



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA



CAROLINA JOMAA

Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): Revisão de Literatura

São Paulo
2019

CAROLINA JOMAA

Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): Revisão de Literatura

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia da Universidade Presbiteriana Mackenzie de São Paulo sob orientação Prof. Dr. Éder de Carvalho Pincinato para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Éder de Carvalho Pincinato

**São Paulo
2019**

CAROLINA JOMAA

Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): Revisão de Literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Presbiteriana Mackenzie, como requisito parcial à obtenção de grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Éder de Carvalho Pincinato

Aprovado em: ___/___/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^o Dr. Éder de Carvalho Pincinato (orientador)
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof^a. Dra. Solange Ap. Petilo de C. Bricola
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Prof^a. Dra. Amouni Mohmoud Mourad
Universidade Presbiteriana Mackenzie

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre me acompanha, me concedeu a oportunidade de realizar o tão desejado curso e por sempre estar comigo nas dificuldades encontradas no caminho.

Aos meus pais, Bassem Jomaa e Carola Nasser, pelo incentivo, ajuda, amor e compreensão em todos os anos do curso, sempre dispostos a me auxiliar no que fora preciso.

Aos meu irmão, Karim Jomaa, pelo incentivo, apoio e compreensão durante todos os anos do curso.

Ao Professor Éder de Carvalho Pincinato, pelos ensinamentos, pelo exemplo de conduta profissional, por sua atenção, carinho, paciência, ajuda, apoio e orientação que me concedeu para realização deste trabalho.

À minha amiga, Bruna Pertusi, por estar comigo desde o primeiro dia da faculdade, por seu carinho e amizade fiel, por saber me ouvir e suportar e por partilhar comigo todos os momentos de minha vida.

À minha amiga, Thamires Bergonsini, por sua companhia e lealdade, pelo apoio e por sempre me ajudar no que fora preciso.

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns entre mulheres na idade fértil. Embora o mecanismo da doença ainda não esteja bem definido, essa síndrome está freqüentemente associada à resistência à insulina (RI), obesidade hiperandrogenemia, inflamação crônica e estresse oxidativo. A doença pode se manifestar por hirsutismo, acne, seborréia, alopecia, irregularidade menstrual, obesidade e cistos ovarianos. As alterações hormonais contribuem para que as portadoras desenvolvam muitas complicações quando não é feito o tratamento adequado, sendo este direcionado para a regularização do ciclo menstrual, recuperação da fertilidade, prevenção de possíveis complicações, nos quais a vitamina D pode ter um papel muito importante. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura para avaliar o papel da suplementação de vitamina D na SOP. A revisão foi realizada nos bancos de dados nacionais e internacionais, tais como Scielo e PubMed, com artigos publicados entre 2000 e 2019. Após análise dos artigos, observa-se uma deficiência de vitamina D comum entre as mulheres portadoras da síndrome, que pode exacerbar sintomas da SOP. Além desta associação, observou-se que concentrações reduzidas de 25OHD foram associados com resistência à insulina, irregularidades menstruais e ovulatórias, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidade e fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular. Entretanto, ainda não existe um consenso na literatura científica sobre o papel da suplementação de 25OHD na SOP, sendo necessária a realização de mais estudos para comprovar esta hipótese.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico, resistência insulínica, obesidade, perfil lipídico, vitamina D, deficiência de vitamina D, suplementação de vitamina D.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies among women of fertile age. Although the pathology mechanism is still not well defined, this syndrome is frequently associated with insulin resistance (IR), obesity, hyperandrogenemia, chronic inflammation and oxidative stress. The disease can be manifested by: hirsutism, acne, seborrhea, alopecia, menstrual irregularity, obesity and ovarian cysts. The hormonal changes contribute to the fact that the women can develop many complications when the appropriate treatment is not done. The treatments have as objectives the regularization of the menstrual cycle, recovery of fertility, prevention of possible complications, in which vitamin D can play a very important role. This work aims to review the literature to evaluate vitamin D supplementation in PCOS. The review was carried out in databases recognized by the scientific community, such as Scielo and PubMed, with articles published between 2000 and 2019. Vitamin D deficiency is common in women with PCOS, and may exacerbate symptoms of PCOS, with studies showing that reduced levels of 25OHD have been associated with insulin resistance, menstrual and ovulatory irregularities, infertility, hirsutism, hyperandrogenism, obesity, and risk factors for development of cardiovascular disease. However, more studies are needed to prove the hypothesis.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, obesity, lipid profile, vitamin D, vitamin D deficiency, vitamin D supplementation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Tabela de suplementação de vitamina D X placebo.....	20
Figura 02 - Tabela de suplementação de vitamina D em pacientes com SOP e sem SOP.....	20
Figura 03 - Tabela das características dos 16 estudos incluídos	21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVOS	11
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
4	SOP E EPIDEMIOLOGIA	12
	4.1 <i>Obesidade</i>	13
	4.2 <i>Resistência insulínica</i>	14
	4.3 <i>Dislipidemia</i>	15
5	VITAMINA D NA SOP	17
6	PAPEL DO FARMACÊUTICO	21
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita primeiramente por Stein-Leventhal, em 1935, em sete mulheres com hirsutismo, amenorréia, infertilidade, obesidade e cistos ovarianos. É uma desordem complexa, com herança genética de padrão ainda não estabelecido (LEÃO et al., 2019).

