

**CURSO DE NUTRIÇÃO E METABOLISMO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

LUIZA MENDONÇA DUARTE

**Efeitos da suplementação de vitamina D nos diferentes fenótipos de mulheres com
Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão integrativa**

Ribeirão Preto

2024

LUIZA MENDONÇA DUARTE

**Efeitos da suplementação de vitamina D nos diferentes fenótipos de mulheres com
Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão integrativa**

Trabalho apresentado à disciplina de RNM4509 - Trabalho de Conclusão de Curso, para graduação no Curso de Nutrição e Metabolismo da FMRP/USP

Orientador: Prof. Dr. Anderson Marliere Navarro

Ribeirão Preto

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

A inclusão deste trabalho foi aprovada pela Profa. Dra. Daniela Saes Sartorelli, em nome da Comissão Coordenadora do Curso, em sua 184^a Sessão Ordinária, realizada em 29/11/2024.

RESUMO

DUARTE, Luiza M. Efeitos da suplementação de vitamina D nos diferentes fenótipos de mulheres com Síndrome do Ovário Policístico: uma revisão integrativa. 2024. 22p. Trabalho de Conclusão de Curso (Nutrição e Metabolismo) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2024.

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP), é uma doença endócrino-metabólica multifatorial que afeta mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela disfunção ovariana e pelo hiperandrogenismo. É a principal causa de infertilidade, e afeta entre 6 e 13% das mulheres no mundo todo. Segundo o Consenso de Rotterdam, os critérios para diagnóstico da doença incluem oligo ou anovulação, hiperandrogenismo e presença de ovários micropolicísticos (MPCO). O hiperandrogenismo, particularmente, está presente em três dos quatro possíveis fenótipos da SOP, e relaciona-se à resistência insulínica (RI) e hiperinsulinemia. Além disso, as principais complicações da SOP podem ser divididas entre reprodutivas, metabólicas e psicológicas. A obesidade, principal complicaçāo metabólica, é prevalente em 50 a 80% das mulheres com SOP, e desempenha papel significativo nos mecanismos fisiopatológicos e inflamatórios da doença. É importante ressaltar ainda a contribuição direta dos fatores epigenéticos na fisiopatologia da SOP, como disruptores endócrinos, estresse crônico e dieta desequilibrada, a qual inclui, dentre diversos nutrientes, a vitamina D. Ela apresenta papel importante na regulação de mecanismos fisiopatológicos de complicações presentes na SOP, entre elas a obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica, e sua deficiência pode contribuir diretamente para o agravamento do quadro clínico da síndrome em questão. Sendo assim, a SOP é uma condição complexa, que envolve interações entre fatores genéticos, endócrinos, metabólicos e epigenéticos, e a compreensão desses elementos é essencial para o diagnóstico e manejo eficaz da síndrome. Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo discutir a associação entre os níveis de vitamina D e o desenvolvimento de diferentes fenótipos da SOP de acordo com o consenso de Rotterdam, bem como os efeitos da sua suplementação no quadro clínico e complicações das pacientes diagnosticadas com a doença. Para isso, foram revisados trabalhos publicados no PubMed a partir de 2009, que relacionavam os níveis de vitamina D e seus efeitos na SOP. Foram encontradas associações positivas entre a deficiência da vitamina e o aumento de complicações no quadro de SOP, incluindo nos fenótipos do consenso de Rotterdam.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; SOP; Vitamina D; Fenótipo; Perfil Metabólico; Obesidade; Resistência Insulínica; Hiperandrogenismo.

SUMÁRIO

1. Introdução	4
2. Objetivos	10
3. Métodos	10
4. Vitamina D e SOP	11
5. Conclusão	18
6. Referências	19

1. Introdução

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma doença inflamatória de alto grau, proveniente de uma desordem endócrino-metabólica, que afeta mulheres em idade reprodutiva e caracteriza-se pela disfunção ovariana, acompanhada de hiperandrogenismo (Alesi S. et al, 2023; Dabrowski SA et al, 2021; Lemaitre M. et al, 2023; Patten RK. et al, 2023). É a causa mais comum de infertilidade, afetando entre 6 e 13% das mulheres no mundo todo (Alesi S. et al, 2023; Dumesic DA et al, 2015; Lemaitre M. et al, 2023). Por ser uma doença multifatorial, a causa da SOP é dependente de diversos critérios, como: oligo ou anovulação, hiperandrogenismo, acúmulo de folículos ovarianos pequenos (identificados na ultrassonografia), complicações metabólicas e fatores epigenéticos (Lemaitre M. et al, 2023). A obesidade, uma das principais complicações metabólicas, se relaciona com diversos mecanismos inflamatórios, os quais são demonstrados por diversos estudos como correlacionados ao hiperandrogenismo decorrente do quadro clínico da SOP. Ademais, fatores epigenéticos como estresse mental, níveis de atividade física e dieta, incluindo nutrientes como a vitamina D, a qual tem se mostrado fortemente relacionada aos mecanismos fisiopatológicos das complicações metabólicas da SOP, também corroboram para o agravamento do quadro. Tendo em vista a diversidade de fatores envolvidos na fisiopatologia da Síndrome do Ovário Policístico e os diferentes perfis apresentados pelas mulheres diagnosticadas, o presente estudo revisou diferentes trabalhos sobre a associação entre os níveis de vitamina D e seu impacto no desenvolvimento das demais complicações envolvidas na doença, contribuindo assim para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SOP e seus fenótipos.

Síndrome do Ovário Policístico

Os fatores que caracterizam o perfil da paciente com SOP podem ser divididos entre reprodutivos (menstruação irregular, infertilidade e complicações gestacionais), metabólicos (elevada prevalência de obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares), e psicológicos (depressão, transtornos alimentares, distorção de imagem corporal e qualidade de vida reduzida) (Alesi S. et al, 2023; Lemaitre M. et al, 2023). Em relação aos fatores metabólicos, como foco do presente estudo, é importante ressaltar que mais de 70% das pacientes diagnosticadas apresentam resistência insulínica (RI) e hiperinsulinemia, condição causada, em geral, por uma alteração na sinalização da insulina nas vias que estimulam a captação de glicose plasmática, e alterações na translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) para a membrana plasmática da célula, representada na figura 1 (Lee SH et al, 2022).

