

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA

Laura de Souza Lima

Taynara Souza Santos

Elizabeth Fachine Cruz

Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio

**Benefícios da Suplementação na Síndrome dos Ovários Policísticos:
Revisão de Literatura**

**CABEDELO- PB
2022**

Laura de Souza Lima
Taynara Souza Santos
Elizabeth Fechine Cruz
Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio

**Benefícios da Suplementação na Síndrome dos Ovários Policísticos:
Revisão de Literatura**

Benefits of Supplementation in Polycystic Ovarian Syndrome: Literature Review
Beneficios de la suplementación en el síndrome de ovario poliquístico: revisión de la
literatura

Trabalho Científico do Curso apresentado à Afya
Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, como
requisito parcial à graduação no curso de Medicina

CABEDELO- PB
2022

Benefícios da Suplementação na Síndrome dos Ovários Policísticos: Revisão de Literatura

Benefits of Supplementation in Polycystic Ovarian Syndrome: Literature Review

Beneficios de la suplementación en el síndrome de ovario poliquístico: revisión de la literatura

Laura de Souza Lima ¹, Taynara Souza Santos¹, Elizabeth Fachine Cruz¹, Ana Silvia Suassuna Carneiro Lúcio ²

RESUMO

O objetivo deste trabalho é analisar através da literatura quais são os suplementos mais utilizados para tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos e seus benefícios para a melhora deste quadro. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, estruturado por meio de cinco etapas. A busca por estudos foi realizada no período de setembro de 2022. A pesquisa se deu por meio das bases de dados eletrônicas que são importantes para o contexto da saúde. Foram incluídos textos completos e disponíveis na íntegra, com recorte temporal de janeiro de 2017 a setembro de 2022 em português, quando no inglês e espanhol. Excluíram-se estudos em que não foi possível estabelecer relações com o tema desta pesquisa, artigos de revisão ou ainda aqueles duplicados nas bases de dados, além daqueles de literatura cinzenta. Obteve-se um total de 14 artigos que puderam compor a amostra, 08 investigaram a suplementação da vitamina D na SOP em diferentes vertentes da patologia e 06 dissertaram sobre Ômega-3. Elucidou-se que há uma relação benéfica da suplementação para a síndrome dos Ovários Policísticos. Contudo, há necessidade de que mais estudos primários sejam desenvolvidos entorno dessas substâncias, visto que vários outros benefícios foram inconclusivos segundo os estudos.

Palavras-chave Síndrome do Ovário Policístico; Suplementos Nutricionais; Saúde.

ABSTRACT

The objective of this work is analyzed through the literature of what are the most used supplements for the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome and their benefits to improve the condition. It is an integrative literature review, construction of a five-step means. The search for studies was carried out in the period of September 2022. The search was carried out through electronic databases that are important for the health context. Texts were included and available in full, with a complete temporal record from January 2017 to September 2022 in Portuguese, when in English and Spanish. Studies in which it was not possible to establish relationships with the theme of this research, review articles or even those in the databases, in addition to duplicates of gray literature, were excluded. Obtain a total of 14 articles that should be studied to compose the sample, vitamin D supplementation in PCOS in different aspects of the pathology and 06 discussed Omega-3. It was clarified that there is a comparison of supplementation for Polycystic Organs syndrome. There is a need for primary studies to be carried out on other substances, since several other benefits were inconclusive.

Keywords: Dietary Supplements; Polycystic Ovary Syndrome; Health.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es analizar a través de la literatura cuáles son los suplementos más utilizados para el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico y sus beneficios para mejorar la condición. Se trata de una revisión integrativa de la literatura, construcción de un medio en cinco pasos. La búsqueda de

estudios se realizó en el período de septiembre de 2022. La búsqueda se realizó a través de bases de datos electrónicas importantes para el contexto de salud. Los textos fueron incluidos y disponibles en su totalidad, con un registro temporal completo desde enero de 2017 hasta septiembre de 2022 en portugués, cuando en inglés y español. Se excluyeron estudios en los que no fue posible establecer relaciones con el tema de esta investigación, artículos de revisión o incluso en las bases de datos, además de duplicados de literatura gris. Obtener un total de 14 artículos que deberían ser estudiados para componer la muestra, la suplementación con vitamina D en SOP en diferentes aspectos de la patología y 06 discutieron Omega-3. Se aclaró que existe una comparación de suplementación para el síndrome de Órganos Poliquísticos. Es necesario realizar estudios primarios sobre otras sustancias, ya que varios otros beneficios no fueron concluyentes.

