



FACULDADE DE SINOP
CURSO DE NUTRIÇÃO

ANA PAULA GREGORIUS DE SOUZA

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E A SÍNDROME DOS
OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Sinop/MT

2023

ANA PAULA GREGORIUS DE SOUZA

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E A SÍNDROME DOS
OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Nutrição, do Centro Educacional Fasipe - UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Prof^o Maiara Trindade Prevedello.

Sinop/MT

2023

ANA PAULA GREGORIUS DE SOUZA

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E A SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Nutrição - UNIFASIPE, Faculdade de Sinop como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em 26/07/2023.

Maiara Trindade Prevedello

Professor(a) Orientador (a)
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Larissa Naiana Rauber

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Rafael Tessaro

Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Larissa Naiana Rauber

Coordenadora do Curso de Nutrição
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

**Sinop/MT
2023**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho: professores, amigos, e principalmente para minha família, que sempre me apoiou em busca desse sonho.

AGRADECIMENTOS

- Acima de tudo a Deus, por me permitir contornar todas as dificuldades e chegar até aqui.
- A minha mãe Marlene, por ser minha maior incentivadora, por ter sido meu maior ponto de apoio e por me inspirar em todo o caminho.
- Aos meus primos Patricia e Alexandre, por todo o auxílio e carinho.
- As colegas de sala, que ao longo do período se tornaram amigas, fazendo com que essa caminhada se tornasse mais leve.
- A Camilly e Kamila, por dividirem as inseguranças, medos, e por sempre apoiarem para prosseguir.
- A todos os professores da graduação, seus ensinamentos foram essenciais.
- A minha orientadora Maiara, pela confiança e tamanha paciência, disponibilidade e ajuda.
- A coordenadora Larissa, que levou a coordenação com maestria, sempre fazendo o possível e impossível para nos ajudar.

SOUZA, ANA PAULA GREGORIUS. Suplementação de vitamina D e a síndrome dos ovários policísticos: revisão de literatura. 2023. p. 48.

Trabalho de Conclusão de Curso – Centro Educacional Fasipe – UNIFASIPE

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia que atinge grande parte das mulheres em idade reprodutiva. A SOP causa diversas alterações físicas e metabólicas, tais como infertilidade, resistência à insulina, obesidade, entre outras. Há indícios que relacionam a hipovitaminose D com essas alterações, levando assim a estudos que buscam relacionar a suplementação da vitamina como uma forma de tratamento para a síndrome. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar, com base em pesquisas já publicadas, os níveis séricos entre pacientes acometidas por SOP e pacientes sem a síndrome, além de avaliar a real eficácia do uso da vitamina no tratamento dessa patologia. A metodologia foi de uma revisão bibliográfica. A partir deste trabalho, ficou evidente que ainda há muito o que ser explorado para que se possa afirmar a eficácia da vitamina D para tal finalidade, visto que, os estudos utilizados, apresentam resultados controversos, deixando inconclusivo se de fato a suplementação para tratamento da síndrome é viável e eficaz.

Palavras chave: Alterações metabólicas; Síndrome dos ovários policísticos; Vitamina D.

SOUZA, ANA PAULA GREGORIUS. Vitamin D supplementation and polycystic ovary syndrome: literature review. 2023. p. 48.

Course Completion Work – Fasipe Educational Center – UNIFASIPE

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrinopathy that affects most women of reproductive age. PCOS causes several physical and metabolic alterations, such as infertility, insulin resistance, obesity, among others. There are indications that relate hypovitaminosis D with these alterations, thus leading to studies that seek to relate vitamin supplementation as a form of treatment for the syndrome. Therefore, the objective of this study was to evaluate, based on previously published research, the serum levels between patients affected by PCOS and patients without the syndrome, in addition to evaluating the real effectiveness of the use of the vitamin in the treatment of this pathology. The methodology was a bibliographic review. From this work, it became evident that there is still much to be explored so that one can affirm the effectiveness of vitamin D for this purpose, since the studies used present controversial results, leaving it inconclusive whether in fact supplementation for the treatment of syndrome is feasible and effective.

Keywords: Metabolic changes; Polycystic ovary syndrome; Vitamin D.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação dos fenótipos da SOP.....	25
Quadro 2: Critérios diagnósticos para SOP.....	26
Quadro 3: Valores de referência estabelecidos pela SBEM e SBPC.....	32
Quadro 4: Resultado resumido de estudo brasileiro.....	35
Quadro 5: Resultado resumido de estudo Arábia Saudita.....	35
Quadro 6: Resultado resumido de estudo realizado na Índia.....	36
Quadro 7: Análise entre os estudos.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração do sistema genital feminino.....	18
Figura 2: Ilustração de um ovário normal.....	18
Figura 3: Imagem ultrassonográfica de um ovário normal.....	19
Figura 4: Ilustração eixo hipotálamo-hipófise-ovários.....	20
Figura 5: A escala de Ferriman -Gallwey.....	22
Figura 6: Ilustração de ovário policístico.....	23
Figura 7: Imagem ultrassonográfica de ovário policístico.....	23
Figura 8: Principais formas de apresentação biológica da vitamina D.....	30
Figura 9: Metabolismo da vitamina D.....	31
Figura 10: Alimentos fontes de vitamina D e quantidades.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AE-SOP - Androgen Excess Society

AHC - anticoncepcionais hormonais combinados

Art - Artigo

ASRM - American Society for Reproductive Medicine

BTDT - Biblioteca Digital Brasileira de Teses

CFN - Conselho Federal de Nutricionistas

cm – Centímetros

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH – Follicle-Stimulating Hormone (hormônio folículo estimulante)

g - Gramas

HDL - High Density Lipoproteins

IAL - Índice de Andrógenos Livres

LH - Hormônio Luteinizante

MHz - Megahertz

mL - Mililitro

mm - Milímetro

ng/mL - Nanograma por mililitro

NIH - National Institute of Health

RI – Resistência à insulina

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

UI - Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Justificativa	14
1.2 Problematização	15
1.3 Objetivos.....	15
1.3.1 Objetivo geral	15
1.3.2 Objetivos específicos	15
1.4 Metodologia.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Fisiologia e anatomia do ovário	17
2.2 Ciclo ovariano e ovulação	19
2.3 A Síndrome dos Ovários Policísticos	19
2.4 SOP na saúde pública brasileira.....	20
2.5 Etiologia	21
2.6 Sinais, manifestações clínicas e comorbidades associadas	21
2.7 Diagnóstico	24
2.8 Tratamento.....	27
2.8.1 Dietoterapia na SOP	28
2.8.2 Outros métodos de tratamento	28
2.9 Vitamina D	29
2.10 Diagnóstico e valores de referência	31
2.11 Hipovitaminose – sinais clínicos e patologias	32
2.12 Níveis séricos de Vitamina D na SOP	34
2.13 Suplementação de vitamina D na SOP	37
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
4 REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos, também conhecida como SOP, é uma patologia endócrina que atinge principalmente mulheres em idade reprodutiva (KRUL-POEL *et al.* 2018). Mulheres acometidas por SOP apresentam alterações físicas e metabólicas, sendo elas: morfologia ovariana policística e, ausência de ovulação (fatores que alteraram o ciclo menstrual e, conseqüentemente a fertilidade), hiperandrogenismo, resistência à insulina, obesidade e aumento da circunferência da cintura, hirsutismo, problemas psiquiátricos como depressão e ansiedade, entre outros (EFTEKHAR *et al.* 2018; GOKOSMANOGLU; ONMEZ; ERGENÇ, 2020; TRUMMER *et al.* 2018).

Vale ressaltar que, a obesidade nem sempre será uma manifestação presente, a ausência da mesma não exclui a chance de que a paciente apresente resistência à insulina. A SOP eleva o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas como diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Apesar de afetar a fertilidade, há casos onde pacientes diagnosticadas com a patologia, conseguem desenvolver uma gestação, entretanto, são grandes as chances dessa gestação ter complicações, tais como diabetes gestacional, óbito perinatal, doença hipertensiva específica da gravidez (pré-eclâmpsia) e, peso e tamanho do bebê incompatíveis com a idade gestacional (EFTEKHAR *et al.* 2018; KRUL-POEL *et al.* 2018; TRUMMER *et al.* 2018).

O diagnóstico dessa síndrome se dá por meio dos critérios de Rotterdam que, identificam a doença por meio das manifestações clínicas. Se a mulher apresentar dois ou três dos seguintes sintomas — ausência ou grande irregularidade menstrual, hiperandrogenemia e cistos nos ovários — ela é portadora de SOP. Exames de ultrassonografia

e bioquímicos devem ser realizados para complementar o diagnóstico. Apesar de ter sintomas específicos, ainda não se sabe qual é exatamente a etiologia da SOP, mas há comprovações de que se trata de uma disposição genética (EFTEKHAR *et al.* 2018).

Quanto ao tratamento da SOP, além da mudança de hábitos alimentares e, prática de atividades físicas, o uso de anticoncepcionais também foi visto como uma forma de tratamento, visto que muitos sintomas são decorrentes de um desequilíbrio hormonal. Mas, com o decorrer de estudos, notou-se que esse método apenas corrige os sintomas, mas sem tratar a causa. Além disso, essa medicação pode ocasionar outras complicações à saúde, como trombose, varizes, etc. (BOZDAG; YILDIZ, 2013).

Em compensação, muito se tem investigado sobre tratamentos não prejudiciais à saúde e, um exemplo desse tipo de tratamento, é o apontado como tema desse trabalho: o uso do Cole calciferol ou como é popularmente conhecido, vitamina D. Vários dos sinais e sintomas causados pela SOP coincidem com o quadro de deficiência dessa vitamina, especialmente a resistência à insulina, infertilidade, hipertensão arterial, entre outras (ARAÚJO, 2019).

