

Síndrome do Ovário Policístico e Vitamina D

Ovary Syndrome and Vitamin D

Síndrome del Ovario Poliquístico y Vitamina D

Recebido: 18/06/2022 | Revisado: 30/06/2022 | Aceito: 23/08/2022 | Publicado: 01/09/2022

Daniela de Araújo Medeiros Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5807-3868>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: daniela.dias@ceub.edu.br

Iara Lemos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3191-0309>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: slemos.iara@gmail.com

Mayanna Carone Jovita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4098-1718>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: mayannajovita@gmail.com

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das disfunções endócrinas mais comuns entre mulheres em idade reprodutiva. Por se tratar de uma doença de etiologia indefinida e fisiopatologia complexa, a busca por novas abordagens para o manejo dos sintomas da SOP a partir de métodos não farmacológicos vêm ganhando destaque. A deficiência de vitamina D está associada à severidade dos sintomas da doença, portanto, há hipóteses sobre o potencial benefício da vitamina no manejo da SOP. Além disso, a vitamina D atua em diversos tecidos, incluindo as células beta-pancreáticas secretoras de insulina. A presente pesquisa teve como objetivo identificar e explicar as principais melhorias de parâmetros bioquímicos que avaliam a resistência à insulina (RI) com a suplementação de vitamina D em mulheres com SOP. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com fontes dos últimos 10 anos que utilizaram a suplementação dessa vitamina como estratégia de intervenção. Nos 10 artigos compreendidos, verificou-se que a eficácia da suplementação de vitamina D permanece ainda hipotética na resposta insulínica de mulheres diagnosticadas com a doença, mas trata-se de uma intervenção promissora. Foi possível identificar parâmetros metabólicos e fisiológicos que justificam a relação da vitamina com o metabolismo da doença, contudo, até o presente momento, ainda faltam evidências concretas de que a suplementação tenha efetividade contra os sintomas. Ainda que manter níveis adequados de vitamina D seja essencial para todos os seres humanos, faz-se necessário mais estudos para determinar a atuação da vitamina D na melhora dos parâmetros clínicos da SOP.

Palavras-chave: Síndrome dos Ovários Policísticos; Vitamina D; Resistência à insulina; Calcitriol.

Abstract

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine dysfunctions above women in reproductive age. Because it's a disease of undefined and complex etiology, the search for new approaches for the management of the symptoms in PCOS through non-pharmacological methods have grown. The deficiency of vitamin D is associated with the severity of the symptoms of the disease, therefore, there are hypothesis about the potential benefit of the vitamin on the management of PCOS. In addition, vitamin D acts in different tissues, including insulin secretor beta-pancreatic cells. The present review had as its goal to identify and explain the main benefits related to biochemical parameters that verify insulin resistance (IR) with vitamin D supplementation in women with PCOS. An integrative review of the literature was made with sources from the last 10 years that used this vitamin's supplementation as an intervention strategy. In the 10 articles, it can be concluded that the efficiency of vitamin D supplementation remains still hypothetical on insulin response of women diagnosed with the disease, but it is a promising intervention. It was possible to identify metabolic and physiological parameters that justify the relation between the vitamin and the diseases' metabolism, nevertheless, until the present moment, concrete evidence of the supplementation's efficacy against symptoms lacks. Even though keeping adequate levels of vitamin D is essential to all human beings, more studies are needed to determine the action of vitamin D on improvement of clinical parameters of PCOS.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome; Vitamin D; Insulin resistance; Calcitriol.

Resumen

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más comunes entre las mujeres en edad reproductiva. Al tratarse de una enfermedad de etiología indefinida y fisiopatología compleja, ha ido cobrando protagonismo la búsqueda de nuevos abordajes para el manejo de los síntomas del SOP mediante métodos no

farmacológicos. La deficiencia de vitamina D se asocia con la gravedad de los síntomas de la enfermedad, por lo que existen hipótesis sobre el posible beneficio de la vitamina en el tratamiento del SOP. Además, la vitamina D actúa sobre varios tejidos, incluso en las células beta pancreáticas secretoras de insulina. La presente investigación tuvo como objetivo identificar y explicar las principales mejoras de los parámetros bioquímicos que evalúan la resistencia a la insulina (IR) con suplementos de vitamina D en mujeres con SOP. Se realizó una revisión integrativa de la literatura, con fuentes de los últimos 10 años que utilizan la suplementación vitamínica como estrategia de intervención. En los 10 artículos incluidos se constató que la eficacia de la suplementación con vitamina D sigue siendo hipotética en la respuesta insulínica de mujeres diagnosticadas con la enfermedad, pero es una intervención prometedora. Se logró identificar parámetros metabólicos y fisiológicos que justifican la relación de la vitamina con el metabolismo de la enfermedad, sin embargo, a la fecha aún faltan evidencias concretas de que la suplementación sea efectiva contra los síntomas. Aunque mantener niveles adecuados de vitamina D es esencial para todos los seres humanos, se necesitan más estudios para determinar el papel de la vitamina D en la mejora de los parámetros clínicos del SOP.

Palabras clave: Síndrome del Ovario Poliquístico; Vitamina D; Resistencia a la insulina; Calcitriol.

1. Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das desordens metabólicas mais frequentes entre mulheres em idade reprodutiva, com incidência de 6 a 20% (Escobar-Morreale, 2018). Portadoras de SOP manifestam com frequência hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico), resistência insulínica, hiperinsulinemia, síndrome metabólica, sobrepeso, obesidade, anormalidades no perfil lipídico e predisposição para doenças cardiovasculares e desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II (Barber, 2021; Macut et al., 2017). Nessa síndrome, as alterações metabólicas e clínicas têm prevalência variável de acordo com a etnia, fatores ambientais e particularidades fisiológicas, portanto, o critério determinado por Rotterdam ESHRE/ASRM - *Sponsored PCOS Consensus Workshop* (2004), determina que para correto diagnóstico da síndrome, deve haver a presença de pelo menos dois dos três seguintes sintomas: ovários policísticos, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e/ou disfunção ovulatória (Escobar-Morreale, 2018).

As desordens metabólicas relacionadas a SOP são sistêmicas e, por vezes, inter-relacionadas. É comum que portadoras da síndrome apresentem resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, tornando-se susceptíveis ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, dislipidemia, esteatose hepática, obesidade e doenças cardiovasculares (Escobar-Morreale, 2018; Barber, 2021). O hiperandrogenismo, também comum nas mulheres com SOP, é detectado por exames clínicos e/ou laboratoriais e apresenta diferentes graus de manifestação. A ação dos androgênios pode levar ao aparecimento de múltiplos sinais e sintomas, por isso, está fortemente associado ao aparecimento de hirsutismo, alopecia, sinais de virilização, anovulação e infertilidade (Teede et al., 2018).

Além dos fatores metabólicos já mencionados, a síndrome pode estar associada aos desenvolvimentos de outras patologias, como a alteração na homeostase de cálcio, disfunções relacionadas à síntese de hormônios sexuais (Reis et al., 2017), distúrbios psicológicos causados por alterações estruturais nos nervos parassimpáticos (Ibáñez et al., 2017), maior predisposição para doenças cardiovasculares (Balén, 2004), além de menor capacidade reprodutiva (Mu et al., 2021). De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Síndrome dos Ovários Policísticos da CONITEC (2019), para evitar a piora dos sintomas e o aparecimento de doenças associadas, o tratamento consiste em mudanças no estilo de vida para perda de peso combinada com o uso de contraceptivos combinados ou não com metformina.

As intervenções não-farmacológicas têm se mostrado eficazes no manejo da SOP (Escobar-Morreale, 2018). A mudança no estilo de vida (que engloba mudanças dietéticas, prática regular de atividade física e estratégias comportamentais), é recomendada para todas as mulheres portadoras da SOP, com o intuito de não apenas diminuir e/ou evitar o excesso de peso, mas também reduzir a chance de desenvolvimento de quadros relacionados à obesidade central e resistência à insulina (Teede et al., 2018). Ademais, a adequação de macro e micronutrientes da dieta se mostra favorável à adequação dos parâmetros metabólicos relacionados ao perfil lipídico, glicídico e andrógeno (Escobar-Morreale, 2018).

Parâmetros dietéticos específicos para o tratamento dos sintomas da SOP ainda não são claramente determinados na

literatura, mas são descritos e debatidos ao redor de uma dieta mais baixa em carboidratos e gorduras (Zhang et al., 2019; Macut et al., 2017).

Baixos níveis de vitamina D estão associados a disfunções características da SOP, como diabetes tipo 2, resistência à insulina, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Além disso, a hipovitaminose D é, atualmente, uma condição que acomete cerca de 20% a 48% da população geral, mas com maior prevalência em mulheres com SOP, em que aproximadamente 67% a 85% apresentam o quadro (He et al., 2015). Por ser um hormônio esteróide de ampla ação, modulador de 229 genes em mais de 30 tecidos diferentes, a vitamina D tem sido abordada em um número crescente de estudos de intervenção relacionados ao tratamento dos sintomas relacionados à essa patologia (Miao et al., 2020).