Palabras clave: Síndrome del Ovario Poliquístico; Suplementos Dietéticos; Salud.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma patologia endócrino-metabólica que compromete a saúde de 5% a 13% de pessoas do sexo feminino em idade reprodutiva. Uma das principais complicações dessa síndrome a nível mundial está relacionada a possibilidade de desenvolvimento de câncer ginecológico, como o de endométrio, e aumento do risco cardiovascular.^{1,2}

Até os dias atuais, ainda não existe uma fisiopatologia completamente definida. Contudo, já se estabeleceram relações do hormônio luteinizante como principal ponto da síndrome. Há quatro tipos distintos de fenótipos no qual a SOP pode ser classificada, o diagnóstico carece, preferencialmente, de um profissional médico com especialização em ginecologia e de métodos clínicos e/ou laboratoriais. Os principais sinais da doença que já se conhecem são o hiperandrogenismo, aumento exponencial da glicemia, disfunção na ovulação e infertilidade. Quanto ao tratamento, este se dá por meio da apresentação clínica de cada mulher com utilização de medicações como anticoncepcionais orais combinados e a metformina, por exemplo.²

A vida das mulheres que convivem com SOP perpassa por diversos entraves que acabam modificando o seu corpo de diversas formas, há surgimento de acne e hirsutismo, por exemplo. Nesse contexto, existem comprovações de que associações terapêuticas aliadas a procedimentos específicos, mudanças nos hábitos de vida, como prática de exercícios físicos e reeducação alimentar, além de uma assistência multiprofissional, podem surtir benefícios que melhoram a situação de saúde dessas mulheres.^{3,4}

Dentre as abordagens utilizadas para tratamento da SOP, já existem evidências de que a suplementação de diversos tipos e para diversos fins podem trazer efeitos positivos para a melhoria do quadro. Dentre as quais, pode-se mencionar o Ômega 3, Vitamina D, Coenzima-Q 10, entre outros^{5,6,7}.

A justificativa dessa pesquisa se dá pela necessidade de clarificar mais aspectos relacionados a Síndrome dos Ovários Policísticos e sobre como a suplementação realizada nesse contexto pode contribuir beneficemente na qualidade de vida das mulheres que convivem com a síndrome. Além disso, a construção desse trabalho é importante por possibilitar a união de uma série de dados que tem potencial de subsidiar o fornecimento de informações de cunho científico por parte dos profissionais para as pacientes, tornando sua assistência mais resolutive. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar através da literatura quais são os suplementos mais utilizados para tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos e seus benefícios para a melhora deste quadro.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, estruturado por meio de cinco etapas propostas por Whitemore e Knafl⁸, as quais consistem em: elaborar uma questão de pesquisa, realizar a busca na literatura por estudos primários, analisar os estudos encontrados, proceder para a avaliação dos dados selecionados e, em seguida, apresentá-los no formato de revisão. Esse foi um método tido como o mais adequado para explorar e definir a literatura proveniente de fonte científica, existente e disponível acerca da temática aqui proposta.

A elaboração da questão de pesquisa se deu como meio para o qual se buscava compreender o fenômeno desta pesquisa e que pudesse nortear o estudo. O desenvolvimento dela teve por base a estratégia PICO, que define os componentes de interesse: Participantes (P), corresponde às “Mulheres”; como Interesse (I) “Benefícios da Suplementação”; e como Contexto (Co): “Síndrome do Ovário Policístico”. Assim, obteve-se o questionamento que conduziu essa revisão: “Quais os benefícios da suplementação alimentar de ômega 3 e vitamina D para o quadro de Síndrome do Ovário Policístico?”

A busca por estudos que abordassem a temática ocorreu de forma autônoma e foi realizada no período de setembro de 2022. A pesquisa se deu por meio das bases de dados eletrônicas que são importantes para o contexto da saúde: Medical Literature and Retrieval System onLine (MEDLINE/PubMed®); BDENF (Base de Dados de Enfermagem); Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Scientific Electronic Library Online (SCIELO). O entrecruzamento dos descritores controlados e palavras-chave foi mediado pelo operador booleano “AND” na procura por relação entre os termos selecionados.

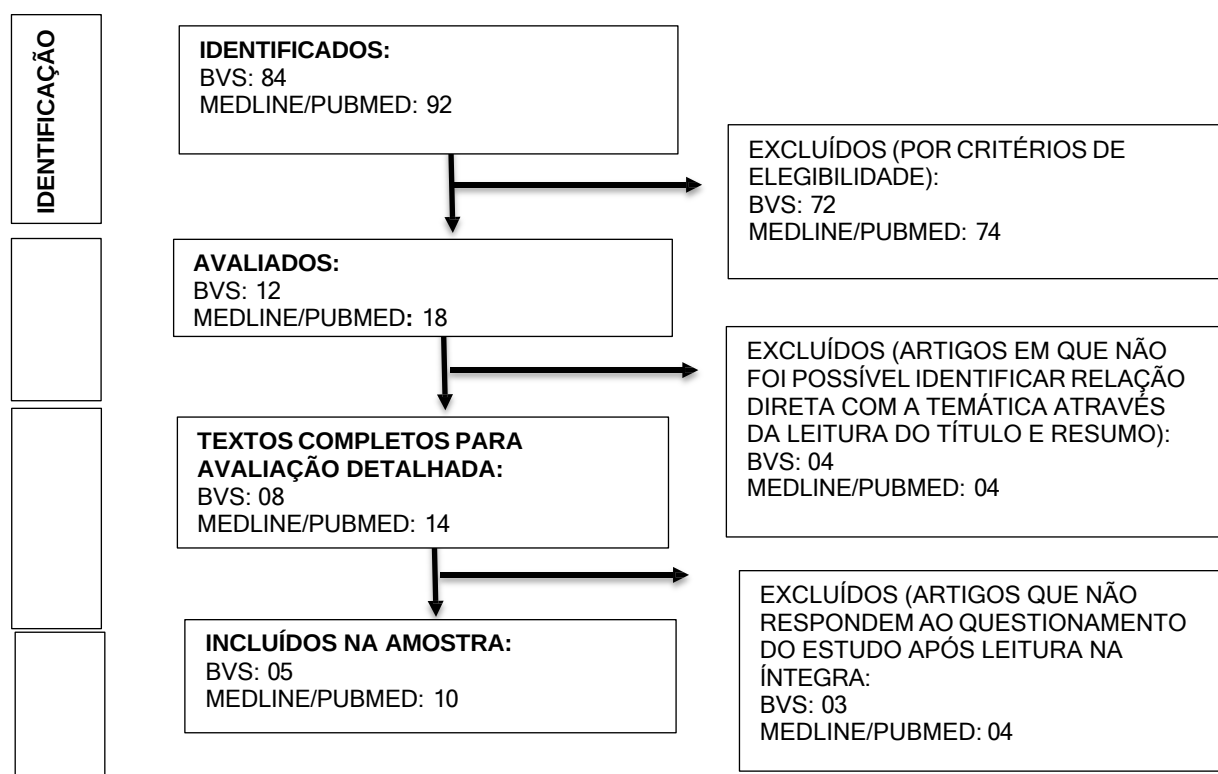
Para realização das buscas nos bancos de dados, utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Cabeçalhos de Assuntos Médicos (MESH) da seguinte maneira: “Síndrome