Em razão disso, esse estudo foi realizado, para analisar por meio dos diversos artigos, a ação da vitamina D no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. Devido a necessidade de um tratamento mais adequado à saúde, o nutricionista tem participação fundamental nesse processo, tendo em vista que toda e qualquer alteração causada pela patologia, impacta na absorção dos alimentos e, a ausência de acompanhamento nutricional por esse especialista, aumenta as chances de se desenvolver agravamento dos sintomas e até mesmo novas patologias.

1.1 Justificativa

O nutricionista tem importante atuação no tratamento da SOP. Isso porque a Lei nº 8.234, de 17 de setembro de 1991, Art. 4º e, a Resolução CFN nº 731, de 21 de agosto de 2022, Art. 1º, regulamentam que a prescrição de suplementos nutricionais (que correspondem as vitaminas e outros compostos) é uma atividade atribuída ao nutricionista. Sendo assim, para buscar o tratamento da SOP por meio da vitamina D de forma adequada, é de extrema importância o acompanhamento com um nutricionista pois, graças ao embasamento científico que o profissional adquire em sua graduação, ele terá a capacidade de suprir a necessidade nutricional sem causar riscos à saúde do indivíduo (BRASIL, 1991; BRASIL 2022).

Como vitaminas não são consideradas medicamentos, podem ser compradas sem a apresentação de receita. Essa situação acaba gerando casos de auto suplementação que, relacionados a falta de conhecimento sobre as diretrizes de ingestão de micronutrientes, podem tornar a suplementação excessiva ou, até mesmo transformá-la em uma substituinte da alimentação saudável, fazendo com que essa medida de complemento do plano alimentar deixe de ser benéfica e, passe a causar malefícios ao organismo.

1.2 Problematização

Acne, obesidade, resistência à insulina, queda de cabelo, excesso de pelos, ciclos menstruais desregulados, entre outros. Esses são alguns dos sintomas que mulheres acometidas pela SOP apresentam devido o desequilíbrio endócrino causado pela síndrome (SHEEHAN, 2004).

A vitamina D, é extremamente conhecida por sua atuação no metabolismo ósseo. Mas, estudos vêm sendo feitos para comprovar a ação dessa vitamina na reprodução feminina, especialmente quando se trata da hipovitaminose. A ação da vitamina na reprodução se dá pelo fato de que a suplementação da vitamina D causa a diminuição da produção de citocinas inflamatórias e, aumenta as concentrações de marcador anti-inflamatório (ARAÚJO, 2019).

Alguns estudos têm sido realizados com o intuito de correlacionar a hipovitaminose D com a SOP. Há indícios de que a deficiência dessa vitamina influencia em hormônios como testosterona, LH e FSH. Ao mesmo tempo, os estudos buscam compreender as mudanças que a suplementação da vitamina D pode causar em pacientes com SOP, especialmente na reversão das alterações causadas pela síndrome, como sensibilidade à insulina, ciclos menstruais irregulares e baixos níveis de HDL (ARAÚJO, 2019).

Tendo em vista a relação da vitamina D com a SOP perante a literatura, levanta-se o seguinte questionamento: O tratamento da SOP baseado na suplementação de vitamina D é eficaz?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Avaliar a suplementação da Vitamina D na Síndrome Dos Ovários Policísticos

1.3.2 Objetivos específicos

- Descrever a SOP e seus sinais/sintomas;
- Apresentar a partir de estudos já publicados os níveis séricos de vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos;
- Correlacionar a hipovitaminose D com as disfunções metabólicas na SOP;
- Analisar frente a literatura a eficácia da suplementação de vitamina D como tratamento adjuvante da SOP.

1.4 Metodologia

Nesse trabalho adotou-se uma revisão da literatura narrativa, realizada entre agosto de 2022 e junho de 2023, que teve por objetivo compreender os benefícios da suplementação de vitamina D em mulheres com SOP. As informações foram retiradas de revisões de literatura, estudos transversais e, estudos de caso, utilizando para a busca, as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Pubmed ®, jornais, revistas e livros eletrônicos e, livros físicos. Os critérios de seleção para o desenvolvimento do trabalho foram tópicos relacionados a síndrome dos ovários policísticos. Os termos utilizados para a pesquisa foram: “Síndrome dos ovários policísticos”, “ovários policísticos”, “hipovitaminose D”, “suplementação de vitamina D”, “vitamina D”, “alterações metabólicas” e “SOP”, nos idiomas português e inglês. O recorte temporal foi de 2009 até 2022. Foram utilizadas referências de 1935 dos autores Stein e Leventhal, de 1961 dos autores Ferriman e Gallwey, de 2002 dos autores Patton e Thibodeau, de 2004 do autor Sheehan e, 2008 do autor Sleutjes, pois esses são fundamentais para a compreensão do tema.

2. REVISÃO DE LITERATURA

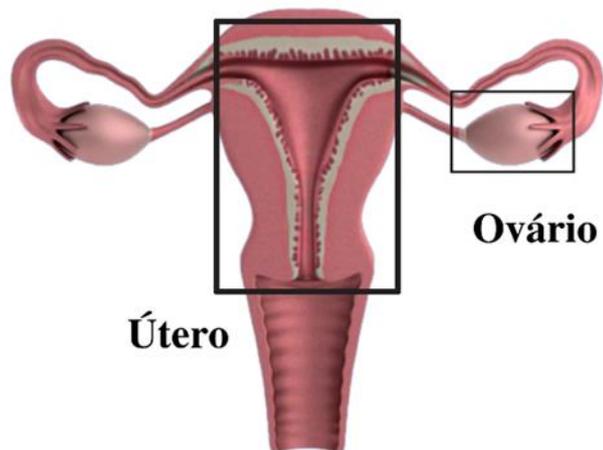
2.1 Fisiologia e anatomia do ovário

Os ovários são duas gônadas femininas, responsáveis pela produção dos óvulos (também chamados de gametas femininos) e, também é o local onde ocorre a secreção dos hormônios esteroides sexuais da mulher: a progesterona e o estrogênio (FARIA, *et al.* 2014, p. 127; JUNIOR, 2020).

Quanto a sua forma estrutural, o ovário possui formato oval, tendo aproximadamente 4cm de comprimento, 2cm de largura e 01cm de espessura, com um peso por volta de 3g. Quanto a localização, essas pequenas glândulas ficam em anexo a parede lateral do útero, estando posicionadas cada uma de um lado (JUNIOR, 2020; SLEUTJES, 2008,).

O ovário é formado por três partes: o córtex, a medula e o hilo. O córtex (formada pelo epitélio germinativo) é a parte mais externa, maior e, que armazena todos os ovócitos, e estes estão cada um dentro de um folículo. Os folículos, por sua vez, são os responsáveis pela realização da síntese dos hormônios esteroides. As outras duas partes do ovário são a medula, que é a região intermediária e, o hilo, que é a parte interna do ovário, onde os vasos sanguíneos e linfáticos estão presentes (FARIA, *et al.* 2014, p. 127).

Figura 1: Ilustração do sistema genital feminino



Fonte: Adaptado de Pixabay.com

Figura 2: Ilustração de um ovário normal



Fonte: CAMBIAGHI, 2022.

Figura 3: Imagem ultrassonográfica de um ovário normal



Fonte: Adaptado de Fetalmed.net, 2020.

2.2 Ciclo ovariano e ovulação

O ciclo ovariano tem a duração entre 20 e 40 dias, e a média é de 28 dias. É nesse ciclo que ocorrem as mudanças ovarianas, como o desenvolvimento dos folículos, a liberação do óvulo de um folículo maduro e a formação do corpo lúteo. Esse ciclo está ligado ao ciclo menstrual, este por sua vez é um ciclo onde há alterações uterinas (SLEUTJES, 2008).

Para o processo de ovulação, são necessários dois hormônios: o LH (hormônio luteinizante) e o FSH (hormônio folículo estimulante). O FSH tem a função de permitir que os óvulos se desenvolvam no ovário. Enquanto que o LH atua diretamente no folículo para que o mesmo se desenvolva ao máximo para ser liberado como um óvulo maduro e então, progredir para um corpo lúteo. Essas funções são executadas por meio da excreção de hormônios sexuais (PATTON; THIBODEAU, 2002).

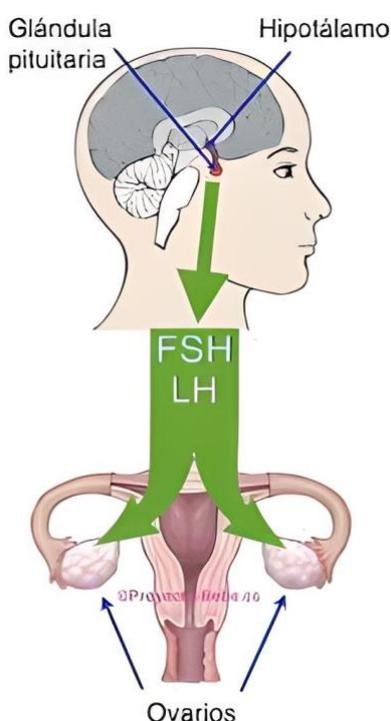
2.3 A Síndrome dos Ovários Policísticos

A SOP (Síndrome dos Ovários Policísticos) é uma desordem endócrina que afeta mais as mulheres em idade reprodutiva, mas, pode acompanhar a mulher durante várias fases da vida (MACKLON, 2011; TEED; DEEKS; MORAN, 2010). A SOP é a causa mais comum de anovulação e de infertilidade, devido a disfunção ovariana que apresenta (MOHAMMAD; SEGHINSARA, 2017). A prevalência em mulheres brasileiras com idade reprodutiva está entre 6 e 16%, podendo chegar até 20%, dependendo do critério

escolhido para realizar o diagnóstico e da região geográfica (CONWAY, *et al.* 2014; SILVA, 2018).

Ela ocorre devido um desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, que em outras palavras, é o desequilíbrio dos hormônios presentes no cérebro e nos ovários. Em resumo, a síndrome inicia quando o hormônio LH (da hipófise) ou níveis de insulina (do pâncreas) são elevados, fazendo com que os ovários produzam quantidades exageradas de testosterona, causando assim toda a sintomatologia (ALMEIDA, 2017).