Considerando que níveis adequados de vitamina D podem ter efeitos benéficos no manejo da SOP, esta revisão de literatura teve como objetivo evidenciar as possíveis relações da suplementação de vitamina D com a melhora dos parâmetros metabólicos relacionados à hiperinsulinemia em mulheres portadoras de SOP.

2. Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura com abordagem qualitativa, que incluiu tanto estudos experimentais quanto não-experimentais para a completa compreensão da relação entre a fisiopatologia da síndrome do ovário policístico e a função da vitamina D no corpo humano. A escolha desta opção metodológica se deve ao fato de que a revisão integrativa permite a síntese e a análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado (Botelho et al., 2011) e tem como objetivo identificar tendências e/ou lacunas sobre o tema na literatura (Teixeira et al., 2013).

Diante do exposto, o trabalho em questão foi estruturado em seis etapas conforme o processo da revisão integrativa e a Prática Baseada em Evidências (PBE), sendo elas: identificação do tema e elaboração da questão norteadora da pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos; análise e interpretação de dados; apresentação da síntese do conhecimento (Botelho et al., 2011; Souza et al., 2010).

A questão norteadora desta revisão integrativa foi a relação entre a SOP e a vitamina D. A partir desse delineamento, foi feito o levantamento de artigos que contribuíssem para a compreensão e síntese de conhecimento sobre o tema e, diante da complexidade dos pontos envolvidos, a pesquisa foi seccionada em dois momentos: o primeiro caracterizado pela busca de artigos sobre os dois pontos-chaves da questão, SOP e vitamina D, e o segundo pela busca de ensaios clínicos que abordassem a intersecção e as implicações das duas temáticas, através da análise da eficácia da suplementação.

Em busca da melhor compreensão da fisiopatologia da SOP e da função da vitamina D no corpo humano, bem como o papel da vitamina na síndrome, foram realizadas pesquisas na base de dados PubMed com os seguintes descritores e suas combinações: "síndrome dos ovários policísticos", "vitamina D", "metabolismo", "resistência à insulina", "hiperandrogenismo" e "infertilidade". Os artigos foram escolhidos mediante leitura do título e, em seguida, leitura dos resumos. Estudos que apresentavam inadequação ou impertinência temática foram desconsiderados, ao passo que estudos pertinentes referenciados pelos artigos selecionados foram adicionados. Ao todo foram utilizados 66 artigos de metodologias variadas, e também foram incluídos achados do livro Biodisponibilidade dos Nutrientes (2016).

Por fim, a partir da busca final de artigos que ampliassem o entendimento sobre a eficácia da suplementação de vitamina D na melhora de parâmetros metabólicos relacionados à resistência à insulina em mulheres com SOP, foi realizada uma análise de 10 ensaios clínicos que avaliaram o papel da suplementação. Os critérios utilizados para seleção e análise desses estudos experimentais estão descritos a seguir:

1. Foram buscados na base de dados artigos que contemplassem o descritor "*polycystic ovary syndrome*".
2. Foram adicionados os filtros "artigos gratuitos", "ensaio clínico" e "últimos 10 anos".

3. Realizou-se a busca com a combinação “*polycystic ovary syndrome*” AND “*vitamin D*”.

4. Posteriormente foi adicionado um artigo de 2011 e outro de 2012 que faziam parte das referências pesquisadas, pela relevância das publicações.

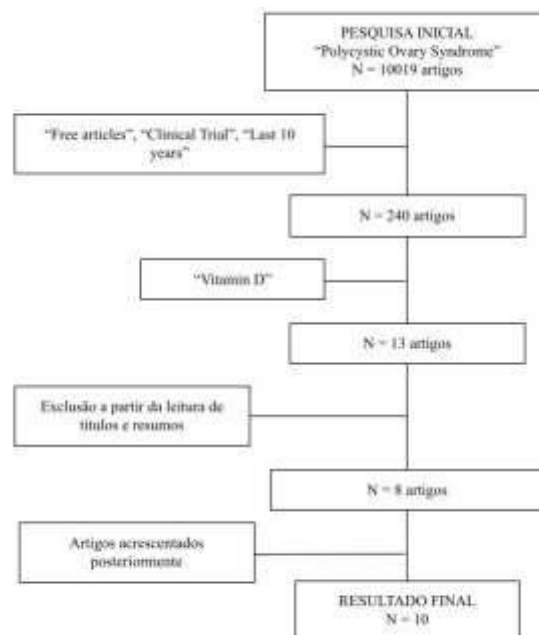
5. Foi feita a exclusão a partir da leitura de títulos e resumos, em que estudos que não contribuíssem para o objetivo da análise foram excluídos. O principal motivo de exclusão foram artigos que não analisaram parâmetros metabólicos ou fisiológicos relacionados à síndrome.

6. Os estudos selecionados, por outro lado, seguiram para a etapa de leitura crítica e minuciosa e posterior interpretação dos dados.

7. Por fim, foi feita a síntese dos resultados obtidos por todos os trabalhos avaliados.

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram selecionados 10 artigos para a presente revisão, conforme estratégia de busca apresentada na figura 1. Além disso, para melhor visualização dos dados presentes nos ensaios clínicos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D em mulheres com SOP, foi desenvolvido um quadro demonstrativo que permitiu a sintetização de informações específicas para futura discussão e análise de resultados, conforme apresentado na tabela 1.

Figura 1 - Fluxograma com o detalhamento das etapas de critérios de seleção dos 10 ensaios clínicos sobre a suplementação de vitamina D em mulheres com SOP.



Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da pesquisa (2022).

Tabela 1 - Planilha expositiva dos pontos-chave dos 10 ensaios clínicos sobre a suplementação de vitamina D em mulheres com SOP.

AUTOR / ANO	ESTUDO/ AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS
Bonakdaran et al., 2012.	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n = 48). Grupo 1 intervenção: 0.5mcg/dia de calcitriol (n = 17); Grupo 2 intervenção: 1000mg/ dia de metformina (n = 15); Grupo controle: placebo (n = 16).	Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D em parâmetros metabólicos e ovulatórios em pacientes com SOP.	Houve diminuição sutil de HOMA-IR e insulina em jejum no grupo 1, e diminuição acentuada no grupo 2. Houve aumento de glicose sanguínea TOTG no grupo 1, e diminuição no grupo 2. Houve aumento de glicose em jejum nos grupos 1 e 2.
Dastorani et al., 2018.	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas inférteis diagnosticadas com SOP (n = 40). Grupo intervenção: 50000 UI/dia de vitamina D (n = 20); Grupo controle: placebo (n = 20).	Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre os níveis de AMH, perfis metabólicos, expressão gênica de insulina e metabolismo lipídico em mulheres inférteis com SOP candidatas à FIV.	Não houveram mudanças significativas nos valores de HOMA-IR e insulina em jejum. Assim como não houveram mudanças substanciais nos níveis de AMH e demais marcadores avaliados
Dravecká et al., 2016.	Ensaio Clínico Randomizado. Mulheres adultas obesas, resistentes à insulina e deficientes em vitamina D (n=39). Grupo 1: 1 µg (ou 40UI)/dia de alfacalcidol (n=13); Grupo 2: 1 µg (ou 40UI)/dia alfacalcidol combinado ao uso de 1,700-2,550 mg/dia metformina (n=13); Grupo 3: 1,700-2,550 mg/dia metformina (n=13).	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D, durante 6 meses, sobre o hiperandrogenismo bioquímico e clínico e sobre a irregularidade menstrual, em comparação com o efeito da metformina ou terapia combinada de metformina mais vitamina D.	Houve aumento sutil de testosterona total e livre no grupo que fez o uso da suplementação de vitamina D (associada ou não à metformina) e aumento significativo no grupo que não fez o uso de vitamina D, apenas de metformina. Porém houveram melhoras substanciais nos índices de regularidade menstrual nos três grupos: sendo 78% para o grupo 1; 80% para grupo 2; 90% para o grupo 3.
Jamilian et al., 2017.	Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP resistentes à insulina (n = 90). Grupo 1 intervenção: 4000 UI/dia de vitamina D (n = 30); Grupo 2 intervenção: 1000 UI/dia de vitamina D (n = 30); Grupo controle: placebo (n = 30).	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no perfil metabólico de mulheres com SOP resistentes à insulina.	O HOMA-IR não mudou significativamente em nenhum dos grupos. Além disso, os grupos que receberam suplementação tiveram leve melhora nos níveis de SHBG, TAC e PCR.
Javed et al., 2019.	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n = 40).	Explorar o efeito da suplementação de vitamina D na saúde cardiovascular, hormonal e hepática de mulheres com SOP.	Não houve alteração significativa nos valores de HOMA-IR, glicose em jejum e insulina em jejum. Nenhuma alteração foi notada nos parâmetros de saúde vascular. Além disso, no grupo que recebeu

