desfechos neurológicos no contexto da síndrome do ovário policístico. Isso se justifica pelos diversos estudos na literatura, que indicam que mulheres com resistência insulínica têm maior probabilidade no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Desta forma, são necessários estudos complementares para uma melhor compreensão dos mecanismos desta doença e sua possível relação com o desenvolvimento precoce de doenças neurodegenerativas. Assim, a realização de mais estudos e pesquisas podem trazer à tona abordagens terapêuticas eficientes para tratamento.

REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, n. 2, p. e47-e92, 2014.
- BARCELOS E. M.;LIMA-COSTA, M. F. Desigualdades sociais em saúde na terceira idade: um estudo sobre idosos no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 1149-1160, 2009.
- BARBER, Thomas M et al. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. **Clinical Medicine**. v.16, p.262-266, 2016.
- BOMFIM et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease- associated Abeta oligomers. **J Clin Invest**, v. 122, p. 1339-1353, 2012.
- BRINTON, Roberta Diaz; TRAN, Donald; MONTGOMERY, Priscilla. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. **Hormones and Behavior**, New York, v. 77, p. 193-196, 2016.
- CASTELLANO et al. Regional Brain Glucose Hypometabolism in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Possible Link to Mild Insulin Resistance. **PLoS One**, 2015.
- CIMAROSTI, Helena Iturvides. Estrógeno e pré-condicionamento: efeitos neuroprotetores e possíveis mecanismos de ação em modelos in vitro e in vivo de isquemia cerebral. Rio Grande do Sul; UFRGS 2001
- COCHAR-SOARES, Natália; DELINOCENTE, Maicon Luís Bicigo; DATI, Livia Mendonça Munhoz. Fisiologia do envelhecimento: da plasticidade às consequências cognitivas. **Revista Neurociências**, v. 29, 2021.
- CLEVELAND, M. H.; BROWN, J. K.; TAYLOR, A. L. Sex differences in aging and health outcomes: a review of recent research. **Journal of Women's Health**, v. 24, n. 5, p. 423-429, 2015. Disponível em: Mary Ann Liebert. Acesso em: 20/08/2024
- DA SILVA, Anne Caroline Cezimbra; Relação entre síndrome metabólica e síndrome do ovário policístico. Rio Grande do Sul: Novo Hamburgo, 2019.
- DAVISON S. L. et al. Testosterone deficiency and replacement in women. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 3, p. 272-277, 2005.

DE OLIVEIRA¹, Eclésio Batista et al. O estrogênio e seu efeito neuroprotetor. **Congresso de Doenças Crônicas**. Centro Universitário Tiradentes, 2008.

DE PAOLI, Monica et al. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. **The American journal of pathology**, vol. 191,9 (2021): 1490-1498.

ENNACEUR, A; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behav Brain Res**. v. 31, p. 47-56, 1988.

FAGUNDES et al. Prevalence of dementia among elderly Brazilians: a review. **São Paulo Medical Journal**, v.129, p.46-50, jan, 2011.

FERNANDES, Ligia Gabrielli et al. Síndrome dos ovários policísticos: Uma abordagem epidemiológica. Bahia: Salvador. 2013.

FERRETTI, M. T. *et al.* Sex differences in Alzheimer disease—The gateway to precision medicine. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, n. 8, p. 457-469, 2018.

FREITAS et al. Tratado de geriatria e gerontologia. In: **Tratado de geriatria e gerontologia**, p.1665-1665, 2006.

GHARE MARZIEH et al. Possible cognition changes in women with polycystic ovary syndrome: a narrative review. **Obstet Gynecol Sci**, v. 66, n. 5, p. 347-363, 2023.

GORDON, J. R., et al. "Effects of estrogen on brain aging: a systematic review of animal and human studies." **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 320, 2015.

GIACOMIN, K. C.; DUARTE, Y. A. O.; CAMARANO, A. A.; NUNES, D. P.; FERNANDES, D. Care and functional disabilities in daily activities - ELSI-Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, Suppl 2, p. 9s, 2018.