Figura 4: Ilustração eixo hipotálamo-hipófise-ovários



Fonte: ANGRIMANI, 2018.

Foi em 1935, que os médicos Irving Stein e Michael Leventhal descreveram essa patologia pela primeira vez, após observarem em sete pacientes manifestações como ovários aumentados e policísticos, amenorreia, infertilidade, hiperandrogenismo, dor e obesidade (BATISTA, *et al.* 2019). A SOP é o distúrbio cuja manifestação clínica é bem ampla, isso porque ela causa alterações no metabolismo, no psicológico e na reprodução. Fatores como genética, ambiente e cultura tendem a agravar tais alterações (TAVARES; BARROS, 2019; TEED; DEEKS; MORAN, 2010).

2.4 SOP na saúde pública brasileira

Devido à alta incidência, a SOP é considerada por alguns países como assunto de

saúde pública. Um exemplo disso é o Brasil que, no ano de 2019, através da Portaria Conjunta Nº 6, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome de Ovários Policísticos. Esse protocolo foi desenvolvido com o objetivo de atualizar parâmetros e, diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com SOP no país (BRASIL, 2019).

Com linguagem simples e acessível, o protocolo faz um grande apanhado sobre a síndrome. Nele, foi abordado o conceito geral da síndrome, também foi apontado os critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e medidas de regulação, além de constar as formas de controle e avaliação (BRASIL, 2019).

2.5 Etiologia

A SOP apresenta uma etiologia desconhecida. Evidências apontam que ela se origina no ambiente intrauterino, apontando assim a genética como uma possível causa, mas ainda sem comprovação de que exista essa herança genética. Apesar de existirem várias pesquisas na literatura, ainda não foi possível determinar uma etiologia exata, mas, sabe-se que fatores ambientais e estilo de vida influenciam na sintomatologia. Além disso, o desequilíbrio do eixo hipotálamo hipofisário e, resistência à insulina, também são indicados pela literatura como possíveis fatores desencadeadores da síndrome (ANDRADE *et al.* 2016).

2.6 Sinais, manifestações clínicas e comorbidades associadas

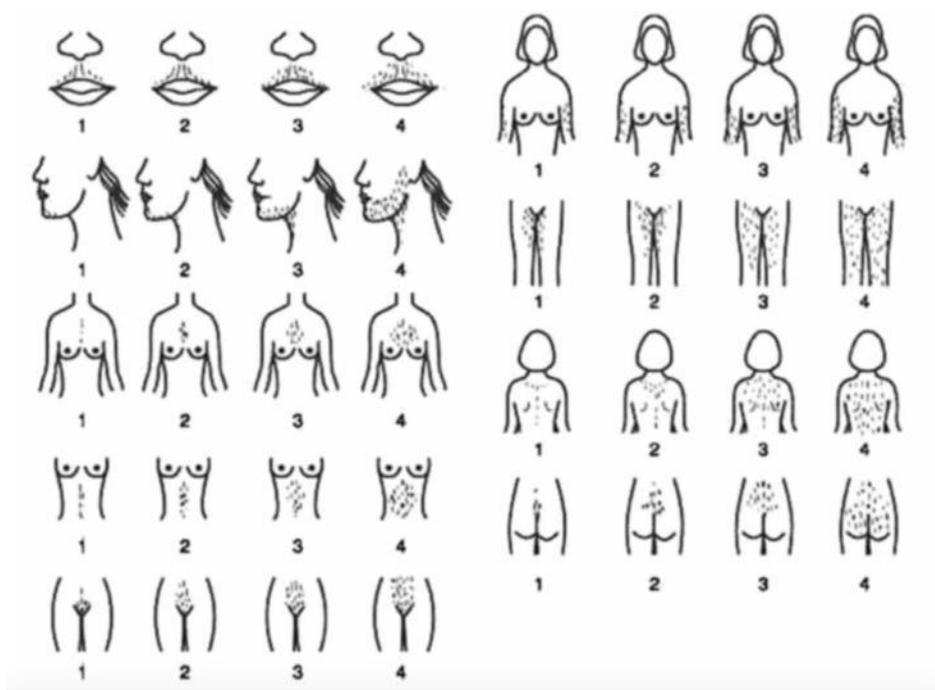
A SOP é uma síndrome cuja característica é apresentar diversas manifestações clínicas, que variam conforme a população e a idade da mesma. As principais manifestações clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas são: hiperandrogenismo, ovários policísticos, anovulação/amenorreia e resistência à insulina (ALMEIDA, 2017; BATISTA, *et al.* 2019; GARCÍA, *et al.* 2015).

O hiperandrogenismo (excesso de andrógenos na mulher) está presente em aproximadamente 82% das mulheres acometidas pela SOP. Esse desequilíbrio tem como consequências a acne, a alopecia androgênica e o principal e mais frequente, o hirsutismo, este acomete até 70% das pacientes portadoras da síndrome (LOPEZ, *et al.* 2020).

Hirsutismo é o excesso de pelos distribuídos em nove regiões do corpo: pescoço, queixo, rosto, tórax, abdome, costas, coxas, braços e região lombar. A escala de Ferriman-Gallwey (FERRIMAN E GALLWEY, 1961), que tem como método a pontuação de 0 a 4, levando em consideração o grau e as características dos pelos, além da descendência

da paciente, é usada para classificar o hirsutismo. Uma mulher branca e adulta, para ser considerada como hirsuta deve apresentar índice maior ou igual a 8, enquanto que descendentes do leste asiático apresentam valores mais baixos e, as descendentes hispânicas, mediterrâneas ou do oriente médio, apresentam um índice mais elevado (ALMEIDA, 2017; LOPEZ, *et al.* 2020).

Figura 5: A escala de Ferriman -Gallwey



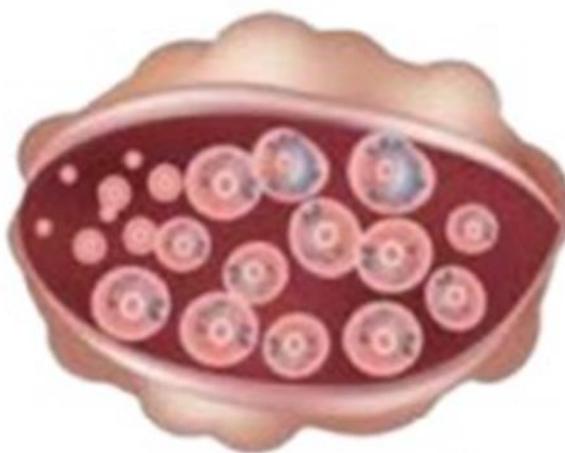
Fonte: Adaptada de MOFID *et al.*, 2008. ©Ricardo Azziz, 1997

Em 2003 foram definidos os critérios de Rotterdam para o diagnóstico da SOP. Entre os critérios, consta a anatomia ovariana que deve ser presente para que possa concluir o diagnóstico da síndrome. Foi definido que, para um ovário policístico ser considerado como uma manifestação da SOP, ele precisa ter 12 ou mais folículos com tamanhos entre 2-9 mm e, ter volume aumentado em ≥ 10 mL (LOPEZ, *et al.* 2020).

Entretanto, esses critérios passaram a ser questionados, visto que o aparelho ultrassonográfico utilizado para a definição citada anteriormente, apresenta uma tecnologia diferente. Em razão disso, a Androgen Excess Society criou uma nova diretriz, usando como base Rotterdam mas, adaptando para as novas tecnologias da ecossonografia. Essa adaptação consiste em alterar apenas um critério ovariano: aumentar para 25 o número de folículos de tamanhos entre 2-9 mm. A alteração do volume ovariano em ≥ 10 mL persiste, mas, deve-se levar em consideração a adolescência e a vida adulta,

visto que de uma fase para a outra, é natural que o volume ovariano seja diferente (BATISTA, *et al.* 2019; LOPEZ, *et al.* 2020).

Figura 6: Ilustração de ovário policístico



Fonte: CAMBIAGHI, 2022.

Figura 7: Imagem ultrassonográfica de ovário policístico



Fonte: Adaptado de Fetalmed.net, 2020.

A anovulação e/ou amenorreia é a ausência de ovulação ou ainda, a existência do ciclo ovulatório, mas de forma irregular e esporádica (MACCARTNEY; MARSHALL,2016). Tem como característica apresentar ciclos menstruais menores que 21 dias ou, maiores que 35 dias. Mas, pacientes acometidas pelo hiperandrogenismo com ciclo menstrual dentro deste intervalo também podem sofrer de disfunção ovulatória, apresentando níveis de progesterona nos 21º ou 22º dias de ciclo menores que 2,5 ng/mL (ALMEIDA, 2017).

A anovulação provocada pela SOP se dá em razão da resistência à insulina e dos desequilíbrios hormonais. Quando há a resistência à insulina, os níveis de insulina no sangue ficam altos, o que causa estímulo para que os ovários produzam mais androgênios, como a testosterona. É esse excesso de androgênios que impossibilita a ovulação (PATTON; THIBODEAU, 2002).

Quando provocada pelos desequilíbrios hormonais, significa que os níveis de LH estão altos, quando comparados aos níveis de FSH. Essa desproporção hormonal faz com que os folículos ovarianos não atinjam o amadurecimento necessário para se desenvolver e, então completar o ciclo da ovulação (MACCARTNEY; MARSHALL, 2016).

A SOP tem por característica causar diversas alterações metabólicas, a causa disso é a resistência à insulina (RI). A insulina é o hormônio facilitador da homeostase da glicose no organismo. A RI é considerada uma anormalidade fisiopatológica, a RI está presente no fígado, músculo e tecido adiposo e endotélio (RODRÍGUEZ; PUIG, 2015). Essa anormalidade é definida pela diminuição da captação de glicose no músculo, somada ao excesso de produção de glicose pelo fígado, resultando assim na hiperglicemia tanto no pós prandial quanto em estado de jejum (CASTRO *et al.* 2014; GARCÍA *et al.* 2015).