	Grupo intervenção: 3200 UI/dia de vitamina D (n = 20); Grupo controle: placebo (n = 20).		suplementação houve melhora significativa dos marcadores hepáticos ALT (p = 0.042) e HA (p = 0.019).
Ostadmohammadi et al., 2019.	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n = 60). Grupo intervenção: 50000 UI/dia de vitamina D combinado a 8×10^9 UFC de probiótico (n = 30); Grupo controle: placebo (n = 30).	Determinar o efeito da co-administração de probiótico e vitamina D na saúde mental, hormonal e estresse oxidativo/inflamatório em mulheres com SOP.	Houve diminuição sutil nos valores de testosterona total e consequente melhora do quadro de hirsutismo. A suplementação também foi associada com a melhora da saúde mental, capacidade antioxidante (TAC) e redução dos níveis de PCR.
Raja-Khan et al., 2014.	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n=28). Grupo intervenção: 12.000 UI/dia vitamina D (n=13); Grupo controle: placebo (n=15).	Determinar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D nos níveis séricos de glicose e insulina em mulheres com SOP	Não houve mudança nos valores de HOMA-IR e leve tendência de diminuição dos valores na curva glicêmica. Não houve mudança significativa na glicose em jejum e no índice de QUICKI.
Salehpour et al., 2019.	Ensaio Clínico não controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP com baixos níveis séricos de vitamina D (n=41). Todas as participantes receberam uma dose única de vitamina D (300.000 UI) intramuscular e foram testadas dois meses após a intervenção.	Avaliar os efeitos da alta suplementação de vitamina D nos níveis séricos de glicose e insulina em mulheres com SOP, em um intervalo de dois meses.	Não houve mudança significativa nos valores de HOMA-IR e insulina em jejum. Houve diminuição sutil nos níveis de insulina e glicose em jejum.
Trummer et al., 2019.	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n=180). Grupo intervenção: 20,000 IU/semana de vitamina D (n=119); Grupo controle: placebo (n=61).	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D, no período de 24 semanas, no perfil metabólico e endócrino de mulheres com SOP resistentes à insulina.	Não houve mudança significativa nos valores de HOMA-IR e TOTG. Além disso, houve tendência de redução dos níveis da curva glicêmica.
Raja-Khan et al., 2014.	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Mulheres adultas diagnosticadas com SOP (n=28). Grupo intervenção: 12.000 UI/dia vitamina D (n=13); Grupo controle: placebo (n=15).	Determinar os efeitos da suplementação de altas doses de vitamina D nos níveis séricos de glicose e insulina em mulheres com SOP	Não houve mudança nos valores de HOMA-IR e leve tendência de diminuição dos valores na curva glicêmica. Não houve mudança significativa na glicose em jejum e no índice de QUICKI.

ALT = Alanina Aminotransferase; AMH = hormônio antimülleriano; FIV = Fertilização in Vitro; HA = Ácido Hialurônico; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; IC = Intervalo de Confiança; n = número de participantes da amostra; p = Valor-p; QUICKI = *Quantitative Insulin sensitivity Check Index*; PCR = Proteína C Reativa; SOP = síndrome dos Ovários Policísticos; TAC = *Total Antioxidant Capacity*; TOTG = Teste Oral de Tolerância a Glicose; UFC = Unidades Formadoras de Colônia; U.I. = Unidade Internacional. Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da pesquisa (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Diagnóstico

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das condições clínicas mais comuns entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres em idade reprodutiva, tendo sua prevalência variando de 6% a 16%, dependendo da população estudada e do critério diagnóstico empregado (Deswal et al., 2020).

De acordo com Escobar-Morreale et al. (2018), a SOP foi descrita pela primeira vez por Stein e Leventhal (1935), e caracterizada como a combinação de: hirsutismo (uma condição de crescimento de pêlos terminais de padrão masculino em mulheres); amenorreia (ausência de menstruação); anovulação crônica e infertilidade; obesidade e ovários aumentados com a presença de polimicrocistos. E, segundo Brakta (2017), nos anos de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu oficialmente a SOP e a incluiu na Classificação Internacional de Doenças como uma patologia ligada à disfunção ovariana.

Desde então, muito vem sendo descoberto e publicado em referência a essa síndrome, com diferentes propostas para os critérios diagnósticos (Rosa-e-Silva, 2018). A definição publicada por Rotterdam ESHRE/ASRM - *Sponsored PCOS Consensus Workshop* (2004) é a classificação SOP mais utilizada e atualmente é apoiada pela maioria das sociedades científicas e autoridades de saúde (Escobar-Morreale, 2018). O Consenso de Rotterdam foi publicado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) juntamente com a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHR) (Rotterdam ESHRE/ASRM - *Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2004) e revisado em 2012 (Rosa-e-Silva, 2018). A ampla aceitação se deve pela presença de critérios mais flexíveis para o diagnóstico da SOP, pois inclui a condição de mulheres que não apresentam as manifestações claras de hiperandrogenismo (Teede et al., 2018). Mais recentemente, o grupo australiano *National Health and Medical Research Council of Australia* (NHMRC) coordenou, juntamente com essas mesmas sociedades, um novo consenso, que, em linhas gerais, manteve os critérios diagnósticos, com algumas mudanças clínicas e ultrassonográficas (Teede et al., 2018).

E a partir do que foi abordado, é importante ressaltar que a etiopatogenia da SOP é multifatorial e ainda não está completamente conhecida, por isso, várias outras doenças que também possuem o hiperandrogenismo como característica podem mimetizar o mesmo quadro clínico da SOP. Por isso, o diagnóstico diferencial com doenças orgânicas se faz necessário (Rosa-e-Silva, 2018). Por fim, de acordo com Rotterdam ESHRE/ASRM - *Sponsored PCOS Consensus Workshop* (2004), o diagnóstico pode ser definido a partir da apresentação de pelo menos dois das três seguintes características: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ovariana (presença de microcistos).

3.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SOP parece ser multifatorial e poligênica, por isso, a definição da síndrome tem sido cada vez mais debatida (Balén, 2004). A complexidade se dá pela junção de alterações não só endócrinas e metabólicas, mas também de modificações genéticas e epigenéticas no corpo da mulher (Ibáñez et al., 2017). Com isso, surgem muitos outros aspectos que vão além da morfologia policística dos cistos ovarianos. Para compreender a fisiopatologia da SOP, é necessário levar em consideração os quadros de hiperinsulinemia, resistência à insulina, adiposidade central, distúrbios do ciclo menstrual, hiperandrogenismo e obesidade (Balén, 2004).

Dentre os mecanismos endócrinos envolvidos na etiologia da SOP está o padrão alterado de secreção de gonadotrofinas (Rosa-e-Silva, 2018), com hipersecreção de Hormônio Luteinizante (*Luteinizing Hormone* – LH), e com secreção de Hormônio Folículo Estimulante (*Follicle Stimulating Hormone* – FSH) abaixo ou no limite inferior da normalidade (Dumesic et al., 2015). Esta secreção aumentada de LH leva à uma hiperatividade das células da teca que produzirão quantidades aumentadas de androgênios, predominantemente a testosterona (Rosa-e-Silva, 2018).

Nesse caso, a conversão não proporcional da testosterona em estradiol resulta em desbalanço entre as secreções de LH

e FSH, e assim é instaurado o quadro da doença: hiperandrogenismo (Rosa-e-Silva, 2018) e anovulação crônica (Ibáñez et al., 2017). As altas concentrações séricas de LH (acima do percentil 95), estão presentes em cerca de 40 a 60% das mulheres diagnosticadas com SOP, esse desbalanço está associado à diminuição da taxa de concepção e ao aumento da taxa de aborto espontâneo (Balén, 2004).

Nos ovários, o desenvolvimento folicular normal depende de uma sincronia entre gonadotrofinas (LH e FSH), insulina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (*Insulin-like growth factor 1* - IGF-1), hormônio antimülleriano (*Anti-Müllerian Hormone* - AMH), enzimas ligadas à esteroidogênese e outros fatores de crescimento. No caso de mulheres com SOP, as mudanças regulatórias características da síndrome exercem impacto considerável na foliculogênese ovariana (Rosa-e-Silva, 2018).

Diante deste quadro, ocorre o recrutamento e ativação folicular de maneira bastante intensa, porém com menor atresia dos folículos em estágios iniciais (Webber et al., 2003) e, apesar do maior recrutamento, não há depleção precoce de folículos nestes indivíduos (Dumesic et al., 2015). Somado a isto, os menores níveis de FSH dificultam o completo crescimento do folículo até estágios maduros, os quais acabam estacionados em estágios intermediários (Webber et al., 2003). Dessa forma, para além da irregularidade menstrual e subfertilidade anovulatória, o acúmulo de pequenos folículos antrais na periferia do ovário confere ao ovário a morfologia policística característica da síndrome (Goodarzi et al., 2011).

A produção excessiva de hormônios androgênicos é responsável pelo aparecimento do quadro de hirsutismo e hiperandrogenismo, sendo considerado como uma das características determinante no diagnóstico, com prevalência de aproximadamente 60 a 80% das pacientes com SOP (Ibáñez et al., 2017). A produção excessiva de andrógenos ovarianos está presente na maioria dos casos, mas a produção excessiva de andrógenos adrenais pode ocorrer em alguns. A problemática das concentrações elevadas está no fato dos andrógenos suprimirem a ação da globulina ligadora de hormônios sexuais (*Sex Hormone-binding Globulin* - SHBG), contribuindo assim para maiores concentrações séricas de testosterona livre (Cavalcante et al., 2021).