A SOP apresenta quadro clínico bastante heterogêneo e é a endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade fértil. Caracteriza-se por hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e irregularidades menstruais (YARAK et al., 2005).

Atualmente, acredita-se que sua etiopatogenia seja devido a fatores de origem genética desencadeados por fatores ambientais. O tipo de herança genética provavelmente é poligênico, sendo que os genes mais frequentemente associados com a SOP são os relacionados com a biossíntese, ação e regulação de androgênios, genes envolvidos na resistência insulínica e no processo inflamatório crônico e aterosclerose (SANTANA et al., 2008).

Os múltiplos mecanismos fisiopatológicos provavelmente determinam a grande variabilidade fenotípica que sempre dificultou a definição e conseqüentemente o diagnóstico dessa síndrome (LEÃO et al., 2019). Na prática clínica, existem duas classificações da SOP. A primeira delas em 1990 publicada pelo *National Institutes of Health* (NIH) definindo a síndrome por anovulação crônica e hiperandrogenismo (independentemente da morfologia do ovário policístico) (GÖBL et al., 2016). Os novos conhecimentos determinaram a necessidade da revisão dos critérios de 1990. Com isso, em 2003, na cidade de Rotterdam, membros da *European Society of Human Reproduction and Embriology* e da *American Society of Reproductive Medicine* preconizaram uma nova publicação (LEÃO et al., 2019). A nova classificação recomenda o diagnóstico de SOP se duas das três características fundamentais são identificadas: anovulação ou oligomenorreia, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e ovários policísticos (GÖBL et al., 2016).

A SOP apresenta complicações reprodutivas e metabólicas que devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente devido ao risco de infertilidade, neoplasia endometrial e síndrome plurimetabólica (MOURA et al., 2011). A SOP tem sido fortemente associada com desordens metabólicas, tais como a síndrome metabólica (SM) e a resistência à insulina (RI), implicando no aumento do risco de desenvolver

diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e uma constelação de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (AZEVEDO et al., 2011).

O tratamento visa reduzir as manifestações do hiperandrogenismo, restaurar os ciclos ovulatórios regulares e corrigir a síndrome metabólica (MOURA et al., 2011). As linhas de tratamento da SOP, sejam elas medicamentosas ou não, tem como objetivos a regularização do ciclo menstrual, recuperação da fertilidade, prevenção de possíveis complicações (PONTES; ALMEIDA FILHO, 2016).