A RI causa alterações no metabolismo lipídico e proteico, aumento da lipólise, diminuição da massa pancreática, entre outras alterações, que são fatores de risco para o surgimento da SOP. A RI também é fator para o desenvolvimento de hiperinsulinemia crônica compensatória, que, terá importante papel no desenvolvimento das comorbidades associadas à SOP, tais como diabetes mellitus, infarto do miocárdio, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome metabólica, sobrepeso e/ou obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica, entre outras patologias (GARCÍA *et al.* 2015; RODRÍGUEZ; PUIG, 2015).

Há outros achados clínicos na SOP, além dos ligados à RI. São eles: infertilidade, cânceres de mama, endométrio e ovário, complicações gestacionais sendo elas diabetes gestacional, abortos, partos prematuros e pré eclâmpsia, distúrbios psicológicos incluindo ansiedade e depressão, entre outros (ALMEIDA, 2017).

2.7 Diagnóstico

Devido sua extensa lista de sinais e sintomas, a SOP possui diversos consensos para ser diagnosticada. Outro fator que influenciou essa vasta lista de critérios de diagnóstico, é o surgimento de diversos métodos e materiais para avaliação, que compreendem a anamnese pessoal e familiar, avaliação física, exames bioquímicos e exames de imagem

(como ultrassonografia e ressonância magnética) (NIEBLA *et al.* 2016).

Há um ponto em comum entre os consensos criados para o diagnóstico da SOP: em todos, ela é considerada não como uma doença específica, mas como uma síndrome, ou seja, a SOP deve ser considerada como um conjunto de sinais, sintomas e alterações, impedindo assim, que seja considerado para o diagnóstico de forma isolada, apenas uma manifestação (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011).

Dentre todas as manifestações, os critérios criados levaram em consideração as seguintes manifestações: hiperandrogenismo, disfunção ovariana, ovários policísticos. Os critérios foram criados pelo National Institute of Health (NIH), em seguida pela junção da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) juntamente com a American Society for Reproductive Medicine (ASRM) – criando assim o consenso ESHRE/ASRM (conhecido como Consenso de Rotterdam). Além desses, a Androgen Excess Society (AE-SOP) criou um terceiro consenso (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011; LOPEZ *et al.* 2020).

O NIH, elaborou em 1990 o consenso no qual a presença de hiperandrogenismo (tanto o clínico quanto o bioquímico) e de disfunção ovariana eram os dois sinais necessários para diagnosticar a síndrome. Posteriormente em 2003, foi criado o Consenso de Rotterdam pela ESHRE/ASRM, o qual considerou que para afirmação da existência da SOP, é necessário a existência de dois dos três critérios a seguir: hiperandrogenismo, disfunção ovariana e ovário com características policísticas confirmadas via exame ultrassonográfico. Esse consenso ampliou os fenótipos definidos pelo Consenso do NIH (LOPEZ *et al.* 2020; MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011; SPRITZER, 2014).

O Consenso de Rotterdam definiu quatro fenótipos para a SOP:

Quadro 1: Classificação dos fenótipos da SOP

Fenótipo	A	B	C	D
Oligo ou amenorreia	+	+	-	+
Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial	+	+	+	-

Ovários policísticos à ultrassonografia	+	-	+	+
------------------------------------------------	---	---	---	---

Fonte: Própria.

Em 2006, a Androgen Excess Society promoveu um debate tendo como base a inclusão do achado ultrassonográfico. Como resultado disso, o hiperandrogenismo foi definido como achado fundamental para o diagnóstico da SOP. Por fim, foi apenas em 2012 que a NIH reavaliou todas as literaturas e, concluiu que o Consenso de Rotterdam é o mais adequado para diagnosticar a SOP (LOPEZ *et al.* 2020; SPRITZER, 2014).

Quadro 2: Critérios diagnósticos para SOP

Consenso NIH 1990 (todos os achados)	Consenso de Rotterdam 2003 (dois dos três critérios)	Consenso de AE-SOP 2006 (hiperandrogenismo e outro critério)
Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo
Disfunção ovariana	Disfunção ovariana	Disfunção ovariana
**	Ovários policísticos	Ovários policísticos

Fonte: Própria.

Para identificar o hiperandrogenismo, pode-se utilizar como ferramentas a aplicação de uma anamnese pessoal e familiar, onde vai ser investigado todo o histórico obstétrico e ginecológico. Também pode ser aplicado a avaliação física, por meio da verificação de presença e distribuição de pelos, observação quanto a acnes e, verificação de peso e altura, para identificar sobrepeso e/ou obesidade. Exames bioquímicos para avaliar os níveis séricos de FSH (hormônio folículo estimulante), LH (hormônio luteinizante) e testosterona também são ferramentas de avaliação dessa manifestação (NIEBLA *et al.* 2016).

Relacionados ao hiperandrogenismo e, apontados como manifestações recorrentes na SOP, a resistência à insulina e a síndrome metabólica também podem ser identificadas por meio de exames laboratoriais, tais como: índice de androgênio livre ou índice de andrógenos livre (IAL), insulina, androstenediona, entre outros (CHILQUINGA *et al.*

2017).

O diagnóstico de disfunção ovariana é feito com base na anamnese do histórico ginecológico, no qual a paciente irá descrever as características do seu ciclo menstrual, sendo elas: intensidade do fluxo, duração do ciclo, cólicas e outras dores, entre outros. Também se identifica essa disfunção por meio do exame laboratorial de dosagem de progesterona, que deve ser realizado entre os dias 22 a 24 do ciclo. A história obstétrica também serve como base para identificar uma possível disfunção, visto que a infertilidade está relacionada com essa manifestação (LOPEZ *et al.* 2020).

Ovários policísticos são identificados de forma exclusiva por exames de imagem. O mais comum é por exame ultrassonográfico, sendo o transvaginal a via mais eficaz. Vale ressaltar que em razão disso, a SOP só é diagnosticada em adolescentes se a mesma apresentar os três critérios, isso porque na maioria dos casos a realização do ultrassom via transvaginal não é possível, tendo que ser feito via abdominal, o que dificulta a visibilidade (SPRITZER, 2014).

Para o ovário policístico, deve ser realizado o ultrassom com transdutor de alta frequência >8MHz, e, quando não for possível, considerar o volume ovariano para classificar o ovário como policístico. Vale ressaltar que o volume ovariano deve ser ≥ 10 mL e, que no interior do mesmo, deve conter 25 folículos de tamanhos entre 2-9 mm. (BATISTA *et al.* 2019; LOPEZ *et al.* 2020).

2.8 Tratamento

Pelo fato de não ser considerada uma doença específica (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011), o tratamento para SOP consiste na junção entre os tratamentos dos diversos sintomas que essa síndrome apresenta, por esse motivo, há uma grande dificuldade em padronizar um manejo, visto que ela engloba muitas anormalidades reprodutivas e comorbidades metabólicas que, precisam ser analisadas caso a caso, visto que a intensidade da manifestação varia de uma mulher para outra (SPRITZER, 2014).

A mudança no estilo de vida, como a inclusão de prática de atividades físicas, controle de consumo alcoólico e, suspensão do tabagismo, revertem algumas complicações, como por exemplo o sobrepeso e/ou obesidade, visto que essas medidas ocasionam a perda de peso, além de outras, tais como a alteração da pressão arterial, a anovulação, a síndrome metabólica, as doenças cardiovasculares, entre outras (ANDRADE *et al.* 2016).

2.8.1 Dietoterapia na SOP

Estilo de vida alimentar também é uma forma de tratamento não medicamentoso. Um artigo da revista *Nutrition Research Reviews* apontou que o carboidrato contribui para o aumento dos fatores inflamatórios nas pacientes portadoras de SOP. De maneira geral, os alimentos de alto índice glicêmico e carga glicêmica, ricos em gordura e pobres em fibras são os que devem ser evitados, visto que, estes estão diretamente relacionados com os níveis de marcadores inflamatórios, sendo os causadores do aumento desses níveis (SPRITZER, 2014).

Para um estilo de vida adequado, o Guia Alimentar para a População Brasileira traz uma importante recomendação: optar em todas as refeições por alimentos *in natura* ou minimamente processados. Escolher bem os alimentos é a chave para obter uma redução de peso e controle da insulina (BRASIL, 2014).

Além de evitar alimentos ultraprocessados, há algumas escolhas que facilitam esse processo e, que podem ser seguidas de uma maneira geral: um consumo adequado de fibras irá auxiliar no processo de perda de peso, devido à saciedade proporcionada. O consumo de fibras é feito através de frutas/vegetais com casca, linhaça, aveia, feijão, etc. (BRASIL, 2014).

Substituir os carboidratos refinados, simples e brancos (pães, massas, bolos) por carboidratos complexos (pão/massas integrais, batata doce, mandioca). Excluir o consumo de refrigerantes, incluindo os “diets” ou “lights” pois estes, apesar de não possuírem adição de açúcar, sofrem adição de adoçantes (BRASIL, 2014).

As mudanças do estilo de vida e alimentação, além de gerarem um controle de peso e redução da obesidade, em pacientes com SOP ocasionam também uma melhora nas taxas de ovulação, redução de risco gestacional de anomalias congênitas, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, entre outros (BRASIL, 2019).

2.8.1 Outros métodos de tratamento

A SOP tem como manifestação a irregularidade menstrual. Os anticoncepcionais hormonais combinados (AHC) são usados para tratar essa irregularidade. Os AHC estrogênio-progesterona se mostraram eficazes para amenizar o hirsutismo leve e até mesmo o moderado (BRASIL, 2014; HOHL; RONSONI; OLIVEIRA, 2014)

Em relação ao hirsutismo, gerado pelo hiperandrogenismo, a opção de tratamento medicamentoso não irá eliminar essa condição por completo, mas, irá amenizar a intensidade, que pode ser notada por meio do intervalo de realização dos métodos físicos

de remoção de pelos, que incluem a depilação e o barbear (tais métodos são considerados formas complementares de tratamento para o hirsutismo). A redução de peso se mostrou eficaz no controle dos níveis de testosterona, o que consequentemente gera uma redução no hirsutismo (HOHL; RONSONI; OLIVEIRA, 2014).