Além do quadro de hiperandrogenismo, a resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia são achados comuns em mulheres com SOP independente do grau de adiposidade, topografia da gordura corporal e níveis de andrógenos (Escobar-Morreale, 2018; Teede et al., 2018). A patogênese da RI na SOP pode se desencadear a partir de influências genéticas, fatores ambientais intra e extra uterinos ou adaptações metabólicas ao superávit calórico recorrente (Ibáñez et al., 2017).

É importante ressaltar que a RI em mulheres com SOP é seletiva ao tecido. Apesar da resistência às ações metabólicas da insulina em tecidos-alvo, como músculo esquelético, tecido adiposo e fígado; a glândula adrenal e os ovários parecem ser responsivos ao efeito sinérgico de hiperinsulinemia e LH na secreção androgênica ovariana (Rosenfield; Ehrmann, 2016). Em outras palavras, a resistência à insulina na SOP é caracterizada por sensibilidade e responsividade reduzida nos tecidos musculares esqueléticos e nos tecidos adiposos, principalmente (Ciaraldi et al., 2009), mas com sensibilidade muito próxima do padrão normal nos tecidos produtores de esteroides (Ibáñez et al., 2017).

A partir disso, tem-se que além das alterações na secreção de gonadotrofinas, há também possível associação da insulina e do IGF-1 na produção anômala de androgênios destas mulheres (Rosa-e-Silva, 2018). Isso porque o aumento da insulina circulante impacta diretamente a produção de androgênios ovarianos, uma vez que essa possui ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando assim a produção de androgênios (Diamanti-Kandarakis et al., 2008). Em adição a isso, estudos recentes mostram que portadoras de SOP apresentam mais frequentemente resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória independente da presença ou não de obesidade (Rosa-e-Silva, 2018).

Ademais, a insulina também pode potencializar a resposta esteroidogênica às gonadotrofinas diretamente, agindo na hipófise para aumentar a sensibilidade dos gonadotrofos ao Hormônio liberador de gonadotrofina (*Gonadotropin-releasing hormone* - GnRH) (Soldani, Cagnacci e Yen, 1994). Assim como a ação da insulina também está envolvida na redução da

produção da proteína carreadora de androgênios (*Steroid Hormone Binding Globulin* – SHBG) pelo fígado, estes dois efeitos somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou seja, a fração ativa do hormônio. Além disso, o IGF-1, assim como a insulina, tem papel na produção de androgênios ovarianos, sendo um dos mecanismos a estimulação da proliferação de células da teca (Rosa-e-Silva, 2018).

Todas as formas conhecidas de resistência à insulina estão associadas à SOP (Ehrmann, Barnes e Rosenfield, 1995). Ao analisar mulheres não obesas diagnosticadas com SOP, tem-se que a resistência à insulina é observada de forma excessiva independentemente do grau de adiposidade destas mulheres (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012). Em vias gerais, tem-se que a ocorrência da RI em SOP normalmente está ligada à fatores intrínsecos, como por exemplo, a ação da insulina em tecido específicos, porém essa pode estar também ligada à fatores externos, como a ocorrência da obesidade exógena (Ehrmann, Barnes e Rosenfield, 1995; Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

A ação da insulina está diretamente ligada ao tamanho e à função dos depósitos de gordura no tecido adiposo, neste caso seu papel é a estimulação da adipogênese (desenvolvimento de pré-adipócitos em adipócitos) e da lipogênese (mediante a inibição da lipólise) (Rosenfield & Ehrmann, 2016). Estudos em adipócitos de mulheres com SOP revelaram diminuição da sensibilidade à insulina e da eficácia do transporte de glicose nas células (Ciaraldi et al., 1997). Em alguns estudos, isso esteve relacionado à menor expressão do transportador de glicose insulino-sensível (*Glucose Transporter Type 4* - GLUT-4) (Chen et al., 2013).

Outra implicação relacionada ao tecido adiposo é que, além da insulina, os níveis aumentados de andrógenos também têm sido associados à diminuição da secreção de adiponectina pelos adipócitos em mulheres com SOP (Capllonch-Amer et al., 2014; Huang et al., 2013; Li et al., 2014), reduzindo ainda mais a sensibilidade insulinêmica e, conseqüentemente, aumentando os níveis compensatórios da insulina (O'Connor et al., 2010). Ademais, a insulina também pode impulsionar a produção de andrógenos nos tecidos adiposos, aumentando assim a atividade da aldo-ceto redutase (*Aldo-keto Reductase Family 1 Member C3* - AKR1C3) neste tecido (O'Reilly et al., 2015). Ainda sobre os processos fisiológicos dos andrógenos nos adipócitos, especificamente nos tecidos abdominais e viscerais, os níveis aumentados de testosterona podem impactar no processo de lipogênese, pois interferem diretamente no mecanismo de captação de glicose mediada pelo GLUT4 (Ciaraldi et al., 2009).

A SOP é considerada a síndrome endócrina relacionada à obesidade mais comum em mulheres (Huang et al., 2013), somada ao fato de que a obesidade, de forma isolada, é uma patologia altamente associada à RI e hiperinsulinemia compensatória (Ibáñez et al., 2017), faz-se necessário entender as principais correlações entre obesidade visceral, marcadores pró-inflamatórios, hiperinsulinemia em jejum e a maior prevalência de RI entre mulheres com SOP (Hughan et al., 2016).

Além disso, estudos clínicos evidenciam que a deposição aumentada de gordura visceral está mais associada à resistência à insulina da SOP do que quando comparada à presença aumentada somente da gordura abdominal (Samuel, Petersen e Shulman, 2010). Portanto, segundo Lord & Wilkin (2020), em pacientes com SOP, é relevante a avaliação não somente da presença de obesidade e do aumento do índice de massa corpórea (IMC), mas também da distribuição de gordura corporal. O aumento da gordura visceral leva à maior resposta lipolítica, processo responsável pela degradação de lipídios em ácidos graxos e glicerol, sob ação das catecolaminas (Samuel, Petersen e Shulman, 2010). O que por conseqüência altera a ação periférica da insulina (Lord & Wilkin, 2002), relaciona o aumento de lipólise à lipotoxicidade (aumento de lipídios no sangue e em outros tecidos, e altamente envolvido na patogênese da síndrome metabólica) (Samuel, Petersen e Shulman, 2010).

Em termos gerais, o acúmulo de gordura central na SOP e sua relação com a apresentação ocasional da síndrome de pseudo-*Cushing* (caracterizada pelo grupo heterogêneo de doenças, principalmente a hiperinsulinemia, que compartilham muitas das características clínicas e bioquímicas da síndrome de Cushing) (Littlejohn et al., 2007) são coerentes com os mecanismos relatados a partir da ação da insulina e do glicocorticoides nos adipócitos de pacientes com SOP (Lee et al., 2014).

Há muitas evidências de que a liberação de glicocorticoides aumentam a estimulação insulínica e, a partir da

adipogênese e da lipogênese, há mobilização da gordura a ser estocada para as reservas viscerais (Rosen & Spiegelman, 2014). Em adição a isto, é válido ressaltar que esta cascata de glicocorticoides, ao mesmo tempo que ocasionam resistência insulínica nos tecidos periféricos, atenuam também a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, piorando assim o quadro de RI (Ehrmann et al., 2004).

Dentro do processo inflamatório da patologia, as citocinas pró-inflamatórias que surgem das células mononucleares (*Mononuclear Cells* - MNCs) do tecido adiposo podem ser apontadas como outro importante mediador da resistência à insulina da SOP (Rosenfield & Ehrmann, 2016). Em suma, a hipertrofia dos adipócitos abdominais por si só já desencadearia uma resposta inflamatória (Rosen & Spiegelman, 2014), no caso da SOP, esse mecanismo é agravado pelo hiperandrogenismo, este estimula, nas MNCs, maior secreção de citocinas pró-inflamatórias em resposta à ingestão de glicose e de gordura saturada (González, 2015). Além disso, mulheres eutróficas com SOP, que não apresentavam excessiva adiposidade central, também se mostraram resistentes à insulina na presença de níveis séricos basais normais de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor alpha* - TNF- α), este fato muito se deve à resposta anormal das MNCs à ingestão de glicose (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

Além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura médica sobre a existência de um componente genético atuante no surgimento da SOP (Rosa-e-Silva, 2018). Estudos genéticos identificaram que a ligação entre a SOP e o metabolismo desordenado da insulina pode representar um distúrbio de traço genético complexo (Franks, Gharani e McCarthy, 2001). Em adição a isso, vários outros genes reguladores de vias biológicas de transporte de substância relacionados aos receptores da célula (proteínas da membrana) que agem no mecanismo de endocitose e de reciclagem de receptores também têm sido associados à fisiopatologia da doença (Rosa-e-Silva, 2018). Ainda há dificuldades em se estabelecer um genótipo preciso para a doença, já que o fenótipo das mulheres com SOP pode ser muito variável (Balén, 2004). Portanto, é possível conceber que há, na verdade, uma variedade de possíveis genótipos, o que explica os diferentes fenótipos encontrados na síndrome e a dificuldade em se estabelecer consenso em relação aos critérios de diagnóstico (Rosa-e-Silva, 2018).