do Ovário Policístico AND Suplementos Nutricionais”; “Dietary Supplements AND Polycystic Ovary Syndrome”. Não se realizou busca manual nas referências dos artigos extraídos.

Foram incluídos nesta pesquisa textos completos e disponíveis na íntegra, com recorte temporal de janeiro de 2017 a setembro de 2022, haja vista a importância de uma varredura abrangente, mas de dados recentes que elucidem e respondam a temática proposta, tanto no idioma português, quanto no inglês e espanhol. Foram excluídos estudos em que não foi possível estabelecer relações com o tema desta pesquisa, artigos de revisão ou ainda aqueles duplicados nas bases de dados, além daqueles classificados como literatura cinzenta. Ao final, obteve-se um total de 14 artigos que puderam compor a amostra. O processo de seleção é demonstrado no fluxograma adaptado do PRISMA, visto no fluxograma 01.

Para extração dos dados foi utilizado um instrumento como suporte científico dos dados mais relevantes dos artigos. Esse instrumento contemplou: Autores, Ano de publicação, Aspectos metodológicos e Principais achados. No que se refere a análise dos dados, essa se deu de forma descritiva. Para apoiar essa análise foi utilizado o *software Microsoft Office Excel 2016*. Quanto aos resultados, foram apresentados conforme os principais desfechos e implicações notados nos estudos.

Fluxograma 01 - Fluxograma representativo do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos na revisão integrativa da literatura. João Pessoa, Brasil, 2022.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

RESULTADOS

Após seleção, 14 estudos compuseram a amostra, dentre os quais 8 (57,14%) investigaram a suplementação da vitamina D na SOP em diferentes vertentes da patologia. Destes, 4 (28,57%) avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D na resistência à insulina, 1 (7,14%) avaliou os efeitos da suplementação dessa vitamina nos marcadores de lesão hepática e fibrose e 1 (7,14%) investigou seu efeito no perfil lipídico e gordura visceral e 2 estudos (14,28%) investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D na função reprodutiva de mulheres com SOP.

Em seguimento, um (7,14%) avaliou a influência da suplementação de ômega 3 no perfil lipídico e na resistência à insulina em mulheres com SOP, e 1 (7,14%) avaliou os efeitos desse nutriente no perfil hormonal, incluindo o hormônio anti-mulleriano (AMH), testosterona total, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante FSH), a razão LH:FSH, globulina de ligação hormonal sexual (SHBG) e estradiol. Em sequência, 1 estudo (7,14%) realizou a associação entre a co-suplementação de ômega 3 e vitamina E com melhora do perfil lipídico e biomarcadores do estresse oxidativo e 1 (7,14%) associou tal suplementação à resistência à insulina, testosterona total e livre e, por fim, 1 (7,14%) avaliou os efeitos da suplementação de ômega 3 na expressão genética envolvida na via de sinalização de insulina e lipídios. O quadro 01 sumariza os estudos que compuseram a amostra desta pesquisa

Quadro 01: Organização dos estudos que compuseram a amostra desta pesquisa. João Pessoa-PB, Brasil, 2022.