Outra manifestação predominante da SOP é a infertilidade. Para o tratamento desta, a inclusão de exercícios físicos e alimentação adequada estão entre as medidas não farmacológicas para revertê-la. O tabagismo e etilismo também influenciam nessa condição. Em relação ao tratamento medicamentoso, o mais indicado é o citrato de clomifeno, que irá induzir a ovulação, mas há outras medidas que podem usadas como o uso do hormônio gonadotrofina, a cirurgia ovariana laparoscópica e a vitrofertilização (MELO; FERRIANI; NAVARRO, 2015).

Não há tratamento medicamentoso específico para a resistência à insulina, mas, há para as consequências que ela causa, como síndrome metabólica, acantose nigricans (manifestação clínica causada pela resistência), glicemia de jejum alterada, tolerância reduzida à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Para reverter essas consequências tem se utilizado a metformina, que é um medicamento sensibilizador de insulina, que em pacientes acometidas pela SOP, com síndrome metabólica e/ou obesidade, apresenta um ótimo desempenho para a prevenção da DM 2. O uso dessa medicação na SOP tem melhorado o perfil cardiometabólico, a sensibilidade à insulina, reduzido níveis séricos de glicose e andrógenos e até, reduzido o peso corporal (SPRITZER, 2014).

Assim como muitas outras síndromes e patologias, existem estudos que buscam formas de tratamento alternativo para ser usado como adjuvante de outros métodos. Para a SOP, tem se avaliado a vitamina D que, tem apresentado ser um potencial modulador da resistência à insulina, glicose, inflamação, e estresse oxidativo presentes nas doenças metabólicas, que conforme citado anteriormente, são comorbidades associadas a SOP (ARAÚJO, 2019).

2.9 Vitamina D

O calciferol ou, popularmente conhecido como Vitamina D (Vit. D), apesar de ser denominada como uma vitamina lipossolúvel, trata-se de um pré-hormônio, tendo como principais ações a homeostase do cálcio e metabolismo dos ossos. A vitamina também atua no equilíbrio do sistema imunológico e, como um marcador de risco de resistência à insulina. Quando os níveis séricos estão adequados, ocorre a diminuição de risco para

doenças cardiovasculares, infecciosas e autoimunes (OKOSHI *et al.* 2021; TRUMMER *et al.* 2018; ARAÚJO, 2019).

Existem duas formas de apresentação da vitamina D: Colecalciferol (vitamina D3) e Ergocalciferol (vitamina D2). As duas formas podem ser obtidas por meio da alimentação ou suplementação. A principal forma de obter vitamina D3 é por meio de um processo realizado pelo organismo, que consiste em captar o colesterol consumido e, transformá-lo em 7-deidrocolesterol (chamada de pré-vitamina D3). Esta por sua vez, se deposita nas células da epiderme e, ao ocorrer exposição à luz solar (raios UVB), ocorre a transformação para a forma colecalciferol (vitamina D3) (HOLICK *et al.* 2011; ARAÚJO, 2019).

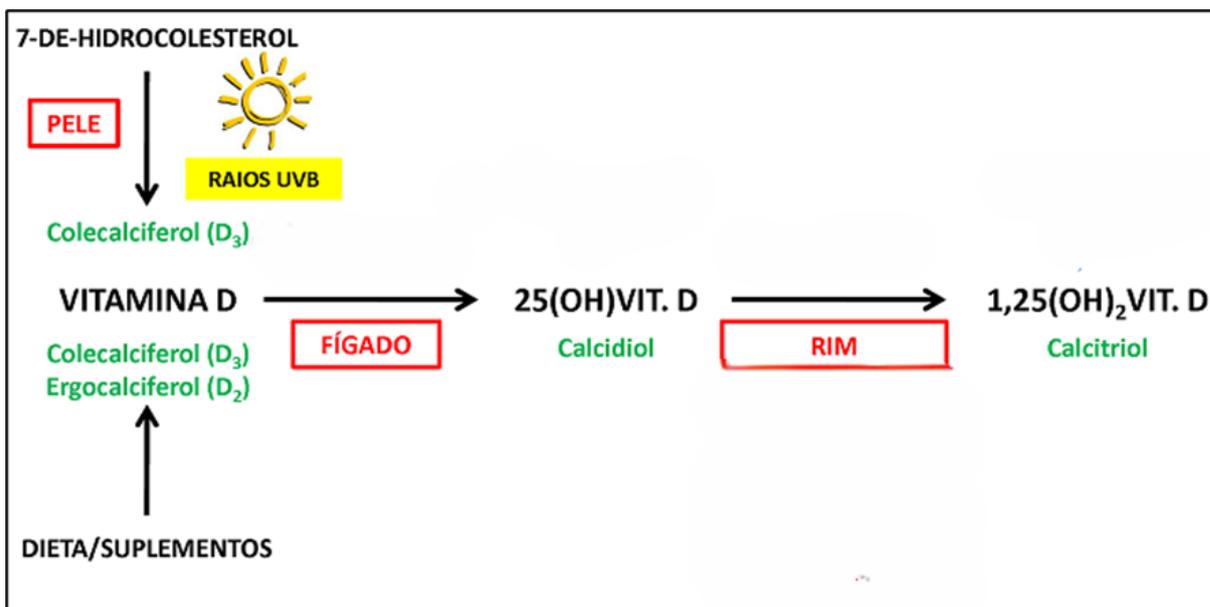
D2 e D3 são formas inativas da vitamina D. Para que passem para a forma ativa, precisam sofrer duas metabolizações. A primeira ocorre no fígado, onde são transformadas em Calcidiol (25-hidroxivitamina D), que é a principal forma de armazenamento no organismo. A segunda metabolização ocorre nos rins, onde o calcidiol é transformado em Calcitriol (1,25 hidroxivitamina D), sendo essa por fim, a forma ativa da vitamina D. É por meio da forma calcidiol - 25(OH)D – que se avalia os níveis séricos da vitamina D (OKOSHI *et al.* 2021; KRUL-POEL *et al.* 2018; TRUMMER *et al.* 2018).

Figura 8: Principais formas de apresentação biológica da vitamina D

Nomenclatura	Característica
Colecalciferol ou vitamina D3	Presente em alimentos de origem animal e em suplementação vitamínica
Ergocalciferol ou vitamina D2	Presente no óleo de fígado de bacalhau e outros peixes (salmão, cavala e arenque), além de fontes vegetais e cogumelos
Calcifediol ou calcidiol ou 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3	Forma habitualmente dosada no organismo humano; tem meia-vida de 2 a 3 semanas
Calcitriol ou 1,25-diidroxivitamina-D3 ou 1,25(2OH)D3	Forma ativa no organismo humano; tem meia-vida de 4 horas e pode ser dosada em condições clínicas específicas

Fonte: Própria. Adaptado de Lichtenstein *et al.* 2013.

Figura 9: Metabolismo da vitamina D



Fonte: Própria.

O consumo de vitamina D se dá por meio da ingestão da mesma na alimentação (salmão, atum, óleo de fígado de bacalhau, cogumelos, gema de ovo, entre outros) ou ainda, através da síntese realizada na pele por meio dos raios ultravioletas B (UVB). A suplementação também é uma maneira de consumir a Vit. D, mais especificamente um método complementar (LICHTENSTEIN *et al.* 2013).

Figura 10: Alimentos fontes de vitamina D e quantidades

Óleo de fígado de bacalhau	400–1.000 UI/1colher de chá (D3)
Salmão fresco selvagem	600–1.000 UI/100 mL (D3)
Salmão fresco criado em cativeiro	100–250 UI/100 mL (D3, D2)
Salmão enlatado	300–600 UI/100 mL (D3)
Sardinhas em lata	300 UI/100 mL (D3)
Cavala em lata	250 UI/100 mL (D3)
Atum em lata	236 UI/100 mL (D3)
Cogumelos shitake frescos	100 UI/100 mL (D2)
Cogumelos shitake secos	1.600 UI/100 mL (D2)
Gema de ovo	20 UI/unidade (D3,D2)

Fonte: Adaptado de Lichtenstein *et al.* 2013.

2.10 Diagnóstico e valores de referência

Para se avaliar os níveis séricos da vitamina D no organismo, leva-se em consideração a quantia de calcidiol - 25(OH)D – presente no corpo. Isso se dá pelo fato de que essa forma é a mais abundante encontrada e, por sua meia-vida ser considerada longa (variando entre 2 e 3 semanas). Por apresentar pouca flutuação, essa forma apresenta a combinação entre a vitamina ingerida por meio da alimentação e, a produzida pela pele (OKOSHI *et al.* 2021; KRUL-POEL *et al.* 2018).

Quando se trata de valores de referência, há uma certa dificuldade em se apontar quais valores de fato, são os mais adequados, devido à grande variedade de funções na saúde que lhe estão associadas. A Endocrine Society e a SBEM haviam apontado que o valor normal seria acima de 30 ng/mL, porém, dependendo o caso, os valores a partir de 20 ng/mL podem ser considerados dentro dos padrões da normalidade. Em razão dos grandes avanços tecnológicos e, uma série de fatores, pode ocorrer até 20% de variação entre diferentes ensaios (MOREIRA *et al.* 2020; BILLINGTON *et al.* 2020; ROIZEN; LEVINE, 2020).

Atualmente, em uma tentativa de padronizar os valores de referência, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), juntamente com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC), definiram tais valores levando em consideração a idade e algumas características clínicas dos pacientes (MOREIRA *et al.* 2020):

Quadro 3: Valores de referência estabelecidos pela SBEM e SBPC

Situação	Valor de referência
Deficiência	<20 ng/mL
Adequado para a população em geral <65 anos	entre 20-60 ng/mL
Adequado para indivíduos com condições vulneráveis *:	entre 30-60 ng/mL
Risco de intoxicação	>100 ng/mL

Fonte: Própria.