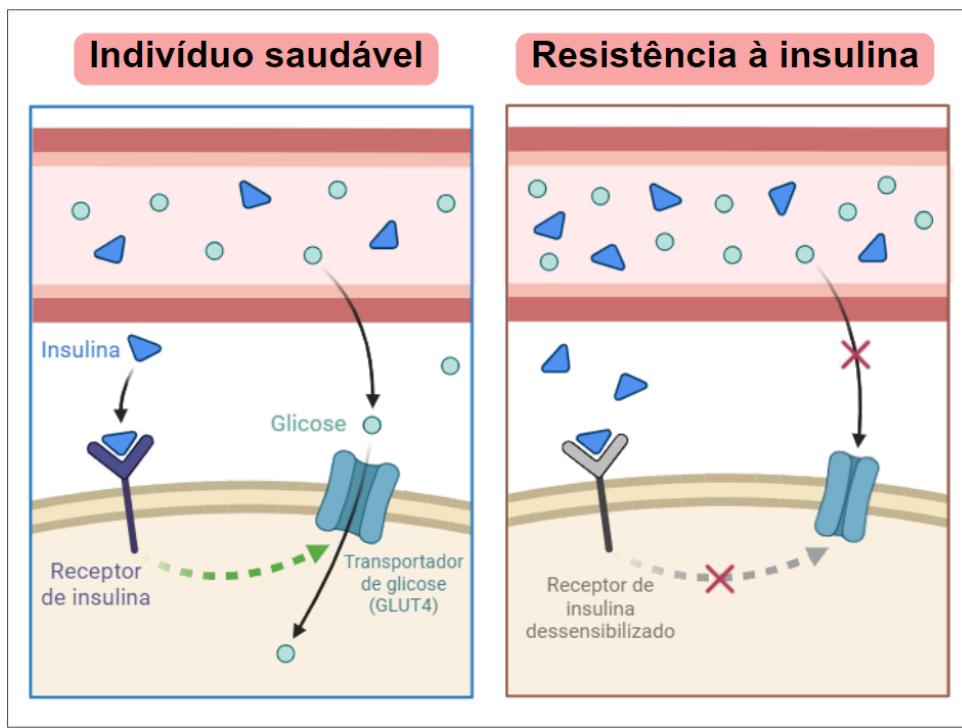


Figura 1: Representação esquemática da ação da insulina e sua relação com o transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) em indivíduos saudáveis (esquerda) e no quadro de resistência à insulina (direita). Em indivíduos saudáveis, a insulina se liga ao seu receptor e desencadeia uma cascata de sinalização para a translocação do GLUT 4 para a membrana celular, a fim de captar glicose para dentro das células e utilizá-la como fonte de produção de energia. No quadro de resistência à insulina, ocorre uma falha na comunicação entre o receptor de insulina e a cascata de sinalização para o GLUT 4, impedindo que a glicose plasmática seja captada para o ambiente intracelular (Lee SH et al, 2022).

De acordo com o Consenso de Rotterdam (2003), o diagnóstico da SOP inclui oligo ou anovulação, sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, e presença de ovários micropolicísticos (MPCO), identificáveis na ultrassonografia (Alesi S. et al, 2023; Dumesic DA et al, 2015; Lemaitre M. et al, 2023). Em 2022, esse Consenso foi revisado para diagnosticar cada um dos diferentes fenótipos da doença, resumidos na tabela 1: no fenótipo A, a paciente apresenta hiperandrogenismo, anovulação e MPCO; no fenótipo B, apenas a anovulação e o hiperandrogenismo estão presentes; o fenótipo C envolve hiperandrogenismo e MPCO; e o fenótipo D possui a presença de anovulação e MPCO (Lemaitre M. et al, 2023). Em agosto de 2023, foi divulgado um novo consenso internacional para diagnóstico de SOP, publicado no European Journal of Endocrinology, o qual estabelece que, havendo hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico) e irregularidade menstrual, após serem descartadas outras possíveis causas, o diagnóstico para síndrome do ovário policístico já pode ser estabelecido (Helena J. Teede et al, 2023).

Tabela 1: Caracterização dos fenótipos da Síndrome do Ovário Policístico

Fator de classificação	Fenótipo A	Fenótipo B	Fenótipo C	Fenótipo D
Hiperandrogenismo	X	X	X	
Anovulação	X	X		X
MPCO	X		X	X

De acordo com o mesmo consenso internacional estabelecido por Helena J. Teede et al, 2023, independente da idade e IMC, as pacientes diagnosticadas com SOP devem ter seu perfil lipídico avaliado no diagnóstico, o que inclui os níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, e triglicerídeos, sendo a frequência dessa avaliação ao longo do tratamento baseada na presença ou ausência de hiperlipidemia. Além disso, as pacientes também devem ter a pressão arterial e a glicemia acompanhadas (principalmente em casos de gravidez, tendo em vista o aumento do risco de desenvolvimento de complicações gestacionais), sendo que a glicemia deve ser mensurada através do teste oral de tolerância à glicose (OGTT) ou da hemoglobina glicada (HbA1c).

Sendo assim, além de ser um dos principais critérios para diagnóstico da SOP, o hiperandrogenismo é um fator presente em três dos quatro fenótipos da doença, e está diretamente relacionado com a RI e a hiperinsulinemia: esses dois fatores corroboram para a redução da síntese hepática da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) e para o estímulo da produção de andrógenos pelas células teca ovarianas, caracterizando o hiperandrogenismo presente na doença, o qual pode ser identificado por meio do aumento das concentrações de testosterona livre e de sinais clínicos, como o aumento da produção de folículos sebáceos, acne, oleosidade da pele e hirsutismo (Lemaitre M. et al, 2023; FEBRASGO, 2019). É possível notar, ainda, que o hiperandrogenismo também se associa à obesidade, outro fator de alta prevalência na SOP e que tem papel fundamental nos mecanismos fisiopatológicos e inflamatórios presentes na doença, além de contribuir diretamente para a hiperinsulinemia e RI (Abraham Gnanadass S et al, 2021; Lemaitre M. et al, 2023; FEBRASGO, 2019; Sadegui HM, Adeli I et al, 2022).

Obesidade e SOP

A obesidade se apresenta como um dos fatores mais prevalentes dentre as pacientes diagnosticadas com Síndrome do Ovário Policístico, visto que 50 a 80% delas apresenta esta

comorbidade (McCartney CR et al, 2016; Lemaitre M. et al, 2023; FEBRASGO, 2019). O tecido adiposo é dividido em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM), que diferem quanto à sua função no organismo: os adipócitos do tecido adiposo marrom são multiloculares (caracterizados pela presença de pequenas vesículas de triglicerídeos) e possuem grande quantidade de mitocôndria, e, por isso, sua função principal é a oxidação de ácidos graxos para termogênese (Lemaitre M. et al, 2023); já os adipócitos do tecido adiposo branco são caracterizados pelo seu formato unilocular, uma vez que possuem apenas uma única e grande vesícula de triglicerídeo, e, sendo assim, possuem como função principal a sua estocagem ou liberação em formato de ácidos graxos livres (Lemaitre M. et al, 2023). No contexto da obesidade, o TAB está em quantidade aumentada e, dessa forma, contribui para o processo inflamatório característico dessa doença, uma vez que levam à hipóxia e à necrose, e por isso são reconhecidos como corpos estranhos pelo organismo. Com isso, células de defesa (como macrófagos tipo 1, neutrófilos, células TH1 e CD8+), citocinas e adipocinas passam a intermediar os adipócitos e aumentar o processo inflamatório, dando origem ao perfil imunológico característico dessa inflamação (Karczewski J et al, 2018; Sadegui HM, Adeli I et al, 2022), apresentado na figura 2.