Art.	Autor	Ano	Título	Principais achados
1º	JAMILIAN M <i>et al.</i>	2018	The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. J Affect Disord.	Após avaliação da coadministração de vitamina D e ácido graxo ômega-3, verificou-se que após 12 semanas ocorreram efeitos benéficos no estado de saúde mental, nível de testosterona total, hs- CRP sérico, TAC plasmático e MDA níveis e expressão gênica de IL-1 e VEGF entre mulheres que sofrem de SOP.
2º	LERCHBAUM E. <i>et al.</i>	2021	Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial.	Não foi identificado efeito significativo da VD nos níveis de AMH, mas um efeito significativo nos níveis de FSH e na relação LH/FSH em mulheres com SOP. Nossos resultados, portanto, apoiam a ideia de que a VD pode estar envolvida na função reprodutiva em mulheres com SOP. À luz de dados anteriores que sugerem um possível efeito favorável da VD na fertilidade feminina, outros ECRs com potência adequada são de importância clínica para esclarecer os potenciais efeitos positivos da VD na função reprodutiva em mulheres com SOP.
3º	MIRMASOUMI G. <i>et al.</i>	2018	The Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	No geral, a suplementação de ômega-3 com óleo de linhaça por 12 semanas em mulheres com SOP teve efeitos benéficos no metabolismo da insulina, escores mF-G, triglicerídeos séricos, níveis de VLDL-colesterol e PCR, mas não afetou os perfis hormonais e outros lipídios e o nítroico plasmático. níveis de óxido nítrico.
4º	JAFARI-SFDVAJANI	2018	The effect of vitamin D supplementation in combination with low-calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic	Em mulheres com SOP, o perfil androgênico não mudou com a suplementação de vitamina D

	<i>et al.</i>		ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.	quando combinada com dieta hipocalórica, mas a frequência menstrual melhorou significativamente.
5°	HAGER M. <i>et al.</i>	2019	The impact of a standardized micronutrient supplementation on PCOS-typical parameters: a randomized controlled trial.	Uma suplementação de micronutrientes que inclui ácidos graxos ômega-3, ácido fólico, selênio, vitamina E, catequina, glicirrizina e coenzima Q10, administrada por um período mínimo de 3 meses, é benéfica para mulheres com SOP em termos de parâmetros específicos da SOP, nomeadamente a relação LH:FSH, testosterona sérica e AMH sérica.
6°	ABOOTORABI M. S. <i>et al.</i>	2018	The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial.	A suplementação de vitamina D por 8 semanas entre mulheres com SOP e deficiência de vitamina D levou a uma redução significativa no nível de glicemia de jejum e um aumento significativo no nível de HOMA-B, Adiponectina e vitamina D sérica.
7°	JAMILIAN M. <i>et al.</i>	2017	Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome.	Esse estudo demonstrou que, em comparação com 1.000 UI/dia de vitamina D e placebo, a suplementação com 4.000 UI/dia de vitamina D por 12 semanas para mulheres com SOP resultou em reduções significativas na insulina sérica, HOMA-IR, níveis séricos de testosterona total, FAI e hirsutismo, e um aumento significativo de SHBG, mas não influenciou o

				DHEAS.
8°	JAVED Z. et al	2019	A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome.	Este estudo apoia os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D em marcadores de lesão hepática e fibrose, e melhorias modestas na resistência à insulina em mulheres com sobrepeso e obesas com deficiência de vitamina D com SOP. Em contraste, outros fatores de risco cardiovasculares e hormônios não mudaram em resposta à suplementação de vitamina D por 3 meses. Não houve alterações significativas no peso, IMC, pressão arterial, hs-CRP e perfil lipídico.
9°	DASTORANI N. et al.	2018	The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization.	Os resultados deste estudo apoiam que a suplementação de 50.000 UI de vitamina D a cada duas semanas por 8 semanas teve efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico de mulheres inférteis com SOP que são candidatas à fertilização in vitro. Esses benefícios podem não ser evidentes com níveis suficientes de vitamina D.
10°	TRUMMER C. et al.	2019	Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial.	A suplementação de vitamina D não teve efeito significativo nos parâmetros metabólicos e endócrinos na SOP, com exceção da redução da glicose plasmática durante o TOTG.
11°	NASRI K. et al.	2017	The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	No geral, a co-suplementação de vitamina D e EPO por 12 semanas em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP melhorou significativamente os níveis de triglicerídeos, colesterol VLDL, GSH e DA.

12°	EBRAHIMI, F. A <i>et al.</i>	2017	The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Indices of Insulin Resistance and Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	No geral, a co-suplementação de ácidos graxos ômega-3 e vitamina E por 12 semanas em mulheres com SOP melhorou significativamente os índices de resistência à insulina, testosterona total e livre; no entanto, não afetou o FPG e outros perfis hormonais. Isso sugere que a co- suplementação de ácidos graxos ômega-3 e vitamina E pode ter um potencial terapêutico vantajoso para pacientes com SOP.
13°	NASRI K <i>et al.</i>	2017	The Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Gene Expression Involved in the Insulin and Lipid Signaling Pathway in Patients with Polycystic Ovary Syndrome.	Os Resultados deste estudo evidenciam os benefícios da suplementação de ácidos graxos ômega-3 por 12 semanas em mulheres com SOP, melhorando significativamente a expressão gênica de PPAR-γ e LDLR, entretanto esta não afetou a expressão gênica de Lp(a) e GLUT-1 em células mononucleares do sangue periférico.
14°	RAHMANI, E <i>et al.</i>	2017	The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome	Este estudo demonstrou que a co-suplementação de ácidos graxos ômega-3 e vitamina E por 12 semanas em mulheres com SOP melhorou significativamente a expressão gênica de Lp(a) e Ox-LDL, perfis lipídicos e biomarcadores de estresse oxidativo.