* Idosos, pacientes pós-cirurgia bariátricas, gestantes, dependentes de drogas que possuem interação no metabolismo da vitamina D, portadores de osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia, diabetes mellitus tipo 1, câncer, doença crônica, doença renal ou má absorção (MOREIRA *et al.* 2020).

2.11 Hipovitaminose – sinais clínicos e patologias

A baixa concentração de vitamina D ocorre principalmente pela falta de exposição

solar, mas, fatores como ingestão insuficiente de alimentos fonte e, problemas na absorção da vitamina também influenciam os níveis séricos da vitamina. Além da questão alimentar, o paciente que tem pouca exposição solar também está sujeito a hipovitaminose D (ABDELMAKSOUND *et al.* 2021).

Outros fatores contribuem para a hipovitaminose D, sendo elas patologias como: doenças renais; no fígado; cirurgia bariátrica; obesidade; doença celíaca; doença de Crohn; fibrose cística e Síndrome do intestino curto. As medicações como laxantes, prednisona, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, orlistat também influenciam na deficiência da vitamina. Fatores como uso excessivo de protetor solar, intensidade e frequência de exposição ao sol e, pele morena, mulata ou negra também alteram a disponibilidade da vitamina no organismo (ABDELMAKSOUND *et al.* 2021; MAEDA *et al.* 2014)

Devido seu papel no metabolismo do cálcio e do fósforo, a deficiência desta vitamina gera em crianças o desenvolvimento do raquitismo, enquanto que nos adultos, a osteomalácia e a osteoporose. Ainda levando em consideração a relação vitamina D – cálcio/fósforo, valores baixos de vitamina, em idosos geram uma menor força muscular e, há um aumento no risco de quedas e fratura do colo do fêmur (HOLICK *et al.* 2011; MAEDA *et al.* 2014).

A hipovitaminose manifesta-se por meio de sinais clínicos. As principais manifestações são: Retardo do crescimento e arqueamento das pernas em crianças; nascimento tardio dos dentes em bebê; sensação de fadiga, fraqueza e mal-estar; dor muscular; dor óssea; entre outros. A baixa concentração de vitamina D pode causar aumento de riscos para diabetes, obesidade, hipertensão arterial, artrite reumatoide e esclerose múltipla (ABDELMAKSOUND *et al.* 2021).

Os receptores de vitamina D estão presentes em diversas partes do organismo: tecido adiposo, músculo, células β pancreáticas e, no ovário. No ovário, a vitamina D está presente no núcleo e no citoplasma das células da granulosa (ARAÚJO, 2019).

Por esse motivo, quando há a deficiência de vitamina D, a saúde reprodutiva da mulher é afetada. Alguns estudos apontam a hipovitaminose D como possível responsável pela patogênese da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e da endometriose (EFTEKHAR *et al.* 2018).

O embasamento para isso, é o fato de que baixas concentrações séricas da vitamina D estão correlacionadas com sintomas metabólicos presentes nas patologias citadas

anteriormente, como infertilidade, anovulação crônica, entre outros (EFTEKHAR *et al.* 2018; BRASIL, 2019).

2.12 Níveis séricos de Vitamina D na SOP

A vitamina D causa efeito nas disfunções metabólicas e reprodutivas da SOP por meio da sua atuação no metabolismo da glicose. A deficiência dessa vitamina na síndrome acentua sintomas como irregularidades menstruais, obesidade, hiperandrogenismo, entre outras. Muitos estudos têm sido feitos ao longo dos anos para definir com clareza, qual a influência da hipovitaminose D na SOP (THOMSON; SPEDDING; BUCKLEY, 2012).

Para Raja-Khan *et al.* (2014), a hipovitaminose D contribui para o desenvolvimento da SOP, proporcionando assim um aumento de risco para desencadeamento de doença cardiovascular, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. Por outro lado, há autores que afirmam que a relação vitamina D e SOP é ao contrário: que por já serem portadoras da SOP apresentam um risco maior para desenvolver a deficiência da vitamina (GALLEA *et al.* 2014).

Alguns estudos apontaram que, a suplementação de vitamina D é capaz de reduzir a produção de citocinas inflamatórias e, aumentar as concentrações de marcadores anti-inflamatórios. Essa atividade torna a vitamina um potente modulador da resistência à insulina, glicose, inflamação e estresse oxidativo em pacientes com doenças metabólicas. Por esse motivo, a suplementação da vitamina tem sido estudada para se tornar parte do tratamento da SOP, visto que a síndrome apresenta essas disfunções metabólicas (ARAÚJO, 2019).

Abaixo, estão apresentados três estudos, os quais buscaram avaliar os níveis séricos de Vitamina D. Foram estudos realizados no Brasil, na Arabia Saudita e na Índia. Os critérios para os estudos e a população utilizados em cada um deles são semelhantes, mas, esses estudos foram selecionados pelos seguintes motivos: os países apresentam clima semelhante, a diferença temporal entre os estudos é curta e, o fato dos três países serem classificados como emergentes, fazendo com que as questões socioeconômicas não sejam tão discrepantes.

Estudo 01

Um estudo brasileiro feito em Natal/RN no ano de 2019, analisou 100 mulheres acometidas pela SOP, onde todas estavam em idade fértil e, 86% apresentaram obesidade e sobrepeso. Neste estudo, para definição dos valores séricos de referência, foi seguido

orientações internacionais citadas pela *Endocrine Society* (HOLICK *et al.* 2011).

- a) Suficiente (> 32 a ≤ 100 ng /mL);
- b) Insuficiente (> 20 a ≤ 32 ng /mL);
- c) Deficiente (≤ 20 ng / mL);
- d) Valores normais para países ensolarados (> 54 a ≤ 90 ng /mL)

Ao analisar os resultados bioquímicos, obteve-se o seguinte resultado (ARAÚJO, 2019):

Quadro 4: Resultado resumido de estudo brasileiro

Status de Vitamina D	Nº de pacientes – 100 pacientes avaliadas
Suficiente	43 pacientes – 43%
Insuficiência	49 pacientes – 49 %
Deficiência	08 pacientes – 8%

Fonte: Própria.

Estudo 2

Outro estudo, feito na Arábia Saudita em 2018, contou com 128 participantes, sendo 63 portadoras de SOP e as outras 65 não. Depois de jejum de 12 horas, amostras sanguíneas foram coletadas para observar a dosagem dos níveis séricos de 25(OH)D. Os valores de referência usados nesse estudo foram os seguintes, conforme a *Endocrine Society* (KENSARA, 2018):

- a) ≤ 20 ng/mL foram considerados como casos de deficiência;
- b) 21–29 ng/mL insuficiência;
- c) acima de 30 ng/mL foram considerados dentro da normalidade.

O resultado obtido foi uma prevalência de hipovitaminose D em mulheres acometidas pela SOP, do que nas que não apresentam a síndrome. A tabela a seguir apresenta a distribuição dos resultados:

Quadro 5: Resultado resumido de estudo Arábia Saudita

Status de Vitamina D	Pacientes com SOP (63 mulheres)	Pacientes sadias (65 mulheres)
Suficiente	14 pacientes – 22,2 %	57 pacientes – 87,7 %
Insuficiência	06 pacientes – 9,5%	06 pacientes – 9,2 %

Deficiência	43 pacientes – 68,2%	02 pacientes – 3,1%
--------------------	----------------------	---------------------

Fonte: Própria.

Estudo 3

Estudo realizado em um hospital universitário localizado no norte da Índia, no ano de 2015, no qual 100 pacientes acometidas por SOP passaram por jejum noturno de 12 horas e, após esse período, tiveram amostras sanguíneas coletadas, afim de se analisar os níveis séricos de vitamina D. Abaixo os valores de referência usados nessa pesquisa, os seguintes valores foram definidos pelos pesquisadores, levando como referencial os valores citados nas diretrizes da *Endocrine Society*:

- a) < 30 ng/ mL foi tido como deficiência.
- b) valor igual ou superior a 30 ng/mL tido como normal

Ainda houve uma subdivisão dentre os resultados classificados como deficiência:

- Leve: entre 10 e 29 ng/mL
- Moderada: entre 5 e 10 ng/mL
- Grave: <5 ng/mL

Quadro 6: Resultado resumido de estudo realizado na Índia

Subdivisão da deficiência	46 pacientes apresentaram algum nível de hipovitaminose D
Leve	40 pacientes – 40%
Moderada	6 pacientes – 6%
Grave	Nenhuma paciente

Fonte: Própria.

Das 100 pacientes, 54 pacientes apresentaram níveis dentro da normalidade. Vale observar que neste estudo, foi constatado que a hipovitaminose D prevaleceu em pacientes com IMCs classificados como sobrepeso e obesidade.

Ao analisar os três estudos citados anteriormente, nota-se que a hipovitaminose D não prevalece em todos os locais. No estudo 1, apesar do estudo se passar em um país, cujo clima típico é o verão e, a população avaliada é composta apenas por acometidas da SOP, a hipovitaminose se sobressai em comparação a taxa de resultados normais.

O estudo 2, apresenta uma comparação entre um grupo de mulheres acometidas pela SOP e, outro grupo de controle, o qual as avaliadas não possuem a síndrome. Neste

caso, mulheres que vivem na mesma localidade, cujo país possui clima subtropical, com a única diferença sendo a patologia, apresentaram grande diferença entre os níveis de 25(OH)D, o qual, mais uma vez a hipovitaminose se destaca (KENSARA, 2018).

O estudo 3, avaliou apenas portadoras da síndrome, expostas a um clima que varia entre altas e baixas temperaturas, o resultado foge do apresentado até o momento: o índice de resultados normais é maior que os resultados tidos como deficiência.