Para que a fisiopatologia da SOP seja compreendida em sua totalidade, é preciso considerar tanto as disfunções ovarianas e metabólicas quanto as influências externas que modificam as vias fisiológicas corporais normais (Balén, 2004). Apesar da separação didática dos componentes constituintes dentro da fisiopatologia, a SOP representa um exemplo de patologia que envolve sistemas com múltiplas redes de sinalização interconectadas, e que embora elementos específicos possam ser discutidos, os mecanismos fisiopatológicos da síndrome se interconectam e se retroalimentam (Ibáñez et al., 2017).

Em suma, a SOP é caracterizada por um círculo vicioso de excesso de andrógenos (Escobar-Morreale, 2018), como um efeito *feedforward* (Rosenfield & Ehrmann, 2016) que favorece a deposição de tecido adiposo abdominal e a adiposidade visceral, favorecendo a resistência à insulina e o hiperinsulinismo compensatório (Escobar-Morreale, 2018), que, por fim, interfere no *feedback* negativo nos níveis de hormônios femininos (Rosenfield & Ehrmann, 2016) e induz maior secreção de androgênios pelos ovários e glândulas adrenais (Escobar-Morreale, 2018).

3.3 Manejo

Considerando os principais sintomas manifestados na SOP, hiperandrogenismo, disfunções ovarianas e desordens metabólicas (Barber, 2021; Macut et al., 2017), o tratamento de primeira linha consiste na mudança de estilo de vida, que inclui aprimoramento da alimentação e prática de atividade física, frequentemente com o intuito de perda de peso e consequente melhora da sensibilidade à insulina (Teede et al., 2018). Além disso, em alguns casos é prudente o uso de medicamentos com indicação de um profissional, sendo a pílula anticoncepcional o manejo farmacológico de primeira linha para irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, e a metformina para gerenciamento de aspectos metabólicos (Teede et al., 2018).

O acompanhamento médico e nutricional frequente de mulheres portadoras de SOP é crucial, haja vista que há

prevalência de fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (Barber, 2021; Macut et al., 2017; Teede et al., 2018). Deve ser feito um monitoramento do peso junto ao profissional de saúde, que avalie tanto IMC quanto circunferência da cintura (Escobar-Morreale, 2018; Yela, 2018).

Ademais, as mulheres devem ser avaliadas quanto ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a presença de obesidade, tabagismo, dislipidemia, hipertensão, tolerância à glicose diminuída e sedentarismo. Deve haver, também, rastreio de sintomas depressivos, ansiosos ou de um possível comer transtornado, e se necessária, a indicação de profissionais para tratamento psicológico (Teede et al., 2018).

A conduta dietética para pacientes com SOP que apresentem sobrepeso ou obesidade compreende o objetivo de emagrecimento, portanto, faz-se necessária a redução da ingestão calórica (Teede et al., 2018). Há controvérsias sobre a possível existência de uma composição dietética de macronutrientes específica que seja mais eficaz na melhora dos sintomas advindos da síndrome, com diferenças sutis ou pouco relevantes entre as dietas demonstradas em ensaios clínicos (Assunção et al., 2021). Apesar de a composição dietética ideal para manejo da doença permanecer incerta, a perda de peso demonstrou-se eficaz e determinante na melhora dos sintomas da SOP, e o padrão alimentar prescrito deve seguir as recomendações de alimentação saudável da população geral, respeitando a individualidade e preferência de cada paciente (Moran et al., 2013).

A prática de atividade física em mulheres com SOP melhora parâmetros cardiometabólicos tanto na presença quanto na ausência de alterações antropométricas, portanto, a terapia por exercícios faz parte da abordagem de primeira linha para melhorar os resultados de saúde em mulheres com SOP (Patten et al., 2020).

3.4 Relação entre Vitamina D e SOP

A deficiência de vitamina D pode estar associada à piora dos sintomas apresentados na SOP (Hahn et al., 2006; Mu et al., 2002). A correlação surge a partir da análise da atuação da vitamina D em diversas vias metabólicas afetadas pela SOP, tais como: homeostase do cálcio, regulação insulinêmica e síntese de hormônios sexuais (Reis et al., 2017). Ademais, estudos recentes mostram como os níveis de vitamina D têm forte correlação à capacidade reprodutiva, metabólicas e psicossociais de pacientes diagnosticadas com SOP (Mu et al., 2021).

Por isso, a alteração na concentração de vitamina D tem sido relacionada diretamente com a gravidade desse distúrbio (aparecimento de sintomas e marcadores bioquímicos) (Hahn et al., 2006; Mu et al., 2021; Reis et al., 2017). Além disso, alguns estudos sugerem que a prevalência de polimorfismos dos receptores de vitamina D pode ser um possível padrão dos distúrbios apresentados pela SOP (Reis et al., 2017).

Em busca da relação direta entre níveis séricos da vitamina e manifestação de sintomas comuns à síndrome, estudos evidenciaram que níveis sanguíneos baixos de 25-hidroxi-colecalciferol (25-hidroxivitamina D; 25(OH)D) estão positivamente associados não só ao aumento dos níveis séricos de resistência insulínica (*Homeostasis model assessment of insulin resistance* - HOMA-IR), insulina basal, leptina sérica (Hahn et al., 2006) e testosterona livre (Mu et al., 2021), mas também ao aumento do tecido adiposo, circunferência abdominal e pressão arterial. Além disso, a presença de hipovitaminose D, quando comparada a níveis adequados da vitamina, está associada à diminuição dos níveis de colesterol HDL (*High-density lipoprotein* - HDL) (Hahn et al., 2006) e dos níveis de triglicerídeos (Mu et al., 2021) em mulheres com SOP.

Haja vista que a deficiência de vitamina D está positivamente associada à severidade da doença, faz-se necessário o entendimento do metabolismo da vitamina D e a relação da substância com os sintomas da síndrome do ovário policístico, assim como a avaliação dos efeitos da suplementação da vitamina em mulheres portadoras da síndrome.

A vitamina D é considerada um pré-hormônio, sendo a maior fonte de vitamina D na pele, em resposta à luz solar. Mas também, pequenas quantidades dessa vitamina são encontradas em alguns alimentos (especialmente peixes gordurosos), o que faz com que a disponibilidade da vitamina D na dieta seja limitada (Ferreira et al., 2017). Importante ressaltar que existem duas

formas de vitamina D: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). Uma pequena parte da vitamina D pode ser obtida através da alimentação (ergocalciferol), mas a maior parte é sintetizada na pele através da exposição a raios ultravioleta (*Ultraviolet B* - UV-B) (colecalfiferol) (Cozzolino, 2016).

Tanto a vitamina D obtida através da alimentação como a sintetizada de forma endógena pela exposição à luz solar são metabolizadas pelo fígado, formando 25- hidroxicoalciferol (calcidiol), que é a principal forma circulante da vitamina e também a principal forma de armazenamento pelo organismo (Cozzolino, 2016; Mu et al., 2021; Anagnostis et al., 2013). Em caso de deficiência, a concentração plasmática de calcidiol cai abruptamente, portanto, esta é a forma medida em exames bioquímicos (Cozzolino, 2016; Anagnostis et al., 2013). A estação do ano, localização geográfica, idade, genética, alimentação e pigmentação da pele são alguns dos fatores que podem influenciar os níveis de 25(OH)D no sangue.

Segundo o Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018), valores de 25(OH)D no exame de sangue acima de 20ng/mL são desejáveis para população de maneira geral, sendo abaixo disso considerado deficiente, e acima de 100ng/mL característico de risco para toxicidade.

O calcidiol tem meia-vida no plasma de 10 dias a três semanas, e posteriormente é metabolizado pelo rim, transformando-se em 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), a forma ativa da vitamina (Anagnostis et al., 2013; Cozzolino, 2016). A concentração de calcitriol no plasma permanece constante, portanto, sua medição através de exames bioquímicos para avaliação de deficiência de vitamina D não é padrão (Cozzolino, 2016).

A principal função da vitamina D está relacionada à homeostase de cálcio. Quando a concentração de cálcio no plasma diminui, o hormônio da paratireóide é secretado, aumentando a atividade da enzima calcidiol-1-hidroxilase no rim e consequentemente a síntese de calcitriol. O calcitriol age aumentando a absorção intestinal e reduzindo a excreção de cálcio pelo aumento de sua reabsorção nos rins e de sua mobilização nos ossos. Em contrapartida, altas concentrações de calcitriol e cálcio no plasma suprimem a síntese do hormônio da paratireóide, que, juntamente ao efeito direto dos íons cálcio no rim, reduzem a síntese de calcitriol (Anagnostis et al., 2013; Cozzolino, 2016).