Fonte: Bases de dados, 2022

DISCUSSÃO

Observou-se durante a análise e seleção dos estudos que a suplementação dietética na SOP abrange uma grande variedade de nutrientes, o que inviabiliza a abordagem de todos os suplementos alimentares utilizados no tratamento dessa patologia em um único estudo de revisão. Desse modo, optou-se por incluir no estudo aqueles que mais aparecem na literatura, verificando-se que a maior parte dos estudos versam sobre os efeitos da vitamina D na SOP, seguido pela ômega 3 e, em menor proporção, a vitamina E. Ademais, verificou-se que todas as produções identificadas são de origem estrangeira, no idioma inglês, evidenciando que no Brasil as pesquisas sobre a temática ainda são incipientes, sendo, portanto, uma área de investigação ainda pouco explorada no contexto brasileiro.

Dos estudos analisados, entre aqueles que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D nos níveis glicêmicos e resistência insulínica na SOP, Abootorabi *et al.*⁹ verificou que a suplementação de vitamina D resultou em redução dos níveis de glicemia de jejum, aumento dos níveis de HOMA-B, adiponectina e vitamina D sérica, por outro lado Jamilian *et al.* e Dastorani *et al.*^{10,11} verificaram reduções significativas na insulina sérica e HOMA-IR. Trummer *et al.*¹², por sua vez, verificou que a suplementação de vitamina D reduziu significativamente a glicose plasmática após 60 min durante o teste oral de tolerância à glicose, o que pode estar relacionado, segundo Maestro *et al.*¹³, ao fato de a vitamina D ter o potencial de estimular a expressão de receptores de insulina e melhorar a resposta da insulina para o transporte de glicose, tornando-o mais eficiente.

Pacientes com SOP são suscetíveis a vários distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina¹⁴, com isso, diversos são os estudos que investigam substâncias capazes de promover melhorias no perfil metabólico das pacientes acometidas por essa patologia.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido com 70 mulheres com SOP e deficiência de vitamina D evidenciou resultados semelhantes aqueles identificados nos estudos que compuseram nossa amostra quanto aos níveis séricos de insulina, revelando que a suplementação de vitamina D por 12 semanas associou-se à redução dos níveis séricos desse hormônio, HOMA B e HOMA-IR revelando que os resultados quanto aos dois últimos parâmetros são divergentes nos diferentes estudos¹⁵. Dos estudos incluídos na presente revisão, Abootorabi *et al.*⁹ verificou que a suplementação de vitamina D causou elevação dos níveis de HOMA-B.

De forma contrária a esses achados, Karadag; Yolemir e Yavuz¹⁶, em um estudo conduzido com 65 mulheres com SOP, com idade entre 18 e 35 anos verificou que após o tratamento com vitamina D, os níveis médios de glicemia de jejum e HOMA-IR diminuíram significativamente. Assim, observa-se que os estudos têm resultados semelhantes quanto aos

efeitos benéficos da suplementação de vitamina D na redução dos níveis de glicose na corrente sanguínea, mas não há na literatura um consenso sobre seus efeitos na resistência insulínica em mulheres com SOP, avaliados a partir do modelo de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR).

Em seguimento, um estudo (6,7%) avaliou os efeitos da suplementação de vitamina D nos marcadores de lesão hepática e fibrose, verificando que a suplementação de vitamina D resultou em melhoria na alanina aminotransferase (ALT), na resistência à insulina e melhorias significativas nos marcadores hepáticos individuais, como o ácido hialurônico (HA) e na pontuação no escore de fibrose hepática aumentada (ELF), não tendo sido observado efeito sobre outros fatores de risco cardiovasculares ou hormônios. A redução nos níveis de ALT é corroborada por dois outros estudos, segundo os quais a mudança de estilo de vida (MEV) associada à suplementação de vitamina D tem melhores resultados do que quando o MEV é implementado isoladamente^{17,18}.

Em sequência, um estudo (6,7%) investigou os efeitos da suplementação da vitamina D no perfil lipídico na SOP, evidenciando redução significativa nos níveis de triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (VLDL), relação colesterol de lipoproteína total/de alta densidade (GSH) e concentração de malondialdeído (MDA)¹⁹. Tais achados são consoantes aqueles obtidos por Asemi *et al.*¹⁴, que conduziu um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, realizado com 104 mulheres com sobrepeso e obesidade, com deficiência de vitamina D e diagnosticadas com SOP, observando redução significativa dos triglicerídeos séricos e LDL após a administração de suplementos de cálcio associado à vitamina D.

Quanto aos efeitos da suplementação de vitamina D na fertilidade em mulheres com SOP, dois estudos (13,33%) abordaram a temática. Lerchbaum *et al.*²⁰ verificou que enquanto nenhum efeito significativo foi observado em mulheres não PCOS submetidas à suplementação de vitamina D, nas mulheres PCOS, o tratamento VD durante 24 semanas teve um efeito significativo na razão hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), mas nenhum efeito nos níveis de hormônio antimulleriano (AMH).

Irani e Merhi²¹ colocam que uma possível explicação para tal evento é que Nas células da granulosa humana, a VD altera a sinalização de AMH, a sensibilidade ao FSH e produção e liberação de progesterona, exercendo efeito no desenvolvimento folicular ovariano e luteinização.