GOORDAZI, M. O.; KORENMAN, S. G. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. **Fertility and sterility**, v. 80, n. 2, p. 255-258, 2003.

HADDAD Jr, Hamilton; VISCONTI, Maria Aparecida. Anatomia e fisiologia do sistema reprodutor feminino. São Paulo: **USP**, 2012

HOSTRUP et al. Effects of Follicular and Luteal Phase-Based Menstrual Cycle Resistance Training on Muscle Strength and Mass. **Sports Medicine**. 2022.

HUDDLESTON et al. Associations of Polycystic Ovary Syndrome With Indicators of Brain Health at Midlife in the CARDIA Cohort. **Neurology**, v. 102, n. 4, p. e208104, 2024.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Projeção da População do Brasil por Sexo E Idade: 1980-2050 - Revisão 2008. Rio de Janeiro: **IBGE**, 2008.

KOVAIOU, R. D; HERNDLER-BRADSTETTER, D; GRUBECK-LOEBENS, B. Age-related changes in immunity implications for vaccination in the elderly. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 9, n. 3, 2007.

KSHIRSAGAR, V; THINGORE, C; JUVEKAR, A. Insulin resistance: a connecting link between Alzheimer's disease and metabolic disorder. **Metab Brain Dis**, v. 36, n. 1, p. 67-83, jan, 2019

LEMBRANCE, A. J. M. et al. Fisiologia do ciclo menstrual feminino e suas influências hormonais. Saúde da Mulher. **Epidemiologia, intervenções, observações e políticas públicas de saúde**. Editora Pasteur, p. 62-69, 2020.

MACENA, W. G; HERMANO, L. O; COSTA, T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum**, v. 15, n. 27, p. 223-238, 2018.

MANNERÅS-HOLM, Louise et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 2, p. E304–E311, fev. 2011. DOI: 10.1210/jc.2010-1290.

MARQUES, Kauane Ferreira et al. Alterações fisiológicas da menopausa e o aumento da predisposição ao desenvolvimento de Alzheimer em mulheres: revisão sistemática. 2022.

MOSES, S. N; COLE, C; DRISCOLL, I; RYAN, J. D. Differential contributions of hippocampus, amygdala and perirhinal cortex to recognition of novel objects, contextual stimuli and stimulus relationships. **Brain Res Bull**, v. 67, p. 62-76, 2005.

OLIVEIRA, Jade et al. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.

ONU, Organizações das Nações Unidas. Projeção da População Mundial por Sexo E Idade: 1950-2050 - Revisão 2024

QUERFURTH, H. W; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 4, p. 329-344, 2010.

ROSA-E-SILVA, A. C; DAMÁSIO, L. C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: **Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed.** Cap. 1.p.1-19. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). 2023.

SCHATTMANN, L; SHERWIN, B. B. Testosterone levels and cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome and in healthy young women. **Jorn Horm Behav**, v. 51, p. 587-596, 2007.

SILVA, R. C; PARDINI, D. P; KATER, C. E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores

da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 281-290, 2006.

SOARES, Claudio N. Insônia na menopausa e perimenopausa: características clínicas e opções terapêuticas. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 33, p. 103-109, 2006

SOUSA, V. L. et al. Innate immune memory mediates increased susceptibility to Alzheimer's disease-like pathology in sepsis surviving mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 95, p. 287–298, 1 jul. 2021.

TEIXEIRA, André Luiz da Silva et al. Influência das diferentes fases do ciclo menstrual na flexibilidade de mulheres jovens. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 18, p. 361-364, 2012.

TEEDE HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod**. 2018;33(9):1602-18.

TORTORA, Gerard J. Princípios de anatomia e fisiologia. 10. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2002.

VERAS, André B.; AE, Nardi. Hormônios sexuais femininos e transtornos do humor. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 54, n. 1, p. 57-68, 2005.

WANG et al. Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes: a population-based cohort study. **Neuroepidemiology**, v. 38, p. 237-244, 2012.

WILD S. *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1047-1053, 2004.

YELA, D. A. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: **Síndrome dos ovários policísticos. 3a ed.** Cap. 2. p. 20-31. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2023.