Além da regulação homeostática do cálcio, o calcitriol age modulando a expressão gênica de células-alvo. Essas células têm receptores de calcitriol (Vitamin D Receptor - VDR) e estão presentes em diversos tecidos do corpo, como: esqueleto, sistema linfático, trato gastrointestinal, trato urinário, músculos, sistema nervoso, sistema reprodutivo, pele e sistema endócrino, incluindo as células beta-pancreáticas (produtoras de insulina) (Anagnostis et al., 2013; Cozzolino, 2016). Quando ligado ao calcitriol, o receptor é ativado e dimerizado juntamente ao elemento de resposta à vitamina D (Vitamin D Response Element - VDRE) no DNA, estimulando a expressão de genes relacionados (Anagnostis et al., 2013; Cozzolino, 2016; Mu et al., 2021).

VDR são encontrados em vários tipos de células do sistema imune, incluindo macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B. Além disso, também é encontrada nessas células a enzima responsável pela conversão de calcidiol em calcitriol, a 1-alfa-hidroxilase, portanto, a forma ativa da vitamina D é conhecida por modular o sistema imune (Priehl et al., 2013).

Outrossim, alguns achados demonstram que a vitamina D exerce papel direto na reprodução humana, e tal observação é sustentada pelo fato de os níveis de vitamina D estarem relacionados ao resultado positivo ou negativo de fertilização in vitro em mulheres com SOP (Anagnostis et al., 2013).

Os receptores de calcitriol (VDR) também estão presentes em tecido ovariano (células da granulosa e células do cumulus), no endométrio, na decídua e na placenta (Anagnostis et al., 2013; Mu et al., 2021). A molécula de calcitriol está envolvida na regulação de lactogênio placentário e na secreção e expressão de gonadotrofina coriônica. Além disso, participa do transporte de cálcio na placenta e da tecidualização do endométrio, que pode contribuir para a estabilização do feto, em caso de gravidez (Anagnostis et al., 2013; Mu et al., 2021). Ademais, a vitamina D estimula a esteroidogênese ovariana, induzindo a produção de progesterona, estradiol e estrona (Anagnostis et al., 2013). Finalmente, estudos em animais mostraram que a

vitamina D regula a expressão de hormônio anti-Mulleriano nas células da granulosa (Wojtusik et al., 2012).

VDR foram encontrados no gene promotor de receptores de insulina, sugerindo, dessa forma, que a vitamina D também exerce influência positiva na ação da insulina e, consequentemente, no transporte de glicose (Maestro et al., 2003; Mu et al., 2021). Além disso, VDR estão presentes nas células beta-pancreáticas, e estudos em animais evidenciaram aumento da secreção de insulina mediante adição de 1,25(OH)2D3 ao meio de cultura (Lips et al., 2017; Takiishi et al., 2010). Foi evidenciado também que o metabólito ativo da vitamina D pode estar envolvido na modulação de crescimento e diferenciação de células beta-pancreáticas (Lips et al., 2017). Ainda sobre a relação entre o metabolismo glicídico e a vitamina D, sabe-se que intolerância à glicose pode acontecer a partir da alta concentração de paratormônio (PTH) advinda de hiperparatireoidismo secundário, causado pela deficiência de vitamina D (Lips et al., 2017).

4. Efeito da Suplementação de Vitamina D nos Marcadores de Resistência à Insulina em Mulheres com SOP

A literatura tem buscado alternativas no manejo dos sintomas da SOP com o intuito de diminuir a resistência à insulina das mulheres diagnosticadas (Barber, 2021; Macut et al., 2017; Teede et al., 2018). Como visto anteriormente, o excesso de insulina pode desencadear diversos outros tipos de patologias como excesso de androgênios, obesidade, dislipidemias e quadro de inflamação sistêmica de baixo grau (Barber, 2021; Escobar-Morreale, 2018). Nesse sentido, verifica-se que alguns estudos avaliaram, por meio de exames bioquímicos, marcadores metabólicos diretamente ligados ao metabolismo glicídico, como HOMA IR, curva glicêmica, glicose e insulina em jejum (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019).

Dos 13 artigos presentes nas bases de dados, foram elegíveis 10 de acordo com os critérios estabelecidos nesta revisão, conforme descrito no Quadro 1. Destaca-se que os estudos selecionados foram realizados com mulheres adultas em idade fértil diagnosticadas com SOP, em que oito deles utilizaram o critério de Rotterdam (*Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2004). Além disso, cinco estudos tinham grupos em que uma condição de saúde em especial, juntamente com a SOP, eram objetos de estudo com diferentes condições fisiológicas e estado de saúde, como condições de infertilidade, resistência à insulina, hipovitaminose D e obesidade. A duração dos estudos variou entre 8 a 24 semanas.

É válido ressaltar que houve diferentes formas de suplementação, nota-se que foi ministrado a suplementação com diferenças na posologia, com doses baixas de 20 U.I. até doses altas de 300.000 U.I. Ademais, foram utilizados compostos diferentes tais como alfacalcidol (precursor sintético do calcitriol), calcitriol (forma ativa da vitamina D) ou “vitamina D”. De acordo com Jorde e Grimnes (2015), as formas da vitamina D disponíveis na natureza são o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3), entretanto, quando não se especifica a fonte para a vitamina D, entende-se que esta possa representar uma mistura dos dois tipos. Além disso, nos trabalhos selecionados, houve associação com outras intervenções tais como metformina (hipoglicemiante oral) (Binakdaran et al., 2012; Dravecká et al., 2016; Jamillan et al., 2017) e probióticos (Ostadmohammadi et al., 2019).

Os resultados dos ensaios clínicos analisados são demasiado divergentes entre si e, por vezes, controversos. Isso acontece principalmente devido à ausência de controle da dieta, às diferentes dosagens de suplementação e à limitação do número de participantes, como sinalizado nos próprios estudos em questão.

A maioria dos ensaios clínicos analisados nesta revisão não observou mudança significativa nos valores de HOMA-IR das participantes que suplementaram vitamina D (Dastorani et al., 2018; Jamilian et al., 2017; Javed et al., 2019; Jamilian et al., 2017; Salehpour et al., 2019; Wehr et al., 2011). Em contrapartida, Bonakdaran (2012), que utilizou a suplementação de calcitriol (forma ativa da vitamina D) na dosagem de 0,5 µg/dia por 12 semanas, identificou uma diminuição sutil nos valores de HOMA-IR e insulina em jejum. Contudo, neste mesmo estudo houve aumento da glicose sanguínea em jejum e dos valores de glicose

sanguínea na curva glicêmica. Nesse sentido, a eficácia da suplementação de calcitriol na melhora dos marcadores glicídicos permanece hipotética. Além disso, Trummer et al. (2019), cujo estudo ministrou 20,000 IU/semana de colecalciferol por 24 semanas, e Raja-Khan et al. (2014), cujo estudo ministrou 12,000 IU/dia de colecalciferol por 12 semanas, evidenciaram aumentos nos valores de HOMA-IR das participantes que suplementaram vitamina D, o que sustenta a dúvida sobre a possível eficácia da suplementação na melhora desse marcador.

Em estudos, Wehr et al. (2011), cujo estudo ministrou 20,000 IU/semana de colecalciferol por 24 semanas, observaram melhora bastante sutil nos valores de glicose sanguínea ao longo do teste de curva glicêmica, enquanto Trummer e colaboradores (2019) identificaram melhora um pouco mais acentuada nestes valores. Ambos os estudos utilizaram 20000 UI de vitamina D por semana durante 24 semanas. Apesar de existentes, os valores que representam melhora permanecem insignificantes e não caracterizam efeito clínico relevante.

Dentre os estudos que mensuraram apenas o efeito da suplementação de vitamina D, sem associação com outros componentes, em sua maioria, não foi observado mudanças significativas nos valores de glicose sanguínea em jejum das participantes que suplementaram vitamina D (Javed et al., 2019; Raja-Khan et al., 2014; Trummer et al., 2019; Wehr et al., 2011). Um único estudo, que durou 8 semanas e administrou a vitamina D foi na forma de colecalciferol em dose única intramuscular de 300.000UI, evidenciou diminuição, contudo, tal diminuição não foi significativa e não apresenta relevância clínica (Salehpour et al., 2019). Entretanto, Bonakdaran et al., (2012) identificaram aumento nos valores de glicose sanguínea em jejum e nos valores de glicose sanguínea duas horas depois do início do teste de tolerância à glicose, portanto, os resultados em geral mostram-se controversos e mais estudos precisam ser analisados para que conclusões sejam tomadas.

Nos estudos evidenciados não houve mudança significativa nos valores de insulina em jejum (Dastorani et al., 2018; Javed et al., 2019; Salehpour et al., 2019; Trummer et al., 2019; Wehr et al., 2011), com exceção de um estudo que evidenciou diminuição sutil (Bonakdaran et al., 2012) e outro estudo que evidenciou aumento relevante neste marcador (Raja-Khan et al., 2014). Raja-khan et al. (2014) também não observou melhora significativa no índice QUICKI (*Quantitative Insulin sensitivity Check Index*) do grupo que suplementou a vitamina.

De acordo com a análise das alterações dos marcadores glicídicos supracitados, não se pode afirmar que a suplementação de vitamina D seja eficaz em melhorar o perfil metabólico relacionado à resistência à insulina de mulheres portadoras de SOP. Contudo, a hipótese permanece existente e mais estudos controlados precisam ser feitos para que haja conclusões mais assertivas.