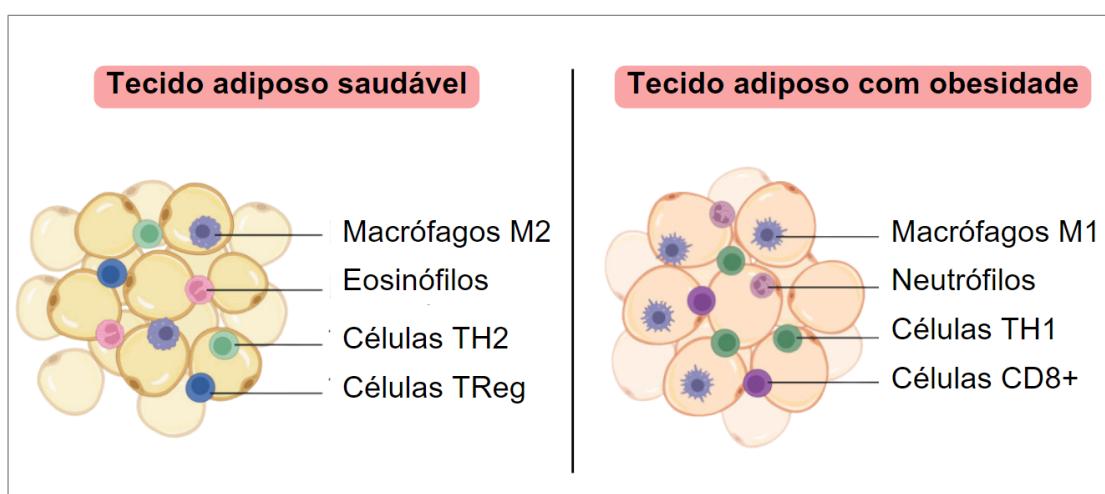


Figura 2: Perfil imunológico do tecido adiposo branco em indivíduos saudáveis (esquerda) e em um quadro de obesidade (direita). No tecido adiposo com obesidade, os componentes imunológicos descritos que permeiam o tecido são recrutados para intermediarem e combaterem os adipócitos hiperplasiados e hipertrofiados que passam pelos processos de hipóxia e necrose, caracterizando o estado inflamatório que ocorre nesta condição.

Essa inflamação também ocorre devido à importante comunicação do tecido adiposo branco com as células esteroidogênicas (Lemaitre M. et al, 2023): quanto maior a exposição à andrógenos (como a testosterona), maior a proliferação dos adipócitos brancos e, consequentemente, da sua hiperplasia. Além disso, quando hipertrofiados, esses adipócitos

estimulam o número de pré-adipócitos por meio da liberação de fatores parácrinos (que reduzem a secreção de adiponectina e promovem a hiperplasia dessas células) e participam do desenvolvimento de resistência à insulina e síndrome metabólica (Lemaitre M. et al, 2023; Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). A obesidade participa ainda do desenvolvimento da hiperinsulinemia e da RI (prevaleentes na SOP) por meio do aumento dos níveis séricos de ácidos graxos não-esterificados (AGNEs), os quais acabam sendo utilizados pelo músculo esquelético como fonte de energia em detrimento da glicose, levando à hiperglicemia e, consequentemente, à hiperinsulinemia como resposta pancreática (Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). Além do aumento dos níveis de AGNEs, também ocorre uma elevação da liberação de ácidos graxos livres (AGLs) pelo quadro da obesidade, os quais, quando aumentados, reduzem a sensibilidade celular para insulina e captação de glicose, contribuindo para o desenvolvimento da RI (Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). A figura 3 resume esquematicamente a relação entre a SOP e a obesidade na participação das demais complicações metabólicas citadas.

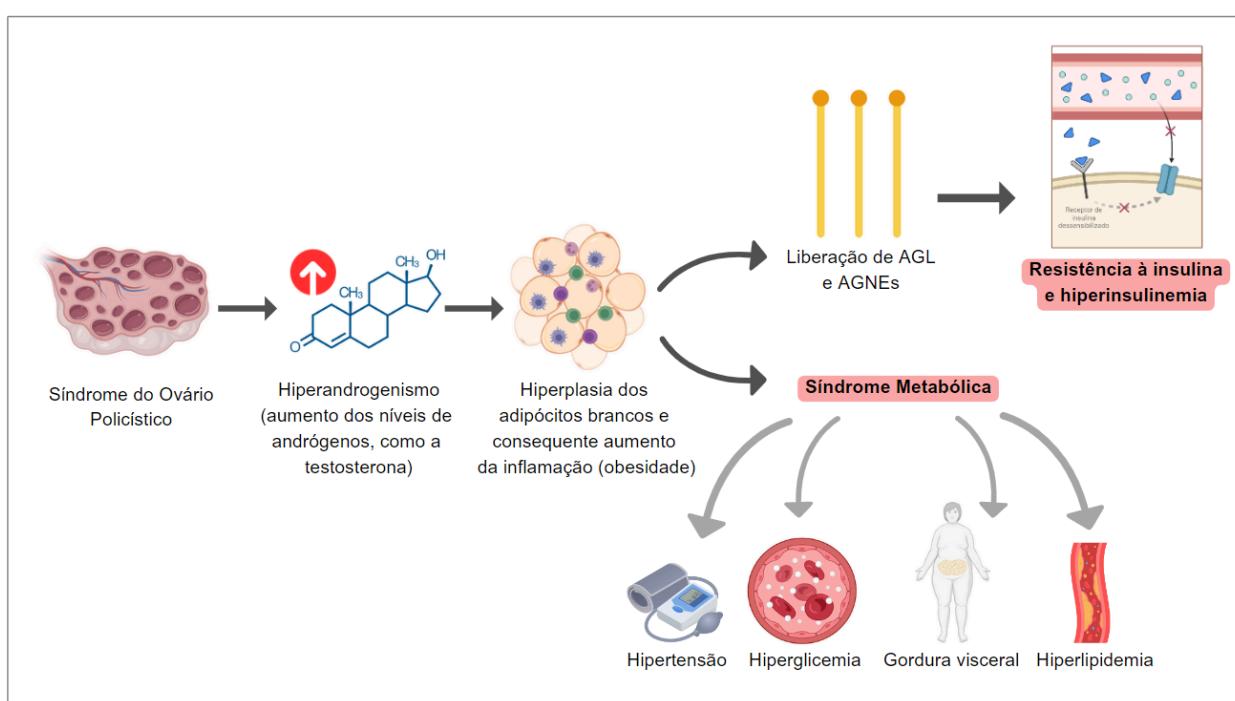


Figura 3: Relação entre a Síndrome do Ovário Policístico e os mecanismos inflamatórios e sinalizadores da obesidade na participação do desenvolvimento de complicações metabólicas prevalentemente presentes no quadro da SOP, como resistência à insulina, hiperinsulinemia e síndrome metabólica. AGL: ácidos graxos livres; AGNEs: ácidos graxos não esterificados.