Países diferentes, climas parecidos e, padrões de inclusão e exclusão semelhantes. Observando esses três estudos, nota-se que não se pode afirmar com total certeza, se é a presença da SOP que leva a hipovitaminose D ou, se ainda é a hipovitaminose que desencadeia a síndrome e, muito menos, qual de fato é a ação dos fatores externos (OKOSHI *et al.* 2021).

2.13 Suplementação de vitamina D na SOP

Há diversos estudos sobre a aplicação de suplementação de vitamina D no tratamento da SOP. Por ora, estuda-se sobre indicar para pacientes acometidas pela síndrome que apresentem deficiência da vitamina, porém, não há nada definitivo, visto que dois pontos são levados em consideração. O primeiro, é o fato de que não foi definido os limites inferiores de níveis séricos, pois encontra-se referências alegando que o limite inferior seria abaixo de 20 ng/mL e outras, que tal valor é superestimado e, que deve se levar em consideração abaixo de 30 ng/mL (OKOSHI *et al.* 2021).

Outro ponto que impede um parecer definitivo sobre o benefício ou não da suplementação para essas pacientes, envolve os estudos experimentais e epidemiológicos, que vêm sendo realizados buscando analisar as reações que a suplementação causa no organismo acometido pelas disfunções da SOP. Há pesquisas que apontam que a hipovitaminose D está ligada ao maior risco de doenças cardiovasculares, imunes e crônicas e, até mesmo de câncer. Dentre esses estudos, há evidências que apontam que a suplementação visando reduzir essas patologias tem gerado benefícios, porém, os valores e períodos de aplicação são irregulares, conforme os estudos relatados abaixo:

Em 2014, um estudo randomizado foi realizado com pacientes entre 18 e 45 anos, todas portadoras de SOP. 28 pacientes receberam a administração de vitamina D, enquanto, outras 28 receberam placebo, ambos os grupos eram medicados uma vez por dia, pelo período de 12 semanas. O grupo que consumiu a vitamina D apresentou redução no nível de glicose sanguínea. Já o grupo que recebeu o placebo, não apresentou nenhum resultado (RAJA-KHAN *et al.*, 2014).

Um estudo de 2017, reuniu dois grupos, sendo um formado por 67 mulheres acometidas pela SOP com nível de vitamina D abaixo de 20 ng/mL, e o segundo grupo, constituído por 54 pacientes com hipovitaminose D, mas, sem SOP. Todas as pacientes receberam uma suplementação de 50.000 UI/semana de vitamina D, pelo tempo de 8 semanas. Passado o período, a dosagem foi alterada para 1.500 UI/dia pelo prazo de 4 semanas. A conclusão do estudo foi que a suplementação de vitamina D elevou a sensibilidade à insulina e, reduziu os níveis de andrógenos nas pacientes com SOP, mas, o grupo sem a patologia não apresentou nenhuma alteração (KARADAG; YOLDEMIR; YAVUZ, 2017).

Em 2018 um estudo a base de suplementação reuniu 44 mulheres com SOP, na faixa etária de 20 até 38 anos. 22 delas receberam pelo período de 8 semanas, a suplementação com vitamina D, enquanto as demais, pelo mesmo período, foram submetidas ao placebo. O grupo que recebeu a vitamina, apresentou diminuição significativa na glicemia, além do aumento da função das células beta pancreáticas e, elevação do nível de vitamina D circulante no organismo. Com isto, o estudo comprovou que a suplementação de vitamina D causa melhora em alguns aspectos (TRUMMER *et al.* 2018).

Ainda em 2018, foi publicado um estudo randomizado, realizado com placebo, no qual 40 mulheres apresentando infertilidade, cujas idades variavam entre 18 e 40 anos, ambas com diagnóstico de SOP e à espera da fertilização *in vitro*. As pacientes foram separadas de maneira aleatória em dois grupos, onde um receberia 50.000 IU vitamina D e o outro placebo. As doses foram ministradas a cada duas semanas pelo período de 8 semanas. Na conclusão, os resultados afirmaram que a suplementação de 50.000 UI de vitamina D gerou efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico, enquanto que o grupo do placebo não desenvolveu nenhum benefício (JAVED *et al.* 2019).

Quadro 7: Análise entre os estudos

Autor	Nº de participantes	Idade	Vitamina D	Placebo	Resultado
RAJA-KHAN <i>et al.</i> , 2014	28	18-45	12.000 UI 1x/dia – 12 semanas	1x/dia – 12 semanas	Grupo vitamina: redução da insulina

					Grupo placebo: sem alterações
KARADAG; YOLDEMIR; YAVUZ, 2017	67	**	50.000 UI 1x/semana – 8 semanas e; 1.500 UI/dia – 4 semanas	Sem uso de placebo	Grupo que portava SOP: aumento da sensibilidade à insulina e, reduziu os níveis de andrógenos Grupo sem SOP: sem alterações
TRUMMER <i>et al.</i> , 2018).	44	28-38	50.000 UI 1x/semana – 8 semanas	1x/semana – 8 semanas	Grupo vitamina: redução da glicemia, aumento células pancreáticas e nível sérico Grupo placebo: sem alterações
JAVED <i>et al.</i> , 2019	40	18-40	50.000 UI 1x/15 dias – 8 semanas	1x/15 dias – 8 semanas	Grupo vitamina: efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico Grupo placebo: sem alterações

Fonte: Própria.

Sendo assim, diante dos resultados observados, observa-se que devido à falta de padronização da posologia (dose e período), não é possível estabelecer o quanto a administração da vitamina D é eficaz no tratamento da síndrome.

Apesar do efeito da suplementação da vitamina D ainda não estar bem definido, é possível, por meio dos achados literários, afirmar que a vitamina pode ser benéfica no manejo das disfunções da SOP, visto que o metabolismo da vitamina interfere na fisiopatologia da síndrome. A realização de mais ensaios clínicos e, padronização entre os diferentes estudos, são medidas necessárias para avaliar a melhor forma de suplementação da vitamina, tornando assim possível afirmar que a medida é de fato eficaz e, possibilitando também o apontamento das melhoras que a suplementação ocasiona.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura teve como objetivo avaliar a eficácia da suplementação da vitamina D em relação a síndrome dos ovários policísticos e suas disfunções. A necessidade dessa avaliação se deu pelo fato de a vitamina D estar ligada ao desenvolvimento de resistência insulínica, hiperandrogenismo, obesidade, dislipidemia e agravamento dos sintomas da SOP.

A partir dos achados, ficou evidente que muitos estudos são necessários, não para afirmar a eficácia da vitamina D no tratamento da SOP, mas, para definir quais as dosagens e períodos de aplicação são necessárias para que a reversão da SOP ocorra. Novos estudos precisam ser feitos pois, os achados já existentes são divergentes nesses quesitos, o que dificulta uma referência padronizada para o tratamento.

A dificuldade em padronizar esses valores se dá pela complexidade da síndrome, que apresenta diversas disfunções. A conclusão a respeito dos níveis eficazes para essa forma de tratamento deve levar alguns anos para ser concluída, visto que se trata de uma vitamina com diversas funções no organismo, sendo assim, se usada de maneira incorreta, ao invés de proporcionar benefícios e, atuar como forma de tratamento, pode se tornar desencadeadora de inúmeras outras patologias.

Nas minhas atribuições de nutricionista, utilizaria a vitamina D como forma de tratamento adjuvante da SOP. É comprovado que nos dias atuais, grande parte da população apresenta deficiência de vitamina D, devido a exposição solar reduzida. Sendo assim, avaliando a importância da vitamina em outras funções do organismo e, levando em consideração as diretrizes e recomendações acerca de suplementações, tomaria a

suplementação de vitamina D como conduta, visto que, mesmo se não houvesse atuação da mesma na SOP, estaria equilibrando a disponibilidade vitamínica em outras funções importantes para o organismo, como por exemplo, o metabolismo ósseo.

4. REFERÊNCIAS

ABDELMAKSOUUD A. A., *et al.* Relation between vitamin D deficiency and benign paroxysmal positional vertigo. **Scientific Reports**. 2021. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41598-021-96445-x>> Acesso em 10 de maio de 2023.

ALMEIDA, M. O. P. Associação entre síndrome dos ovários policísticos e autoimunidade tireoidiana. 2017. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Recife, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/31381>>. Acesso em 27 de outubro de 2022.

ANDRADE, V. H. L. *et al.* Aspectos atuais da síndrome do ovário policístico: uma revisão da literatura. **Revista da Associação Médica Brasileira [online]**. 2016, v. 62, n. 9 pp. 867-871. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/ramb/a/5hf9hLhLbGHHVFDqQ78DDPj/?lang=en>> Acesso em 20 de outubro de 2022.

ARAÚJO, S. M. F. Avaliação dos níveis séricos de vitamina D e fatores associados à síndrome dos ovários policísticos. 2019. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Natal, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002409/>> Acesso em 13 de setembro de 2022.

BATISTA L. B., PICHARDO D. I., CRESPO M. I. G., ESCOBAR, M. C. A., SUÁREZ N. D., BERRÍO, A. Q. Síndrome de ovários poliquísticos. Entidad que demanda diagnóstico temprano. **Revista Médica Electrónica**, [S.l.], v. 41, n. 4, p. 940-958. 2019. Disponível em: <<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2961/4389>>. Acesso em 24 de agosto de 2022.

BILLINGTON, E. O., *et al.* “Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial.” **The Journal of clinical endocrinology and metabolism** vol. 105. 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746327/>> Acesso em 15 de janeiro de 2023.

ANGRIMANI D., *Biologia da Reprodução - Universidade São Judas Tadeu*. 2018. Disponível em: < <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://danielangrimani.files.wordpress.com/2018/08/aula-2-eixo-hhg-machos-e-fc3aameas-teorica-quinta-feira-mooca-compressed.pdf>> Acesso em 27 de fevereiro de 2023.

BOZDAG G., YILDIZ B. O. Combined oral contraceptives in polycystic ovary syndrome - indications and cautions. *Front Horm Res*. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002409/>> Acesso em 10 de setembro de 2022.