Um estudo evidenciou diminuição sutil dos níveis de testosterona total sérica com a suplementação de vitamina D, na dosagem de 50.000 UI de colecalciferol quinzenalmente, associada à probióticos, na proporção de 8x10⁹ UFC diariamente (Ostadmohammadi et al., 2019), que foi acompanhada da melhora do quadro de hirsutismo das participantes, avaliado através do sistema de pontuação de Ferriman-Gallwey. Raja-khan et al. (2014) e Trummer et al. (2019) não observaram mudanças significativas nos valores de testosterona. Ademais, Dravecká et al. (2016) observou aumento sutil de testosterona total e livre no grupo que fez o uso da suplementação de vitamina D (associada ou não à metformina) e aumento significativo no grupo que não fez o uso de vitamina D, apenas de metformina. Tais resultados ainda são inconclusivos e mais estudos que avaliem esses parâmetros precisam ser feitos.

5. Considerações Finais

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das disfunções endócrinas mais comuns entre mulheres em idade reprodutiva. A fisiopatologia da doença é complexa e pode ser caracterizada por um ciclo vicioso de excesso de andrógenos que resulta em um quadro de hiperinsulinismo compensatório. Por conseguinte, a busca de melhorias para os sintomas da SOP a partir de métodos não farmacológicos vêm ganhando destaque.

Nesse sentido, há diversos trabalhos que abordam as possíveis relações entre suplementação de vitamina D e melhor

resposta insulínica, na tentativa de promover melhoras não só da resposta glicêmica, mas também de conter o aparecimento de diversos outros tipos de patologias associadas à síndrome, tais como hiperandrogenismo e quadros de obesidade, dislipidemias e inflamação sistêmica de baixo grau.

Considerando que a vitamina D tem associação negativa com a severidade da doença e atua em diversos tecidos, sendo dois deles as células beta-pancreáticas secretoras de insulina e o tecido ovariano, conclui-se que esta possa ter potenciais benefícios no manejo da SOP, mesmo que ainda não haja valores específicos relacionados à melhora da resistência à insulina na administração desse micronutriente. Isso se deve não só à falta de padronização dos estudos realizados, em relação à duração e posologia, mas também à heterogeneidade das amostras envolvidas.

Dessa forma, é preciso considerar os fatores limitantes das pesquisas para estabelecer a eficácia dessa terapia, já que vários trabalhos apontam benefícios, seja nos níveis insulinêmicos, seja em outros marcadores metabólicos e antropométricos (adiposidade, hormônios andrógenos e dislipidemias) diretamente relacionados à doença e a o nível de qualidade de vida das pacientes.

Diante das análises realizadas, apesar do efeito da suplementação da vitamina D ainda não estar bem estabelecida, sugere-se que a administração dessa vitamina pode ser benéfica no manejo dos sintomas da SOP, haja vista que o metabolismo da vitamina está diretamente relacionado à fisiopatologia da síndrome. Ainda são necessários maiores esclarecimentos da posologia (dose e periodicidade) ideal, bem como a melhor fórmula de suplementação. Como limitação no aprofundamento das intervenções utilizadas nesses indivíduos, destaca-se o fato da própria doença ser complexa e não ter patogênese bem definida, o que, por sua vez, dificulta a definição de um padrão nas pesquisas.

Torna-se evidente que a suplementação de vitamina D é promissora, mas para que sua eficácia seja comprovada, faz-se necessária a realização de mais ensaios clínicos prospectivos e randomizados que avaliem o efeito sobre marcadores insulinêmicos, como HOMA-IR, insulina em jejum, curva glicêmica e glicose em jejum. É ideal que a dieta seja bem controlada pelos avaliadores, para evitar possível interferência nos resultados, e que a dosagem da suplementação seja padronizada entre diferentes estudos, para evitar resultados demasiado divergentes.

Referências

- Anagnostis, P., Karras, S., & Goulis, D. G. (2013). Vitamin D in human reproduction: A narrative review. *International Journal of Clinical Practice*, 67(3), 225–235. 10.1111/ijcp.12031.
- Assunção, C. M. V., & Carvalho, L. M. F. de. (2021). Condutas nutricionais no cuidado das manifestações da Síndrome dos Ovários Policísticos. *Research, Society and Development*, 10(17), e24101724260. 10.33448/rsd-v10i17.24260
- Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 18(5), 685–706. 10.1016/j.bpobgyn.2004.05.004.
- Barber, T. M., & Franks, S. (2021). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 95(4), 531–541. 10.1111/cen.14421.
- Bonakdaran, S., Mazloom Khorasani, Z., Davachi, B., & Mazloom Khorasani, J. (2012). The effects of calcitriol on improvement of insulin resistance, ovulation and comparison with metformin therapy in PCOS patients: A randomized placebo- controlled clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 10(5), 465–472. 10.1038/nrendo.2010.217.
- Botelho, L., Cunha, C., e Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136. <http://www.gestaosociedade.org/gestaosociedade/article/view/1220/906>.
- Brakta, S., Lizneva, D., Mykhalchenko, K., Imam, A., Walker, W., Diamond, M. P., & Azziz, R. (2017). Perspectives on polycystic ovary syndrome: Is polycystic ovary syndrome research underfunded?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(12), 4421–4427. 10.1210/jc.2017-01415.
- Capllonch-Amer, G., Lladó, I., Proenza, A. M., García-Palmer, F. J., & Gianotti, M. (2014). Opposite effects of 17-β estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *Journal of Molecular Endocrinology*, 52(2), 203–214. 10.1530/JME-13-0201.
- Cavalcante, I. dos S., Mendes, I. P. G., Silva, M. L. L. dos S., Barbosa, G. S. L., Hasegawa, L. E. M., Veiga, A. V. M., Ferraz, I. C., Gomes, F. E. S., & Santos, L. M. de S. A. dos. (2021). Síndrome dos ovários policísticos: Aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. *Research, Society and Development*, 10(2), e23810212398. 10.33448/rsd-v10i2.12398

- Chen, Y.-H., Heneidi, S., Lee, J.-M., Layman, L. C., Stepp, D. W., Gamboa, G. M., Chen, B.-S., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2013). Mirna-93 inhibits glut4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*, 62(7), 2278–2286. 10.2337/db12-0963.
- Ciaraldi, T. P., Aroda, V., Mudaliar, S., Chang, R. J., & Henry, R. R. (2009). Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(1), 157–163. 10.1210/jc.2008-1492
- Ciaraldi, T. P., Morales, A. J., Hickman, M. G., Odom-Ford, R., Olefsky, J. M., & Yen, S. S. (1997). Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(5), 1421–1425. 10.1210/jcem.82.5.3961.
- Cozzolino, S. M. F. (2016). *Biodisponibilidade de nutrientes* (5a ed.). Barueri, SP: Manole Editora. (Trabalho original publicado em [2005]).
- Dastorani, M., Aghadavod, E., Mirhosseini, N., Foroozand, F., Zadeh Modarres, S., Amiri Siavashani, M., & Asemi, Z. (2018). The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 16(1), 94. 10.1186/s12958-018-0413-3.
- Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The prevalence of polycystic ovary syndrome: A brief systematic review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261–271. 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
- Diamanti-Kandarakis, E., Argyrakopoulou, G., Economou, F., Kandaraki, E., & Koutsilieris, M. (2008). Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (Pcos). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 109(3–5), 242–246. 10.1016/j.jsbmb.2008.03.014.
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*, 33(6), 981–1030. 10.1016/j.jsbmb.2008.03.014. 10.1210/er.2011-1034.
- Dravecká, I., Figurová, J., Javorský, M., Petriková, J., Vařková, M., & Lazúrová, I. (2016). The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome—A preliminary study. *Physiological Research*, 65(5), 815–822. 10.33549/physiolres.933266.
- Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 36(5), 487–525. 10.1210/er.2015-1018.
- Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., & Rosenfield, R. L. (1995). Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews*, 16(3), 322–353. 10.1152/ajpendo.00475.2003.
- Ehrmann, D. A., Breda, E., Corcoran, M. C., Cavaghan, M. K., Imperial, J., Toffolo, G., Cobelli, C., & Polonsky, K. S. (2004). Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 287(2), E241–246. 10.1210/edrv-16-3-322.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. 10.1038/nrendo.2018.24.
- Fausser, B. C. J. M., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yildiz, B. O., Laven, J. S. E., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C. N., Norman, R. J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R. A., Dumesic, D., & Barnhart, K. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (Pcos): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.e25. 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
- Ferreira, C. E. S., Maeda, S. S., Batista, M. C., Lazaretti-Castro, M., Vasconcellos, L. S., Madeira, M., Soares, L. M., Borba, V. Z. C., & Moreira, C. A. (2017). Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (Sbpc/ml) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Sbem) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 53(6), 377–381. 10.5935/1676-2444.20170060.
- Franks, S., Gharani, N., & McCarthy, M. (2001). Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 7(4), 405–410. 10.1093/humupd/7.4.405.
- Franks, S., Stark, J., & Hardy, K. (2008). Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*, 14(4), 367–378. 10.1093/humupd/dmn015.
- González, F. (2015). Nutrient-induced inflammation in polycystic ovary syndrome: Role in the development of metabolic aberration and ovarian dysfunction. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33(4), 276–286. 10.1055/s-0035-1554918.
- Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(4), 219–231. 10.1038/nrendo.2010.217.
- Hahn, S., Haselhorst, U., Tan, S., Quadbeck, B., Schmidt, M., Roesler, S., Kimmig, R., Mann, K., & Janssen, O. E. (2006). Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 114(10), 577–583. 10.1055/s-2006-948308.
- He, C., Lin, Z., Robb, S. W., & Ezeamama, A. E. (2015). Serum vitamin d levels and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 7(6), 4555–4577. 10.3390/nu7064555.
- Huang, Z. H., Manickam, B., Ryvkin, V., Zhou, X. J., Fantuzzi, G., Mazzone, T., & Sam, S. (2013). PCOS is associated with increased CD11c expression and crown-like structures in adipose tissue and increased central abdominal fat depots independent of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(1), E17–24. 10.1210/jc.2012-2697.