Fatores epigenéticos envolvidos na SOP

Entende-se por fatores epigenéticos aquelas mudanças que são inerentes à hereditariedade e expressão gênica, sem alteração no DNA, mas que influenciam na predisposição ao

desenvolvimento de condições clínicas ou doenças, como a SOP (Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). A figura 4 mostra alguns dos fatores epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da SOP, como substâncias tóxicas ambientais, estresse mental e dieta, incluindo nutrientes específicos, como a vitamina D.

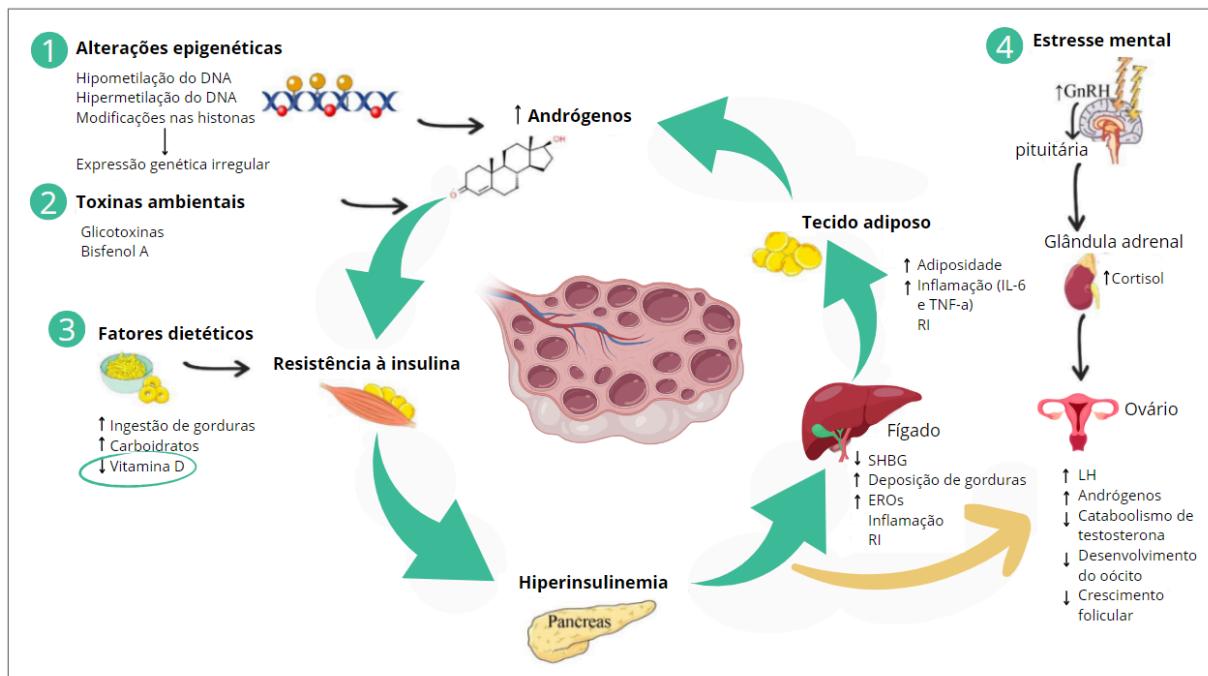


Figura 4: Resumo dos fatores e mecanismos envolvidos na fisiopatologia multifatorial da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) (Adaptado, Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). Os fatores epigenéticos (1), toxinas ambientais (2) e fatores dietéticos (3) influenciam diretamente na alteração da produção de andrógenos, no desenvolvimento de resistência insulínica (RI) e no aumento da adiposidade e de fatores inflamatórios. O estresse mental (4) influencia indiretamente no ciclo apresentado, alterando a produção de cortisol e a homeostase da função ovariana. Símbolos: ↑ (elevado); ↓ (reduzido).

Um fator epigenético importante é o estresse crônico, que pode propiciar o desbalanço entre oxidantes e antioxidantes, a hipertrofia e a hiperplasia dos adipócitos, o aumento da secreção de adipocinas, e, consequentemente, a atração e ativação de células do sistema imunológico para mediar o quadro inflamatório da obesidade, além de estar envolvido ainda na RI. Isso ocorre devido ao estímulo do estresse no eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal para a liberação de cortisol, o qual resulta na RI por meio do estímulo ao acúmulo de gordura visceral, gliconeogênese, lipólise e aumento dos níveis de insulina (Sadegui HM, Adeli I et al, 2022).

Ainda como fator epigenético envolvido na SOP, tem-se o exercício físico, o qual influencia diretamente na perda de peso da paciente e, dessa forma, no seu tratamento durante a doença. Em trabalhos como o de Kite C. et al, 2019, foi demonstrado que a prática de atividade física,

principalmente quando aliado à dieta, tem grande importância na melhora do perfil metabólico geral de pacientes com SOP, como níveis de insulina e níveis de lipídios circulantes.

No caso da dieta, existem alguns nutrientes já elucidados como facilitadores do aumento dos índices de SOP, quando encontrados em concentrações desbalanceadas. Um deles são os ácidos graxos saturados (AGS), os quais, quando consumidos em excesso, aumentam a produção do quadro inflamatório e reduzem a sensibilidade à insulina, contribuindo para a RI (Al Wattar BH et al, 2021). Além disso, o alto consumo de gorduras saturadas e carboidratos simples estão associados à maior ingestão calórica, que, quando acima do gasto energético, resulta em um quadro de sobrepeso ou obesidade e ainda pode elevar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Al Wattar BH et al, 2021; Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). A deficiência de cálcio e vitamina D também exerce papel importante no desenvolvimento de comorbidades da SOP, uma vez que são nutrientes essenciais para a sinalização da insulina em adipócitos e células do músculo esquelético (Sadegui HM, Adeli I et al, 2022). Sendo assim, o manejo de peso e de dieta balanceada é considerado tratamento de primeira linha para a SOP.

2. Objetivos

O presente estudo tem como objetivo discutir a associação entre os níveis de vitamina D e o desenvolvimento de diferentes fenótipos da SOP, bem como os efeitos da sua suplementação no quadro clínico das pacientes diagnosticadas com a doença.