Contrapondo os resultados anteriores, Jafari-Sfidvajani *et al.*²² identificou que, em mulheres com SOP, o perfil androgênico não mudou com a suplementação de vitamina D, mas a frequência menstrual melhorou significativamente. De forma contrária a esses achados em um clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado na Jordânia concluiu que a vitamina D3 em dose terapêutica diminuiu os escores de hirsutismo e os níveis de

andrógeno de mulheres com sobrepeso com diagnóstico de SOP, o que sugere que a suplementação de vitamina D nesse público pode estar associada a aumento da fertilidade e melhoria da saúde reprodutiva para mulheres com essa condição clínica.²³

Dentre as pesquisas que versam os benefícios da suplementação de vitamina D isolada e coadministrada a outras substâncias, como os ácidos insaturados ômega-3 e óleo de prímula estão os estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebos desenvolvidos por Nasri *et al.* e Jamilian *et al.*^{19,24}. Estes evidenciaram que a co-suplementação da vitamina D com o ômega-3 e com o óleo de prímula reduzem os níveis de estresse oxidativo causado pela SOP.

O estudo de Nasri *et al.*¹⁹ demonstrou que a co-suplementação de vitamina D com o óleo de prímula além de reduzir o estresse oxidativo também minimizou os níveis de triglicerídeos, colesterol VLDL, GSH e MDA no período de 12 semanas, assim como aumentou significativamente a secreção de vitamina D (25(OH)D) e Glutathione (GSH) no soro. Já a pesquisa desenvolvida por Jamilian *et al.*²⁴ para além da redução do estresse oxidativo, demonstrou que a coadministração de vitamina D e ácido graxo ômega-3 por 12 semanas teve efeitos benéficos no estado de saúde mental, nível de testosterona total, hs-CRP sérico, níveis plasmáticos de TAC e MDA e expressão gênica de IL-1 e VEGF.

A meta-análise desenvolvida por Akbari *et al.*²⁵ e o estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo produzido por Irani *et al.*²⁶ ratificam que a suplementação de vitamina D impacta positivamente o quadro clínico da SOP, esta atua na melhoria dos marcadores de estresse oxidativo e na redução dos níveis de triglicerídeos, sendo responsável pela melhora dos parâmetros de PCR-hs, MDA e TAC, entretendo não afetou os níveis de GSH. Ademais, Irani *et al.*,²⁶ demonstra que a suplementação de vitamina D diminui os níveis séricos de VEGF e essa alteração relaciona-se positivamente com a diminuição dos triglicerídeos.

A pesquisa realizada Ostadmohammadi *et al.*²⁷ corrobora com os achados supracitados e apresenta em seu estudo uma redução significativa nos níveis de MDA após doze semanas de suplementação oral de 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas mais 8×10^9 UFC/dia de probiótico, em comparação com o placebo. Além disso, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de 25(OH)D pós-tratamento e aumento no TAC e níveis de GSH.

O estudo de Ebrahimi *et al.*²⁸, objetiva analisar esses benefícios nos índices de resistência à insulina e parâmetros hormonais em mulheres com SOP por 12 semanas. Este evidenciou que a suplementação de ômega-3 combinada com a vitamina E reduz significativamente os índices de resistência à insulina, testosterona total e livre, porém não possui impacto no perfil hormonal.

A pesquisa produzida por Rahmani *et al.*²⁹ versa avaliar os efeitos da coadministração de dos ácidos graxos ômega-3 e vitamina E nos parâmetros de expressão gênica de lipoproteína(a)

(Lp(a) e lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL), nos perfis lipídicos e biomarcadores de estresse oxidativo por 12 semanas. Este demonstrou que a suplementação de ômega-3 associada a vitamina E no intervalo de tempo supracitado apresentou-se benéfico, resultando em uma melhor regulação de expressão de Lp(a) e Ox-LDL, redução de triglicerídeos, VLDL-, total-, LDL- e total-/HDL-colesterol, aumento de TAC e redução de MDA plasmáticos.

O ensaio randomizado de Mirmasoumi *et al.*³⁰ tenciona avaliar os efeitos da suplementação ômega-3 combinado com óleo de linhaça sobre o estado metabólico de indivíduos com SOP. Os achados dessa pesquisa se assemelham com os ensaios supracitados inclusos nesta revisão, onde autores relatam os benefícios dos ácidos graxos ômega-3, sendo estes a redução dos valores de insulina, HOMA-IR, hirsutismo, triglicerídeos séricos, VLDL e proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP).

O ensaio prospectivo e randomizado empreendido por Hager *et al.*³¹ buscou aquilatar as vantagens da suplementação de multinutrientes no perfil hormonal, sendo os parâmetros de hormônio antimulleriano (AMH), testosterona total e androstenediona, assim como hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), a relação LH/FSH, globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG) e estradiol em indivíduos com SOP, dentre estes os ácidos insaturados ômega-3. Os resultados expressos por esse estudo apresentam redução considerável nos padrões de relação LH:FSH, nas frações de testosterona sérica e no AMH, porém não houve mudanças nos demais parâmetros mencionados.

De acordo com Lima *et al.*³² a suplementação de ácidos graxos insaturados ômega-3 tem sido amplamente utilizada no tratamento da SOP. Isso deve-se ao efeito protetor dessa substância em diversas condições inflamatórias, assim como possui relação com a diminuição de eicosanóides pró-inflamatórias, favorecendo a melhora da sensibilidade à insulina. Este também possui papel importante na regulação da expressão gênica anormal na fisiopatologia e redução do estresse oxidativo da SOP.