- Hughan, K. S., Tfayli, H., Warren-Ulanch, J. G., Barinas-Mitchell, E., & Arslanian, S. A. (2016). Early biomarkers of subclinical atherosclerosis in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *The Journal of pediatrics*, 168, 104–111.e1. 10.1016/j.jpeds.2015.09.082.
- Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., ... Lee, P. A. (2017). An international consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 88(6), 371–395. 10.1159/000479371.
- Jamilian, M., Foroozanfard, F., Rahmani, E., Talebi, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2017). Effect of two different doses of vitamin d supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, 9(12), E1280. 10.3390/nu9121280.
- Javed, Z., Papageorgiou, M., Deshmukh, H., Kilpatrick, E. S., Mann, V., Corless, L., Abouda, G., Rigby, A. S., Atkin, S. L., & Sathypalan, T. (2019). A randomized, controlled trial of vitamin d supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*, 11(1), E188. 10.3390/nu11010188
- Jorde, R., & Grimnes, G. (2015). Vitamin D and health: The need for more randomized controlled trials. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 148, 269–274. 10.1016/j.jsbmb.2015.01.021.
- Lambert, E. A., Teede, H., Sari, C. I., Jona, E., Shorakae, S., Woodington, K., Hemmes, R., Eikelis, N., Straznicki, N. E., De Courten, B., Dixon, J. B., Schlaich, M. P., & Lambert, G. W. (2015). Sympathetic activation and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome are not explained by either obesity or insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, 83(6), 812–819. 10.1111/cen.12803.
- Lee, M.-J., Pramyothin, P., Karastergiou, K., & Fried, S. K. (2014). Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1842(3), 473–481. 10.1016/j.bbadis.2013.05.029.
- Li, S., Huang, X., Zhong, H., Peng, Q., Chen, S., Xie, Y., Qin, X., & Qin, A. (2014). Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: An updated meta-analysis. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(5), 3961–3973. 10.1007/s13277-013-1595-0.
- Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y., & Simsek, S. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 280–285. 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
- Littlejohn, E. E., Weiss, R. E., Deplewski, D., Edidin, D. V., & Rosenfield, R. (2007). Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 20(1), 41–51. 10.1515/jpem.2007.20.1.41.
- Lord, J., & Wilkin, T. (2002). Polycystic ovary syndrome and fat distribution: The central issue? *Human Fertility (Cambridge, England)*, 5(2), 67–71. 10.1080/1464727022000198952.
- Macut, D., Bjekić-Macut, J., Rahelić, D., & Doknić, M. (2017). Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 130, 163–170. 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- Maestro, B., Dávila, N., Carranza, M. C., & Calle, C. (2003). Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 84(2–3), 223–230. 10.1016/s0960-0760(03)00032-3.
- Miao, C.-Y., Fang, X.-J., Chen, Y., & Zhang, Q. (2020). Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(4), 2641–2649. 10.3892/etm.2020.8525.
- Ministério da Saúde (2019). Relatório de Recomendação: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT (pp. 9-12). *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos*. Brasília, Brasília: Ministério da Saúde.
- Moran, L. J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., Talbot, M., Frearson, M., Thondan, M., Stepto, N., & Teede, H. J. (2013). Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: A systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(4), 520–545. 10.1016/j.jand.2012.11.018.
- Mu, Y., Cheng, D., Yin, T.-L., & Yang, J. (2021). Vitamin d and polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(8), 2110–2117. 10.1007/s43032-020-00369-2.
- O'Connor, A., Phelan, N., Tun, T. K., Boran, G., Gibney, J., & Roche, H. M. (2010). High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(3), 1378–1385. 10.1210/jc.2009-1557.
- O'Reilly, M., Gathercole, L., Capper, F., Arlt, W., & Tomlinson, J. (2015). Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: In-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome. *Lancet (London, England)*, 385 Suppl 1, S16. 10.1016/S0140-6736(15)60331-2.
- Ostadmohammadi, V., Jamilian, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, 12(1), 5. 10.1186/s13048-019-0480-x.
- Patten, R. K., Boyle, R. A., Moholdt, T., Kiel, I., Hopkins, W. G., Harrison, C. L., & Stepto, N. K. (2020). Exercise interventions in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 11, 606. 10.3389/fphys.2020.00606.
- Priett, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502–2521. 10.3390/nu5072502.
- Raja-Khan, N., Shah, J., Stetter, C. M., Lott, M. E. J., Kunselman, A. R., Dodson, W. C., & Legro, R. S. (2014). High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, controlled pilot trial. *Fertility and Sterility*, 101(6), 1740–1746. 10.1016/j.fertnstert.2014.02.021.

- Reis, G. V. O. P. D., Gontijo, N. A., Rodrigues, K. F., Alves, M. T., Ferreira, C. N., & Gomes, K. B. (2017). Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: A systematic review. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 436–446. 10.1111/jog.13250.
- Rosa-e-Silva, A. C. (2019). Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. *Revista Femina: publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*. São Paulo, SP: *Febrasgo*. 47(4), 1-15. <http://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/866-revista-femina-2019-vol-47-n-9/>
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*, 156(1–2), 20–44. 10.1016/j.cell.2013.12.012.
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (Pcos): The hypothesis of pcos as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520. 0.1210/er.2015-1104.
- 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. 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- Salehpour, S., Hosseini, S., Nazari, L., Hosseini, M., & Saharkhiz, N. (2019). The effect of vitamin d supplementation on insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(3), 235–238. 10.5935/1518-0557.20190032.
- Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2010). Lipid-induced insulin resistance: Unravelling the mechanism. *Lancet* (London, England), 375(9733), 2267–2277. 10.1016/S0140-6736(10)60408-4.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: biênio 2019-2020*. São Paulo, SP: Clannad; 2017
- Soldani, R., Cagnacci, A., & Yen, S. S. (1994). Insulin, insulin-like growth factor I (Igf-I) and IGF-II enhance basal and gonadotrophin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells in vitro. *European Journal of Endocrinology*, 131(6), 641–645. 10.1530/eje.0.1310641.
- Souza, M., Silva, M., e Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein Journal*, 8 (1), 102-106., 2010. 10.1590/s1679-45082010rw1134.
- Stein, I. F. & Leventhal, M. L. (1965). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29(2), 181–191. 10.1016/j.ajog.2015.12.013.
- Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 419–446, table of contents. 10.1016/j.ecl.2010.02.013.
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., & International PCOS Network. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 110(3), 364–379. 10.1093/humrep/dey256.
- Teixeira, E., Medeiros, H., Nascimento, M., Silva, B., & Rodrigues, C. (2013). Revisão Integrativa da Literatura passo-a-passo & convergências com outros métodos de revisão. *Revista de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí*, 2(5), 3-7. 10.26694/reufpi.v2i5.1457.
- Trummer, C., Schwetz, V., Kollmann, M., Wölfler, M., Münzker, J., Pieber, T. R., Pilz, S., Heijboer, A. C., Obermayer-Pietsch, B., & Lerchbaum, E. (2019). Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: A randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 58(5), 2019–2028. 10.1007/s00394-018-1760-8.
- Webber, L. J., Stubbs, S., Stark, J., Trew, G. H., Margara, R., Hardy, K., & Franks, S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* (London, England), 362(9389), 1017–1021. 10.1016/s0140-6736(03)14410-8.
- Wehr, E., Pieber, T. R., & Obermayer-Pietsch, B. (2011). Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(10), 757–763. 10.3275/7748.
- Wojtusik, J., & Johnson, P. A. (2012). Vitamin D regulates anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biology of Reproduction*, 86(3), 91. 10.1095/biolreprod.111.094110.
- Yela, D. (2019). Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. *Revista Femina: publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*. São Paulo, SP: *Febrasgo*. 47 (9), 16-28. <http://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/866-revista-femina-2019-vol-47-n-9>
- Zhang, X., Zheng, Y., Guo, Y., & Lai, Z. (2019). The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 4386401. 10.1155/2019/4386401.