A deficiência de vitamina D pode causar impactos negativos na homeostase da glicose, doença cardiovascular, câncer, doenças autoimunes e distúrbios psicológicos (HE et al., 2015). A hipovitaminose D é, atualmente, uma condição muito prevalente, atingindo mais da metade dos indivíduos na maioria dos estudos. A exposição cada vez menor à luz solar, característica da vida moderna, aliada ao uso disseminado de filtro solar, representa, sem dúvida, o fator mais importante para sua crescente prevalência. Fatores adicionais incluem pele escura (a melanina funciona como filtro solar natural), baixa latitude, inverno, envelhecimento, vestes abundantes e obesidade (JÚNIOR, 2014).

Recentemente, tem havido um foco na suplementação de vitamina D como um tratamento adjuvante da SOP. De fato, mulheres com SOP têm uma alta prevalência de deficiência de vitamina D e correlações da concentração sérica de vitamina D com vários sintomas metabólicos também foram demonstrados em pacientes com a síndrome, o que confirma que a deficiência de vitamina D está associada a múltiplos fatores de risco metabólicos do distúrbio. Muitos estudos demonstraram associação entre os níveis de vitamina D e sintomas de SOP, incluindo resistência à insulina, infertilidade e hirsutismo (THOMSON; SPEDDING; BUCKLEY, 2012). Sugerindo assim, que a vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese da SOP (FANG et al., 2016).

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Este trabalho de revisão da literatura tem como objetivo considerar o papel da vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos.

Objetivos específicos

Descrever as características gerais da SOP;

Confirmar a relação da deficiência dos níveis de vitamina D com os sintomas demonstrados em mulheres com a SOP;

Verificar a eficácia terapêutica da suplementação da Vitamina D na SOP.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O método empregado para o desenvolvimento do presente trabalho foi uma revisão bibliográfica da literatura indexada em bases de dados reconhecidos pela comunidade científica, tais como Scielo e PubMed. Foram pesquisados artigos e trabalhos científicos datados do período de 2000 a 2019, recuperados com o uso das seguintes palavras-chave em combinação: síndrome do ovário policístico, resistência insulínica, obesidade, dislipidemia, deficiência e suplementação de vitamina D e seus equivalentes em inglês.

4 SOP E EPIDEMIOLOGIA

A síndrome do ovário policístico (SOP) é um conjunto de sinais e sintomas que formam um espectro de uma síndrome branda em alguns sintomas, mas com grave distúrbio dos sistemas endócrino e reprodutivo e das funções metabólicas (GARGARI et al., 2015). Considerada a endocrinopatia mais comum em mulheres na idade reprodutiva, com prevalência de 6 a 10%, essa desordem ovariana tem como principais marcadores a anovulação e o hiperandrogenismo (FERNANDES et al., 2009). A SOP pode se manifestar por: hirsutismo, acne, seborréia, alopecia, irregularidade menstrual, obesidade e cistos ovarianos (MOURA et al., 2011).

Evidências sugerem que a SOP tenha origem na vida intrauterina, com manifestações clínicas e metabólicas ao longo da infância e puberdade, embora seu diagnóstico possa ser realizado apenas na adolescência (PEDROSO et al., 2012). Variantes de genes relacionados com biossíntese, regulação e ação de androgênios, ação e secreção de insulina e de gonadotrofinas podem estar envolvidos na predisposição genética à síndrome, interagindo entre si e com o meio ambiente, o que favorece a existência de múltiplos mecanismos fisiopatológicos para a desordem (LEÃO et al., 2019).

Neste sentido, a SOP é considerada como uma doença sistêmica crônica e está freqüentemente associada à resistência à insulina (RI), hiperandrogenemia, inflamação crônica e estress oxidativo, embora o mecanismo da patogênese não esteja bem definido (ZUO; ZHU; XU, 2015). As alterações hormonais contribuem para que um percentual significativo das portadoras possa desenvolver por exemplo complicações como diabetes melitus tipo 2, dislipidemias, aumento do peso e da pressão arterial, problemas cardiovasculares e também, quando não tratada corretamente, está associada com o surgimento de câncer de útero e endométrio (COSTA; VIANA; OLIVEIRA, 2006).