A meta-análise realizada por Sepidarkish *et al.*³³ comprova os efeitos benéficos da suplementação isolada ou combinada de ácidos graxos ômega-3. Este evidencia que a suplementação com essas duas substâncias demonstra maximização das concentrações médias de TAC, NO e GSH sérico e níveis de MAD diminuídos, bem como minimização dos parâmetros lipídicos gerais e nos valores de hs-CRP. Um estudo realizado em 12 semanas ratifica os achados deste no que se refere aos benefícios do ômega-3 na melhora dos níveis de RI e nos níveis de andrógenos.³⁴

Quanto a regulação de expressão de Lp(a) e Ox-LDL e a resistência à insulina, o estudo desenvolvido por Amini *et al.*³⁵ demonstrou que a coadministração resultou na redução dos níveis

séricos de insulina, diminuição do modelo de homeostase de avaliação resistência à insulina (HOMA-IR). Outrossim, a suplementação isolada ou combinada de ômega-3 pode reduzir a expansão de Lp(a) e Ox-LDL através da inibição fosfatidilinositol 3-quinase e proteína quinase B (PKB) devido a presença de ácido eicosapentaenoico (EPA) e do ácido docosahexaenoico (DHA), este favorecem a diminuição da regulação positiva induzida por Lp(a) e por ox-LDL.

O ensaio clínico randomizado duplo-cego produzido por Mohammadi *et al.*³⁶ avaliou 61 pacientes com SOP entre 20 a 35 anos e com IMC de 25 a 40 Kg/m², subdivididas em dois grupos, sendo 30 participantes do grupo controle e 31 do placebo. Neste estudo utilizou-se a dose de suplementação de 4g (1000mg por cápsula 4x ao dia) por 8 semanas. Os achados desse mostrou efeitos relevantes na utilização de ômega-3 sob a melhora dos parâmetros de resistência à insulina, apresentando redução de 10% nos níveis séricos de glicose, 7,5% de redução na insulina e 16,3% de redução do HOMA-IR em comparação ao grupo placebo.

O pesquisador Oner³⁷ em seu estudo recrutou 45 mulheres com SOP não obesas com a finalidade de garantir a eficácia de segurança da suplementação de ômega-3 no tratamento da patologia. Essas foram tratadas diariamente com 1.500 mg de ômega-3 por via oral durante 6 meses, este obteve resultados benéficos no que se refere a diminuição dos parâmetros de IMC, hirsutismo, níveis de insulina e HOMA, assim como nos níveis séricos de LH, de AMH e testosterona total e livre diminuíram e os níveis de SHBG aumentaram significativamente após os 6 meses de terapia.

Já a pesquisa desenvolvida por Nasri *et al.*¹⁹ objetivou determinar o impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 na expressão gênica envolvida na insulina e na via de sinalização lipídica em indivíduos com SOP. Seu estudo possuía o quantitativo de 60 participantes portadores de SOP, sendo estes subdivididos de forma igualitária entre os grupos controle e placebo. Quanto aos resultados encontrados, evidenciou-se que a suplementação de ômega-3 aumentou os níveis expressos dos receptores γ ativados por proliferador de peroxissoma do receptor nuclear (PPAR- γ) e LDLR, mas não afetou a expressão gênica de Lp(a) e GLUT-1 em células mononucleares do sangue periférico.

Estudos anteriores evidenciam que os ácidos graxos ômega-3 se constituem como ligantes naturais dos receptores de PPAR- γ , sendo a fração do ácido α -linolênico (ALA) capaz de ativar a produção de PPAR- γ . Desse modo, o aumento de PPAR- γ dar-se-á pela concorrência por esses receptores. Há indícios que a suplementação com o ômega-3 favorece a expressão gênica envolvida na via de sinalização de insulina e lipídios através da inibição da via de fosfatidilinositol 3-quinase e proteína quinase B (PKB), e modulando as atividades da via NF-

κB.^{38,39} Entretanto, estudos voltados para essa vertente são escassos, necessitando da realização de mais pesquisas relacionadas com a temática a fim de se obterem resultados mais amplos.

Nessa perspectiva, todos os estudos supracitados no que se refere aos benefícios da suplementação de ômega-3 demonstraram impacto positivo na regulação do ciclo menstrual, bem como na redução do quadro clínico e metabólico da SOP.

CONCLUSÃO

Essa revisão proporcionou inferir que há uma relação benéfica da suplementação para a síndrome dos Ovários Policísticos. Os estudos demonstraram que tanto o Ômega-3, quanto a vitamina D demonstraram eficácia quanto a melhora do quadro da SOP, principalmente no que se refere a diminuição da resistência à insulina, que predominou nos estudos. Contudo, há necessidade de que mais estudos primários sejam desenvolvidos entorno dessas substâncias, visto que outros benefícios, para além desses, foram inconclusivos segundo os estudos.