3. Métodos

Os estudos avaliados nesta revisão foram selecionados a partir da busca em banco de dados do PubMed, a partir de 2009, publicados em inglês, a fim de identificar trabalhos sobre a associação entre a suplementação e deficiência de vitamina D em pacientes com Síndrome do Ovário Policístico e seus diferentes fenótipos, bem como o impacto nas suas complicações metabólicas (principalmente obesidade, síndrome metabólica e resistência à insulina). Foram utilizados os termos “suplementação de vitamina D”, “SOP”, “Síndrome do Ovário Policístico”, “fenótipos da SOP”, “obesidade”, “resistência à insulina”, e “síndrome metabólica”. Foram incluídos estudos de revisão sistemática, estudos retrospectivos e estudos de coorte. A figura 5 apresenta o fluxograma de seleção dos trabalhos a partir de seus temas e metodologias.

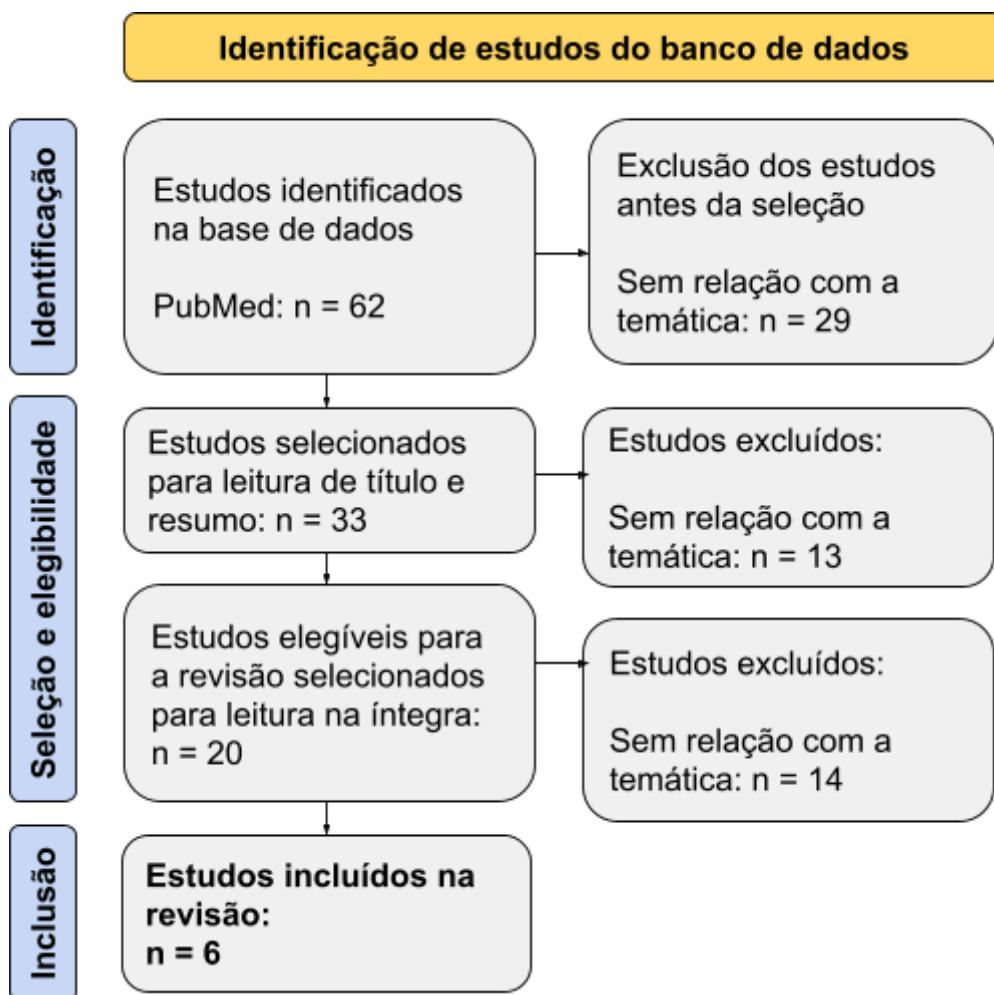


Figura 5: Fluxograma de Prisma (Prisma Flow Diagram, 2020) - adaptado (Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71)

4. Vitamina D e SOP

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel conhecido, principalmente, pela ação no metabolismo ósseo. Entretanto, ela também tem papel fundamental na regulação de doenças autoimunes, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (Nowak A et al, 2023), e está envolvida na regulação dos fatores epigenéticos por meio da reversão do processo de metilação de promotores específicos. Ela pode ser apresentada em duas formas: vitamina D2 (ergosterol), produzida por plantas e fungos, e vitamina D3 (colecalciferol), produzida pela pele humana a partir do 7-deidrocolesterol (7-DHC) e radiação solar ultravioleta B (UVB) (Delrue C et al, 2023; Mu Y et al, 2021). Sua ativação se dá por meio de reações fotoquímicas que convertem 7-DHC em pré vitamina D3 e, após reações de isomerização, é convertida em vitamina D3 e transportada para o fígado, o qual a transforma em 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], principal forma circulante da vitamina. Posteriormente, a 25(OH)D3 é convertida nos rins em sua forma ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)2D3] (Delrue C et al, 2023; Mu Y et al, 2021).

A principal função da 1,25(OH)2D3 é o desenvolvimento ósseo e a manutenção dos níveis normais de cálcio no sangue. Ela também participa de funções metabólicas não esqueléticas, uma vez que o receptor de vitamina D (RVD) é encontrado em diversos tecidos, como cérebro, pâncreas, ovários, endométrio, cólon e próstata. Além disso, tem participação na função imunológica e na diferenciação de várias linhagens celulares, como linfócitos, células endoteliais, osteoblastos e queratinócitos. Em relação à saúde reprodutiva feminina, a vitamina D participa do aumento da produção dos hormônios esteróides estrógeno e progesterona, de genes do receptor do hormônio folículo estimulante (FSH) e da maturação folicular (Mu Y et al, 2021; Várbiro S et al, 2022), apresentando grande impacto na fertilidade.

No Brasil, foram estabelecidos novos valores de referência para níveis dentro da normalidade e também de deficiência da vitamina D, de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), representados na tabela 2 a seguir:

Tabela 2: Valores de referência para os níveis de vitamina D (SBEM, SBPC/ML, 2017).

Valor de referência	Recomendação
> 20 ng/ml	Desejável para a população geral saudável
Entre 30 e 60 ng/mL	Recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos;
Entre 10 e 20 ng/mL	Considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas;
< 10 ng/ml	Muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo.

Ainda, classificações como a do Institute of Medicine (IOM), apresentada em um estudo da Boston University School of Medicine (Holick MF et al, 2011) sobre prevalência e tratamentos da deficiência de vitamina D, estabelecem critérios para vitamina D “insuficiente” e “deficiente”: a insuficiência da vitamina em questão pode ser estabelecida quando os níveis séricos estão entre 21 e 29 ng/ml, enquanto a deficiência pode ser diagnosticada quando os valores se apresentam abaixo de 20 ng/ml, sendo este o quadro mais grave.