A primeira opção para o tratamento das mulheres com SOP é a mudança do estilo de vida, com modificações alimentares e prática de exercícios físicos. As opções medicamentosas incluem anticoncepcionais orais (ACOs), progestágenos, antiandrogênicos, inibidores estrogênicos e agentes sensibilizadores de insulina. Na escolha do tratamento deve-se considerar os quadros clínico e laboratorial, assim como as necessidades da paciente (BOUZAS, 2007). Através deste tratamento pode-se restaurar a funcionalidade do ciclo menstrual e ovulação

espontânea (PONTES; ALMEIDA FILHO, 2016).

É importante ressaltar que a SOP está associada a várias alterações metabólicas e fatores de risco cardiovascular: obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica, doença renal ou vascular e história familiar precoce de doença cardiovascular (PONTES; ALMEIDA FILHO, 2016).

4.1 Obesidade

Aproximadamente 65% das mulheres com SOP têm índice de massa corporal (IMC) acima de 27. A distribuição de gordura é frequentemente abdominal (visceral) e associada a anormalidades metabólicas como hipertensão, dislipidemia, resistência insulínica e intolerância à glicose (FERREIRA et al., 2008).

A obesidade na SOP é caracterizada predominantemente por um aumento no tamanho da célula gordurosa (obesidade hipertrófica) mais do que o aumento no número de adipócitos (obesidade hiperplásica). Essa hipertrofia resulta em alterações tanto no depósito como na capacidade lipolítica dos adipócitos. É possível que o prejuízo para a função lipolítica do tecido adiposo seja secundário ao hiperandrogenismo nas mulheres com SOP, o que levaria a maior RI. O hiperandrogenismo tem sido apontado como mediador adicional no desenvolvimento da SM nas pacientes com SOP, agravando a adiposidade central e, conseqüentemente, perpetuando a RI (REHME et al., 2013).

O excesso de peso agrava as manifestações metabólicas da SOP, acentuando o risco de diabetes mellitus e doença cardiovascular nestas pacientes. A obesidade por si só está associada à redução de taxas ovulatórias, aumento do número de abortamentos e complicações tardias da gravidez, podendo, conseqüentemente, agravar o risco de infertilidade inerente à síndrome (LEÃO, 2014).

O manejo da SOP está intimamente relacionado a uma mudança de estilo de vida, com perda ponderal, para melhora de sintomas clínicos da SOP, sendo que uma perda de 5% do peso corporal pode ser capaz de reduzir a resistência insulínica, o hiperandrogenismo, a irregularidade menstrual e a infertilidade (GONÇALVES et al., 2018).

4.2 Resistência insulínica

A resistência à insulina é uma condição na qual, concentrações fisiológicas provocam uma resposta anormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e adiposas. Em consequência da menor captação da glicose, torna-se necessária uma maior produção de insulina pelo pâncreas para manutenção das concentrações glicêmicas normais, aumentando desta forma as concentrações circulantes de insulina. Portanto, a situação de resistência à insulina se acompanha de hiperinsulinemia (HILDEBRANDT et al., 2007).

A relação entre resistência a insulina (RI) e SOP foi inicialmente demonstrada em 1980 e estudos posteriores demonstraram que a RI é uma característica da SOP, com uma prevalência estimada entre 64 e 79%, considerando-se amostras de mulheres com SOP de outros países, e entre 44,8 e 70,5%, considerando-se uma amostra do Brasil (MARTINS et al., 2009).

Na SOP, o fenótipo metabólico inclui hiperinsulinemia com disfunção das células beta-pancreáticas, RI e obesidade. Essas anormalidades metabólicas muitas vezes precedem o Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Assim, existe uma forte associação entre hiperinsulinemia e hiperandrogenemia (KOKOSAR et al., 2016).