BRASIL, Guia alimentar para a população brasileira / ministério da saúde, secretaria de atenção à saúde, departamento de atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: ministério da saúde, 2014.

BRASIL. Lei nº8.234, de 17 de setembro de 1991. Regulamenta a profissão de

Nutricionista e determina outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccil_03/leis/1989_1994/L8234.htm>. Acesso em 05 setembro 2022.

BRASIL. Portaria Conjunta nº 6, de 2 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/pcdt-sindrome-dos-ovarios-policisticos.pdf>>. Acesso em 02 de fevereiro de 2023.

BRASIL. Resolução CFN nº 731, de 21 de agosto de 2022. Altera as Resoluções CFN nº 656, de 15 de junho de 2020, que dispõe sobre a prescrição dietética, pelo nutricionista, de suplementos alimentares, e nº 680, de 19 de janeiro de 2021, que regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista. Disponível em: <<https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cfn-n-731-de-21-de-agosto-de-2022-425012650>>. Acesso em 05 setembro 2022.

CAMBIAGHI, A. S.. Síndrome dos Ovários Policísticos – IPGO Medicina da Reprodução. 2022. Disponível em: <<https://ipgo.com.br/sop-sindrome-dos-ovarios-policisticos-completo/>> Acesso em 27 de fevereiro de 2023.

CASTRO, A. V. B., KOLKA, C. M., KIM, S. P., BERGMAN, R. N. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**. 2014, v. 58, n. 6. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/8rrcF9Wccfw5yJfB9YgJ9pR/?lang=en#>> Acesso em 15 de outubro de 2022.

CHILQUINGA V. S., AGUIRRE F. R., AGUDO G. M., *et al.* Critérios diagnósticos e tratamento terapêutico integral da síndrome dos ovários policísticos. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecologia**. 2017. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=79281>> Acesso em 27 de outubro de 2022.

CONWAY, G.; *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. **Eur J Endocrinol**. v.171, n.4,p.1-29.2014.

EFTEKHAR Maryam *et al.* Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes?. **Archives of Endocrinology and Metabolism**. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/aem/a/KLjN7nRFncyLsdhK9LLkPmj/?lang=en#ModalArticles>> Acesso em 29 agosto 2022.

FARIA M. S., GASPAROTTO O.C, LEITE L. D., PINTO C. M. H. **Fisiologia Humana**. 1.ed. e 1. reimp. Florianópolis (SC): BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2009.

FETALMED.NET. O Ovário Policístico e a Síndrome do Ovário Policístico. 2020. Disponível em: <<https://www.fetalmed.net/o-ovario-policistico-e-a-sindrome-do-ovario-policistico/>> Acesso em 01 de novembro de 2022.

GALLEA, H. *et al.*... A insulina e o peso corporal, mas não parecem hiperandrogenismo envolvido no soro sazonal 25-OH-vitamina D3 níveis em indivíduos

afetados por SOP. **Gynecol Endocrinol.**, v. 30, n. 3, p. 739-45. 2014.

GARCÍA, A. F. L.; PALACIO, M. I. P.; VALENCIA, J. L. M., SANCHEZ, L. M. M. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. **Rev. chil. obstet. ginecol. [online]**. 2015, vol.80, n.6. Disponível em: <https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000600013> Acesso em 27 de outubro de 2022.

GOKOSMANOGLU F., ONMEZ A., ERGENÇ H. The relationship between Vitamin D deficiency and polycystic ovary syndrome. **Afr Health Sci**. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8351864/>> Acesso em 22 agosto 2022.

HOHL, A., RONSONI, M. F., OLIVEIRA, M. Hirsutism: diagnosis and treatment. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**. 2014, v. 58, n. 2. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/t5GTrmpRNGJ7nDzYkqwtmPL/?lang=en#>> Acesso em 20 de outubro de 2022.

HOLICK M. F., *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671?login=false>> Acesso em 15 de janeiro de 2023.

JÚNIOR, B. J. N. **Anatomia humana sistemática básica**. 1.ed. Petrolina (PE): UNIVASF, 2020.

KENSARA, OSAMA ADNAN. Prevalência de hipovitaminose D e sua associação com hipoadiponectinemia e hiperfollistatinemia em mulheres sauditas com síndrome do ovário policístico naïve. **J Clin Transl Endocrinol**. v. 2, p. 20-25, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29892563/>>. Acesso em 15 de janeiro de 2023.

KRUL-POEL Y. H. M., KOENDERS P. P., Steegers-Theunissen RP, Ten Boekel E, Wee MMT, Louwers Y, Lips P, Laven JSE, Simsek S. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. **PLoS One**. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279035/>> Acesso em 22 agosto 2022.

LICHTENSTEIN, A., FERREIRA-JÚNIOR, M., SALES, M. M., AGUIAR, F. B., FONSECA, L. A. M., SUMITA, N. M., DUARTE, A. J. S.. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/syGpLGbWwrjmZPW7ybHGJSL/abstract/?lang=pt#> Acesso em 10 de fevereiro de 2023.

LOPEZ, J. A. G., LARA P. D. R., CONTRERAS O. E. R., VELANDIA F. R., SANGUINO A. J. S., AGUDELO J. S. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. **Medicas UIS [online]**. Vol.33, n.3, pp.21-28. 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.18273/revmed.v33n3-2020002.>> Acesso em 01 de novembro de 2022.

MACCARTNEY CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. **N Engl J Med**. 2016.

- MACKLON N S. Polycystic ovary syndrome. **BMJ**. 2011. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/343/bmj.d6407.long>> Acesso em 24 de agosto de 2022.
- MAEDA, S. S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, jul. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/fddSYzjLXGxMnNHVbj68rYr/#>. Acesso em 10 de maio de 2023.
- MARCONDES, J. A. M., BARCELLOS, C. R. G., ROCHA, M. P. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**. 2011, v. 55, n. 1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000100002>>. Acesso em 27 de outubro de 2022.
- MELO A. S., FERRIANI R. A., NAVARRO P. A. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. **Clinics [online]**. 2015, v. 70, n. 11. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/clin/a/89LD4L3v7nZ6Vmt88NKKfRP/?lang=en#ModalArticles>> Acesso em 30 de outubro de 2022.
- MOFID, A.; SEYYED-ALINAGHI, S.A.; ZANDIEH, S.; YAZDANI, T.; Hirsutism. **Int J Clin Pract**. 2008;62(3):433-43.
- MOHAMMAD M. B., SEGHINSARA A M. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. **Asian Pac J Cancer Prev**. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563096/>> Acesso em 24 de agosto de 2022.
- MOREIRA, CA *et al.* Valores de referência da 25-hidroxivitamina D revisitados: um posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC). **Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 64, n. 4, pág. 462–478, jul. 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/aem/a/JSzszd7Zrt7Mfn43xkkyPQj/?lang=en#>>. Acesso em 15 de janeiro de 2023.
- NIEBLA, J. C. V., RICARDO, J. L. C., CARÍAS, J. P., PEÑA, G. M. Correspondencia clínica, hormonal y ecográfica en el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos. **Rev Cubana Endocrinol, Ciudad de la Habana**, v. 27, n. 1, 2016. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000100002> Acesso em 30 de outubro de 2022.
- OKOSHI MP, CORTEZ RM, PAGAN LU, MARTINEZ PF, PEREIRA FWL. Supplementation of Vitamin D. **Arq Bras Cardiol**. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121470/>> Acesso em 15 de janeiro de 2023.
- PATTON, K. T.; THIBODEAU, G. A. Sistema Genital. In: **Estrutura e funções do corpo humano**. P 468 – 472. 2002. 1ª Edição. Editora Manole. Barueri – São Paulo.

PIXABAY.COM. Uterus apparatus. Disponível em: <<https://pixabay.com/illustrations/uterus-apparatus-ovaries-1089344/>> Acesso em 01 de novembro de 2022.

RAJA-KHAN, N., Shah, J., Stetter, C. M., Lott, M. E., Kunselman, A. R., Dodson, W. C., & Legro, R. S.. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. **Fertility and sterility**. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636395/>> Acesso em 07 de junho de 2023.

RODRÍGUEZ, J. H., PUIG, M. E. L. Relación entre la insulinoresistencia y el síndrome de ovario poliquístico y sus comorbilidades metabólicas. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, [S.l.], v. 31, n. 4, dic. 2015. Disponível em: <<http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/91/38>>. Acesso em 15 de outubro de 2022.

ROIZEN J. D., LEVINE M. A.. Vitamin D Therapy and the Era of Precision Medicine. **J Clin Endocrinol Metab**. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665328/>> Acesso em 15 de janeiro de 2023.

SHEEHAN M. T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. **Clin Med Res**. 2004, v. 2, n 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15931331/>> Acesso em 13 de setembro de 2022.

SILVA A. C. J. S. R. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. p. 1-15.

SLEUTJES, L. **Anatomia humana**. 2.ed. São Paulo: Yendis Editora, 2008.

SPRITZER, P. M. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]**. 2014, v. 58, n. 2. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/fXLbSCGTnFBWfvX9yRD73Pn/?lang=en#>> Acesso em 27 de outubro de 2022.

STEIN I. F., LEVENTHAL M. L., Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.29, p. 181-191. 1935.

TAVARES A., BARROS R. C. R. A prevalência da síndrome metabólica nos diferentes fenótipos da síndrome do ovário policístico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]**, v. 41, n. 01. P. 37-73. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1055/s-0038-1676568>>. Acesso em 24 de agosto de 2022.

TEEDE, H.; DEEKS, A.; MORAN, L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. **BMC Med**. v.8, p.41.2010.

THOMSON, R. L.; SPEDDING, S.; BUCKLEY, J. D. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. 2012. Disponível

em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574874>>. Acesso em 01 de junho de 2023.

TRUMMER C., PILZ S., SCHWETZ V., PIETSCH B. O., LERCHBAUM E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. **Endocr Connect**. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854850/>> Acesso em 29 agosto 2022.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1).