A principal causa da deficiência de vitamina D é a baixa exposição à luz solar, uma vez que

poucos alimentos (como salmão, sardinha, gema de ovo, e cogumelos shitake) possuem quantidades relevantes deste micronutriente. Entretanto, outras condições também podem estar associadas, como síndromes de malabsorção de vitaminas lipossolúveis como a vitamina D (como por exemplo, em pacientes bariátricos), excreção de proteínas ligadoras de vitamina D pela urina (como em pacientes com síndrome nefrótica), abuso de medicamentos como anticonvulsivantes e medicamentos para tratamento de HIV/AIDS (os quais aumentam o catabolismo das formas 25(OH)D3 e 1,25(OH)2D3), e pacientes com condições específicas que aumentam a demanda pela vitamina (como linfomas e hiperparatireoidismo) (Holick MF et al, 2011). Já em relação aos sintomas, a falta de vitamina D no organismo pode gerar fadiga em atividades cotidianas, dores em osso, músculos ou articulações, ansiedade e depressão (Arvold DS et al, 2009). Sendo assim, a vitamina D apresenta papel importante no metabolismo humano, e sua deficiência pode causar alterações no metabolismo ósseo devido às alterações nos níveis de cálcio e fósforo, principalmente por alterar a absorção intestinal desses minerais e resultar no aumento dos níveis de paratormônio (PTH), levando ao hiperparatireoidismo secundário e contribuindo para o enfraquecimento de músculos (Holick MF et al, 2011). Por isso, a suplementação de vitamina D é indicada para pacientes com níveis abaixo das recomendações, podendo ser ofertada em diferentes doses: 400, 800, 1.000, 2.000, 5.000, 10.000, e 50.000 UI (Unidade Internacional, equivalente a 25 ng).

Condições como a obesidade e a SOP aumentam a demanda por esta vitamina, sendo sua deficiência, portanto, um fator de risco para o agravamento da doença (Várbiro S et al, 2022). No quadro clínico da SOP, a deficiência de vitamina D é um fator comum, apresentando uma prevalência de 67 a 85% dos casos, e contribui diretamente para o desenvolvimento das principais condições clínicas características da doença, como androgenismo, alterações endometriais, redução da foliculogênese, resistência à insulina e obesidade.

Em um estudo de revisão sobre os efeitos da vitamina D na SOP, Várbiro S et al refere sobre a participação da vitamina D na melhora do quadro de resistência à insulina, uma vez que ela se relaciona com o sistema glicocorticoide. Além disso, ele apresenta o impacto dessa vitamina na redução do perfil inflamatório causado pela obesidade, por meio da inibição da produção de citocinas inflamatórias, como TNF-a, IL-6 e IFN-y, e dominância de células Th2 (prevalecentes no perfil imunológico do tecido adiposo branco saudável, como demonstrado na figura 2) em detrimento de células Th1 (que caracterizam um perfil inflamatório). Este mesmo estudo aponta, ainda, que a suplementação de vitamina D na SOP melhora o quadro de infertilidade, fator característico da doença.

A alta prevalência da deficiência de vitamina D na síndrome em questão também é

confirmada pelo estudo de Nowak A et al, de 2023, realizado com 311 mulheres diagnosticadas com SOP: 47,2% delas apresentavam vitamina D deficiente, e 32,8% estavam com insuficiência. O grupo estudado foi dividido entre os 4 fenótipos anteriormente citados no presente estudo (tabela 1): o fenótipo 1 ($n = 161$) do trabalho de Nowak corresponde ao fenótipo A do critério de Rotterdam da tabela 1; o fenótipo 2 ($n = 43$), ao fenótipo B; o fenótipo 3 ($n = 56$), ao C; e o fenótipo 4 ($n = 51$) corresponde ao fenótipo D. Assim, após correlacionar os índices de massa corporal (IMC) e a deficiência de vitamina D em cada fenótipo, apenas o fenótipo 1 mostrou que, quanto maior o IMC, mais baixos são os níveis de vitamina D. Este estudo não avaliou a diferença entre os níveis de vitamina D entre os fenótipos isoladamente.

Entretanto, no estudo retrospectivo de Eftekhar M et al, de 2020, são apresentados dados coletados de 250 pacientes, sendo 200 diagnosticadas com SOP e separadas de acordo com 4 fenótipos segundo o critério de Rotterdam ($n = 50$ em cada um deles), e 50 mulheres sem a síndrome como grupo controle. Entre os grupos SOP e controle, a vitamina D sérica se mostrou significativamente menor no grupo SOP, mas não entre os 4 fenótipos deste grupo.

Outro fator relacionado à vitamina D e sua ação entre os diferentes fenótipos da SOP é o seu mecanismo de absorção. Em 2013, Zadeh-Vakili A et al avaliou a presença e os efeitos de um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene do receptor de vitamina D (RVD), por meio da genotipagem utilizando o método PCR. Foi utilizado um $n = 260$ pacientes com SOP (divididas entre 2 fenótipos, sendo o primeiro caracterizado por hirsutismo e oligo ou amenorreia, e o segundo o restante das pacientes com SOP) e 221 indivíduos saudáveis no grupo controle. Entre os grupos SOP e controle, o alelo e os genótipos frequentes encontrados foram similares, indicando, portanto, que essas variantes no RVD não implicam em maior risco de desenvolvimento da síndrome. Por outro lado, foram encontradas diferenças nas frequências dos alelos das SNPs entre os 2 fenótipos avaliados, principalmente quando a SNP ocorre de uma adenosa para guanina, mudança relacionada com o fenótipo mais severo da doença (fenótipo 1 do estudo). Sendo assim, essas alterações genéticas no RVD contribuem para o aparecimento do fenótipo caracterizado pelo hirsutismo e oligo ou amenorreia, mas não contribui para o desenvolvimento da doença por si só.

O RVD é discutido, ainda, como mecanismo de ação que explica a alta demanda pela vitamina D no quadro obesidade citada anteriormente por Várbíró S et al: a expressão de mRNA do RVD está presente no tecido adiposo visceral e subcutâneo, sendo os adipócitos brancos hiperplasiados e hipertrofiados na obesidade. Este é o estudo de revisão de Contreras-Bolívar V, de 2021, que associa a deficiência de vitamina D à resistência à insulina em diversas condições, como obesidade, síndrome metabólica e SOP. No caso da síndrome metabólica, o estudo sugere

que a deficiência de vitamina D reduz a capacidade das células beta pancreáticas de converter pró-insulina em insulina, enquanto no quadro da SOP, concordantemente ao trabalho de Zadeh-Vakili A, existem polimorfismos no RVD que se associam com a deficiência de vitamina D nesta doença. Ainda, a deficiência de vitamina D na síndrome estudada é associada aos níveis de SHBG, fator importante para a contribuição direta do desenvolvimento da SOP, uma vez que, como demonstrado por Lemaitre M. et al, 2023 e FEBRASGO, 2019, a hiperinsulinemia decorrente desta doença causa a inibição da síntese hepática de SHBG, levando ao aumento de andrógenos livres circulantes. O estudo traz ainda a prevalência da deficiência de vitamina D de 67 a 85% dos casos de mulheres diagnosticadas com SOP.