REFERÊNCIAS

1. SBP. Sociedade Brasileira de Patologia. Precisamos falar sobre a Síndrome dos Ovários Policísticos. 2016. Disponível em: https://www.sbp.org.br/precisamos-falar-sobre-a-sindrome-dos-ovarios-policisticos/?gclid=Cj0KCQjwjaYBhDIARIsAO8PKE1g5X0_83zKB4URPEIGAfrCd4kySGZKe2qVd5FqPeqD_9mRO8uyYbsaAqvqEALw_wcB
2. Vilefort, LA *et al.* Perspectiva da endocrinopatia Síndrome dos Ovários Policísticos: uma revisão narrativa. Rev Eletr Acer Científico [Internet]. 2021; 37. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAC.e9004.2021>
3. Xavier ECS, Freitas FMNO. Manejo dietético e suplementar na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. Res Soc and Develop [Internet]. 2021; 10(15): e237101522975. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22975>
4. Campos AE, Leão MEB, Souza MA. O impacto da mudança do estilo de vida em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. REAS/EJCH [Internet]. 2019; 13(2). Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e4354.2021>
5. Silva ARA *et al.* Efeitos da suplementação de ômega 3 na resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico: revisão sistemática. HU revista [Internet]. 2019; 45(2): 195-202. Disponível em: 10.34019/1982-8047.
6. Costa IVL. Impacto da suplementação com Coenzima-Q10 sobre os marcadores bioquímicos em mulheres obesas portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/35695>
7. Moss LAS *et al.* COmparison of the effect of vitamin D supplementation and metformin on symptoms of polycystic ovary syndrome. Res, Soc and Development [Internet]. 2022; 11(7): e18611729950. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i7.29950>
8. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. Journ Advanced Nurs. 2005; 52(5): 546-553.

9. Abootorabi MS *et al.* The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34(6):489-494.
10. Jamilian M *et al.* Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2017; 9(1280): 1-13.
11. Dastorani N *et al.* The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproduc Biol Endocrinology.* 2018; 16(94): 1-7.
12. Trummer C *et al.* Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Euro Journ Nutrition.* 2019; 58(1): 2019-2028.
13. Maestro B *et al.* Identificação de um elemento de resposta à vitamina D no promotor do gene do receptor de insulina humana. *J Esteróide Bioquímico Mol Biol,* 2003; 84(2): 223-230.
14. Asemi Z, Esmailzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res.* 2015; 47(3):232-8.
15. Maktabi M, Chamani M, Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017; 49(7):493-498.
16. Karadag C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J. Obstet. Ginecol. Res.* 2017; 44(2): 270-177.
17. Amiri HL *et al.* Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch. Iran. Med.* 2016; 19(9): 631-638.
18. Sakpal M *et al.* Vitamin D supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *JGH Open.* 2017; 1(2): 62-67.
19. Nasri K *et al.* The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Endocrine Research.* 2017; 43(1): 1-10.
20. Lerchbaum E. *et al.* Effects of Vitamin D Supplementation on Surrogate Markers of Fertility in PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2021; 13(547): 1-11.
21. Irani M.; Merhi Z. Papel da vitamina D na fisiologia ovariana e sua implicação na reprodução: uma revisão sistemática. *Estéril Fértil;* 2014; 102(2): 460-468.
22. Jafari SFDVAJANIS. *et al.* The effect of vitamin D supplementation in combination with low calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic ovary syndrome: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Endocrinol Invest.* 2018; 41(5): 597-607.
23. Al-bayyari N *et al.* Androgens and hirsutism and hirsutism score of overweight women with improved polycystic ovary syndrome after vitamin D treatment: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr,* 2021; 40(3): 870-878.
24. Jamilian M. *et al.* The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord;* 2018; 32 (38): 1-35.

25. Akbari M. *et al.* The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormone and Metabolic Research*. 2018; 50(04): 271-279.
26. Irani M. *et al.* Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2017; 9(4).
27. Ostadmohammadi V. *et al.* Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journ Ovar Research*. 2019; 12(5).
28. Ebrahimi FA *et al.* The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Indices of Insulin Resistance and Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125(1):353-359.
29. Rahmani E *et al.* The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 439(01): 247-255.
30. Mirmasoumi G. *et al.* The Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018; 126(4): 222-228.
31. Hager M *et al.* The impact of a standardized micronutrient supplementation on PCOS-typical parameters: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(2): 455-460.
32. Lima, CMAM. *et al.* Aspectos nutricionais e manejo alimentar no controle da Síndrome do Ovário Policístico. *Rese Soc and Development*. 2022; 11(9): e11011931526-e11011931526.
33. Sepidarkish M. *et al.*, Effect of ômega-3 fatty acid plus vitamin E Co-Supplementation on oxidative stress parameters: A Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020; 39 (4):1019-1025.
10.1016/j.clnu.2019.05.004
34. Günelan E, Yaba A, Yilmaz B. The effect of nutrient supplementation in the anagement of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2018; 19(4).
35. Amini M, *et al.* The effects of fish oil omega-3 fatty acid supplementation on mental health parameters and metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018 Sep 19:1-9. Disponível em: doi: 10.1080/0167482X.2018.1508282.
36. Mohammadi E, *et al.* Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012; 21(4):511-8.
37. Oner, G. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33(3):289-91.
38. Zaree M, *et al.* Expression levels of PPAR γ and CYP-19 in polycystic ovarian syndrome primary granulosa cells: influence of ω -3 fatty acid. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2015; 9(2): 197.
39. Itoh T, *et al.* Structural basis for the activation of PPAR γ by oxidized fatty acids. *Nature structural & molecular biology*. 2008; 15(9): 924-931.