Não está claro se a hiperinsulinemia é devido à secreção excessiva de insulina, depuração de insulina, ou ambos. Concentrações de insulina persistentemente elevadas pode resultar em insensibilidade de suas células-alvo ao longo do tempo, o que agrava ainda mais hiperinsulinemia e aumenta o potencial de disfunção das células beta do pâncreas. Pesquisas têm mostrado que os métodos que limitam ou reduzem a hiperinsulinemia periférica em indivíduos com RI têm potencial para tratar ou prevenir a obesidade e outras doenças relacionadas à SOP (PHY et al., 2015).

A relação da hiperinsulinemia com a SOP pode ser explicada pela estimulação da secreção androgênica pelos ovários e adrenais e supressão da produção hepática da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), com aumento dos androgênios livres biologicamente ativos. O excesso local dos androgênios ovarianos devido à hiperinsulinemia causa a atresia prematura dos folículos ovarianos, formando pequenos cistos e anovulação (ARIE et al., 2009).

Drogas sensibilizadoras à insulina têm sido recomendadas como alternativa terapêutica de longo prazo no tratamento da SOP. Dada a importância da hiperinsulinemia no desenvolvimento do hiperandrogenismo e na disrupção da

foliculogênese, parece razoável supor que tais drogas possam ser úteis na restauração dos parâmetros clínicos e endocrinológicos da SOP ao diminuir o excesso de insulina (ARIE et al., 2009).

A metformina pertence à família das biguanidas e sua principal função é atuar sobre a glicose hepática, sem modificar a secreção de insulina ou induzir hipoglicemia. A aplicabilidade terapêutica da metformina tem sido explorada e expandida para atuar sobre tecidos específicos, tais como o ovário, pois existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade anovulatória. Doses de 1,5 g ao dia, por três meses, tendem a melhorar o estímulo ovulatório (LIMA; FERREIRA, 2017).

Estudos comprovam que a metformina tem mostrado resultados satisfatórios para a indução da ovulação, devido a sua ação nos receptores insulínicos diminuindo assim seu nível e por sua vez, diminuindo os níveis de andrógenos circulantes, sendo um fator importante na ovulação (TROVÓ; TIYO, 2014).

4.3 Dislipidemia

As dislipidemias são alterações do metabolismo das lipoproteínas (LP) também freqüentemente associadas à SOP. As LP são macromoléculas compostas por lipídeos e proteínas responsáveis pelo transporte de triglicerídeo, colesterol e outros lipídeos no organismo, tanto os de origem exógena quanto endógena. De forma semelhante ao que ocorre com a hiperinsulinemia, esses distúrbios do metabolismo das LP revelam uma relação isolada com a síndrome, sendo esta relação mais pronunciada quando em presença concomitante de obesidade (PREMOLI et al., 2000).

As dislipidemias são causadas por alterações metabólicas que ocorrem em resposta a distúrbios nas etapas do metabolismo lipídico. Como resultado, o perfil lipídico sérico sofrerá alterações e estas podem incluir aumento do colesterol total (CT), do triglicérides (TG), do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (GONDIM et al., 2017).

Estes distúrbios são decorrentes de anomalias de síntese e/ou degradação de lipoproteínas plasmáticas, podendo ser de origem primária ou secundários a inúmeros outros estados mórbidos. Apresentam-se mais comumente com elevação das concentrações plasmáticas de colesterol e/ou triglicerídeos, possuindo na SOP

características próprias. Nas pacientes portadoras da síndrome, as concentrações de TG estão mais elevadas e as de HDL-colesterol estão mais baixas. Deste modo, a SOP torna-se um dos mais consistentes fatores preditivos de depleção de HDL (total e frações), tornando o estudo clínico da alteração de seu perfil lipídico extremamente válido pela associação com doença coronariana prematura (PREMOLI et al., 2000).

Em relação ao distúrbio metabólico, resistência à insulina e elevação do LDL-colesterol podem estar presentes independentemente do peso, mas as alterações de triglicérides e HDL-colesterol e a própria resistência à insulina são mais acentuadas em mulheres com excesso de peso (HALBE; CUNHA, 2007).

5 VITAMINA D NA SOP

A vitamina D, ou colecalciferol, é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireoides, os rins e os intestinos (MARQUES et al., 2010).