Por fim, no estudo de coorte desenvolvido por Wehr E et al, publicado no European Journal of Endocrinology em 2009, foram avaliadas 206 mulheres de 16 a 41 anos diagnosticadas com SOP, juntamente aos seus exames bioquímicos e dados antropométricos, para associar o quadro clínico e complicações metabólicas à deficiência de vitamina D. O trabalho mostra, similarmente aos dados de Várbiró S et al, a alta prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes diagnosticadas com a síndrome, sendo este número, no estudo, de 72,8% do total utilizado. Além disso, assim como Nowak A et al apresenta, o grupo de Wehr E mostra associação significativamente positiva entre o IMC e a deficiência de vitamina D (quanto menores os níveis de vitamina D, maior o IMC). O estudo finaliza com associações positivas entre a deficiência de vitamina D e os componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina em pacientes com SOP, sendo a suplementação da vitamina sugerida como parte do tratamento dietético da doença.

Nesta revisão da literatura sobre os efeitos da deficiência de vitamina D na Síndrome do Ovário Policístico e seus diferentes fenótipos, tem-se associações positivas entre o papel da vitamina D e os mecanismos fisiopatológicos das complicações presentes na SOP, como resistência à insulina, obesidade, e síndrome metabólica. Os principais achados de cada um dos trabalhos avaliados estão descritos na tabela 3. Aproximadamente 66% dos estudos apresenta números similares em relação a alta prevalência da deficiência de vitamina D na SOP, sendo ela em uma média de 67 a 85% dos casos. No caso dos trabalhos que trouxeram associação entre os diferentes fenótipos da SOP e os níveis de vitamina D, é possível associar tais achados com o hiperandrogenismo e a sua relação com a obesidade e inflamação, sendo a suplementação da vitamina D, portanto, uma aliada à melhora do quadro clínico por auxiliar na redução dessas condições, citado anteriormente nesta revisão e representado pela figura 6, a qual resume os principais mecanismos e achados em relação a suplementação da vitamina.

Algumas das limitações encontradas nas metodologias dos estudos é a falta de

uniformidade entre o número de pacientes avaliadas no grupo SOP e controle, e também entre os fenótipos. O estudo de Nowak A, por exemplo, resultou em associação significativa entre o IMC das pacientes e os níveis de vitamina D apenas no fenótipo 1, o qual apresenta 161 pacientes, enquanto os outros, números entre 43 e 56. Da mesma forma, Eftekhar avaliou 200 pacientes com SOP e apenas 50 no grupo controle.

Sendo assim, apesar de alguns dos trabalhos avaliados apresentarem correlação positiva com os níveis de vitamina D e o IMC das pacientes com SOP dentre os 4 possíveis fenótipos de acordo com o consenso de Rotterdam, ainda são necessários mais estudos que avaliem os níveis de vitamina D com os fenótipos isoladamente, assim como os polimorfismos no gene do RVD a eles associados, uma vez que influenciam diretamente na absorção e cascata de sinalização da vitamina D.

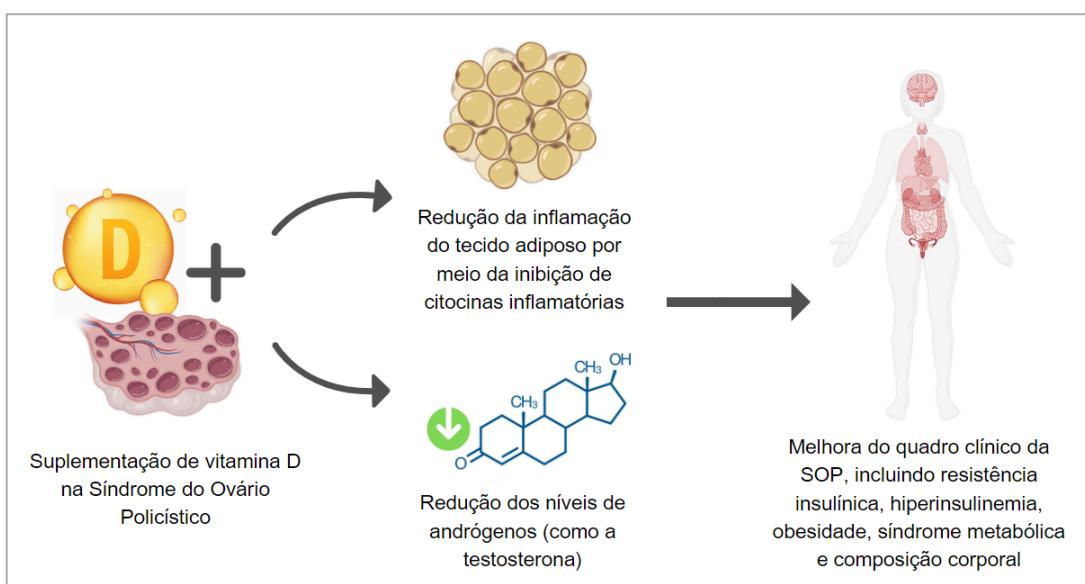


Figura 6: Efeitos da suplementação da vitamina D na Síndrome do Ovário Policístico demonstrada pelos estudos analisados. A vitamina D contribui para a redução dos níveis de andrógenos, redução da inflamação e redução da resistência insulínica, melhorando o quadro clínico da SOP.

Tabela 3: Resumo dos estudos revisados

Estudo	Grupo estudado	Resumo/achados
Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome-A Review. <i>Nutrients</i> , 2022	Estudos de cultura de células de linhagem humana, estudos em modelo animal, estudos de caso controle, estudos	A deficiência de vitamina D está correlacionada com a gravidade da SOP, já que participa da imunomodulação

	retrospectivos e randomizados.	do quadro inflamatório presente nesta doença.
The correlation of vitamin D level with body mass index in women with PCOS. <i>Ginekol Pol.</i> 2023	Estudo feito com 311 mulheres com SOP, separadas por grupos de acordo com os quatro fenótipos da doença, com subgrupos de acordo com a classificação do IMC entre abaixo do peso, eutrofia, sobrepeso, e obesidade grau 1, 2, e 3.	A correlação entre deficiência de vitamina D e IMC no fenótipo 1 da doença foi positiva e estatisticamente significativa, enquanto nos outros fenótipos não houve significância.
Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes?. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2020	Estudo feito com 250 participantes, sendo 200 grupo com SOP (separada entre 4 fenótipos) e 50 grupo controle (indivíduos saudáveis).	Entre os grupos SOP e controle, a vitamina D3 sérica se mostrou significativamente menor no grupo SOP. Entretanto, a vitamina D3 não se mostrou em quantidades diferentes entre os fenótipos dentro do grupo SOP, apenas AMH, LH e testosterona.
Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. <i>Gene.</i> 2013	Avaliadas 260 pacientes com SOP (divididas entre 2 fenótipos) e 221 indivíduos saudáveis no grupo controle, com avaliação do polimorfismo de nucleotídeo Adenosina para Guanina do gene RVD (rs757343).	Diferenças dos genótipos e alelos entre os grupos SOP e controle não foram encontradas (indicando que essa SNP não aumenta o risco de desenvolver SOP), entretanto, entre os fenótipos dentro do grupo SOP elas estavam presentes.
Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin	Estudos de caso controle, estudos retrospectivos,	Discussão sobre a associação entre deficiência de vitamina

D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. <i>Nutrients</i> . 2021	randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas.	D mecanismos fisiopatológicos de condições como obesidade, síndrome metabólica e SOP, sendo necessário ainda definir doses para a suplementação.
Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009	Avaliadas 206 mulheres de 16 a 41 anos diagnosticadas com SOP, juntamente aos seus exames bioquímicos e dados antropométricos.	Prevalência de deficiência de vitamina D em 72,8% do número de pacientes avaliadas; associação significativamente negativa entre o IMC e a deficiência de vitamina D; associações positivas entre a deficiência de vitamina D e os componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina em pacientes com SOP, sendo a suplementação da vitamina sugerida como parte do tratamento dietético da doença.

5. Conclusão

Os estudos apontam associação positiva entre a vitamina D e as complicações presentes na Síndrome do Ovário Policístico, sugerindo relações entre os níveis da vitamina (principalmente quando deficientes) e os mecanismos fisiopatológicos de quadros como o de obesidade, resistência à insulina, e síndrome metabólica. Em relação aos 4 fenótipos da doença, alguns trabalhos sugerem que a deficiência de vitamina D e alterações no seu receptor (RVD) são mais frequentes em certos tipos de fenótipos. Entretanto, é necessária maior homogeneidade entre o número de pacientes dos grupos estudados e a avaliação entre os fenótipos e os níveis de vitamina D isoladamente, tendo em vista que alguns estudos correlacionaram diferentes fatores dentro de

um mesmo fenótipo (como IMC e níveis de vitamina D). Com isso, será possível identificar mais profundamente os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SOP (que atualmente ainda não é elucidada de maneira completa) e seus fenótipos, podendo ser desenvolvidos estudos sobre as doses de suplementação da vitamina específicas para cada grupo de sintomas e condições clínicas.

6. Referências

Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(3):631-643. doi:10.1007/s00404-020-05951-2

Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, et al. Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(8):2436-2446. doi:10.1210/clinem/dgab232

Alesi S, Forslund M, Melin J, et al. Efficacy and safety of anti-androgens in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EClinicalMedicine (The Lancet).* 2023;63:102162. Published 2023 Aug 9. doi:10.1016/j.eclim.2023.102162

Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract.* 2009;15(3):203-212. doi:10.4158/EP.15.3.203

Azita Zadeh-Vakili, Fahimeh Ramezani Tehrani, Maryam Sadat Daneshpour, Maryam Zarkesh, Navid Saadat, Fereidoun Azizi, Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS, *Gene*, Volume 515, Issue 1, 2013, Pages 193-196, ISSN 0378-1119, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.11.049>

Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 2021; 13(10):3491. <https://doi.org/10.3390/nu13103491>

Cowan S, Lim S, Alycia C, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome - beyond

diet and physical activity. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):14. Published 2023 Jan 16. doi:10.1186/s12902-022-01208-y

Dabrevolski SA, Nikiforov NG, Eid AH, et al. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3923. Published 2021 Apr 10. doi:10.3390/ijms22083923

Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4642. Published 2023 Feb 28. doi:10.3390/ijms24054642

Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018

Eftekhari M, Mirhashemi ES, Molaei B, Pourmasumi S. Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes?. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(1):11-16. doi:10.20945/2359-3997000000177

Hassan S, Thacharodi A, Priya A, et al. Endocrine disruptors: Unraveling the link between chemical exposure and Women's reproductive health. *Environ Res.* 2024;241:117385. doi:10.1016/j.envres.2023.117385

Helena J Teede, Chau Thien Tay, Joop J E Laven, Anuja Dokras, Lisa J Moran, Terhi T Piltonen, Michael F Costello, Jacky Boivin, Leanne M Redman, Jacqueline A Boyle, Robert J Norman, Aya Mousa, Anju E Joham, the International PCOS Network , Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, *European Journal of Endocrinology*, Volume 189, Issue 2, August 2023. doi.org/10.1093/ejendo/lvad096

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3908] [published correction appears in J Clin Endocrinol Metab. 2024 Jun 05:dgae373. doi: 10.1210/clinem/dgae373]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385

Kite C, Lahart IM, Afzal I, et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2019;8(1):51. Published 2019 Feb 12. doi:10.1186/s13643-019-0962-3

Lemaitre M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):308-315. doi:10.1016/j.ando.2022.11.004

McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016 Jul 7;375(1):54-64. doi: 10.1056/NEJMcp1514916. PMID: 27406348; PMCID: PMC5301909.

Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. *Reprod Sci.* 2021;28(8):2110-2117. doi:10.1007/s43032-020-00369-2

Neves LPP, Marcondes RR, Maffazioli GN, et al. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(12):1047-1050. doi:10.1080/09513590.2020.1822797

Nowak A, Wojtowicz M, Baranski K, Galczynska D, Daniluk J, Pluta D. The correlation of vitamin D level with body mass index in women with PCOS. *Ginekol Pol.* Published online May 10, 2023. doi:10.5603/GP.a2023.0037

Patten RK, McIlvenna LC, Moreno-Asso A, et al. Efficacy of high-intensity interval training for improving mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2023;13(1):3025. Published 2023 Feb 21. doi:10.1038/s41598-023-29503-1

Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Síndrome dos Ovários Policísticos - Repercussões Metabólicas de uma Doença Intrigante. *FEBRASGO.* Volume 47, Número 9, 2019

Questionário Internacional de Atividade Física - versão curta IPAQ - Centro Coordenador do IPAQ no Brasil - **CELAFISCS**

Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):583. Published

Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome-Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(7):2452. Published 2021 Jul 18. doi:10.3390/nu13072452

Tefagh G, Payab M, Qorbani M, et al. Effect of vitamin E supplementation on cardiometabolic risk factors, inflammatory and oxidative markers and hormonal functions in PCOS (polycystic ovary syndrome): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):5770. Published 2022 Apr 6. doi:10.1038/s41598-022-09082-3

Várbíró S, Takács I, Tűü L, et al. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome-A Review. *Nutrients.* 2022;14(8):1649. Published 2022 Apr 15. doi:10.3390/nu14081649

Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):575-582. doi:10.1530/EJE-09-0432

Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, Zarkesh M, Saadat N, Azizi F. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene.* 2013;515(1):193-196. doi:10.1016/j.gene.2012.11.049