Em condições normais, apenas cerca de 10% da vitamina D necessária são obtidos por ingestão alimentar. Assim, sua principal fonte é representada pela síntese no próprio organismo, que se inicia com a ativação de um precursor cutâneo pela radiação solar ultravioleta e envolve sucessivos processos de hidroxilação, a nível hepático e renal. Embora sua forma ativa seja a 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)₂D], é a forma intermediária inerte 25-hidroxitamina D3 [25(OH) D], mais estável, que tem sido dosada para se avaliar sua reserva orgânica (JÚNIOR, 2014).

A vitamina D pode desempenhar um papel no metabolismo da glicose, aumentar a síntese e liberação de insulina e aumentar a expressão do receptor de insulina ou a supressão de citocinas pró-inflamatórias que possivelmente contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina. Com isso o efeito da vitamina D nas disfunções metabólicas e reprodutivas na SOP pode ser mediado pela resistência a insulina (HE et al., 2015).

A deficiência de vitamina D é comum em mulheres com SOP, com 67-85% das mulheres portadoras da síndrome apresentando concentrações séricas de 25-hidroxi vitamina D (25OHD) <20 ng/ml. A deficiência de vitamina D pode exacerbar sintomas da SOP, com estudos observacionais mostrando que concentrações reduzidas de 25OHD foram associadas com resistência à insulina, irregularidades menstruais e ovulatórias, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidade e fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular (THOMSON; SPEDDING; BUCKLEY, 2012).

Outros estudos vêm demonstrando que a associação entre a concentração de vitamina D e sintomas da SOP pode ser explicada pelo papel da vitamina D na influência da transcrição gênica e a modulação hormonal, o que influencia o metabolismo da insulina e regulação da fertilidade (THOMSON; SPEDDING; BUCKLEY, 2012).

Um estudo feito em 2012, incluiu 60 casos comprovados de SOP diagnosticados com base nos critérios de Rotterdam. A população do estudo foi

dividida em 3 grupos de acordo com o status da vitamina D. A resistência à insulina foi mais severa no subgrupo com deficiência de vitamina D. A análise de regressão múltipla do estudo estabeleceu o papel da vitamina D como melhor preditor de resistência à insulina nas pacientes avaliadas (PATRA et al., 2012).

Foi feito um estudo observacional prospectivo realizado em mulheres com SOP no sul da Índia entre março de 2016 e março de 2017. Um total de 256 mulheres com SOP do sul da Índia foram incluídas no estudo, com idade entre 20 e 40 anos. A prevalência de deficiência de vitamina D foi de 70,3% (180/256) na população estudada de mulheres com SOP. A insuficiência de vitamina D foi prevalente em 20,3% (52/256) e apenas 24/256 (9,4%) das mulheres tinham níveis normais de vitamina D. No geral, a hipovitaminose D foi responsável por 90,6% (232/256) da população do estudo (MOGILIA et al., 2018).

Em outra intervenção feita em 2009 houve a avaliação de 206 mulheres com SOP entre 16 e 41 anos. A hipovitaminose D estava presente em 150 das 206 mulheres com SOP (72,8%); 6 de 206 mulheres com SOP (2,9%) tinham níveis de 25 (OH) D <10 ng/ml; 74 de 206 mulheres com SOP (35,9%) tinham níveis de 25 (OH) D entre 10 e 19,9 ng/ml; 70 mulheres (34,0%) apresentavam níveis de 25 (OH) D entre 20 e 29,9 ng/ml; e 56 mulheres (27,2%) apresentaram níveis suficientes de 25 (OH) D \geq 30 ng/ml (WEHR et al., 2009).

Outro estudo foi realizado em 2016 com 44 mulheres jovens, com idade entre 18 e 35 anos, diagnosticadas com SOP. Foram observados 7 casos (16%) com insuficiência, 28 casos (64%) com deficiência e 9 casos (20%) com deficiência severa de vitamina D (MISHRA; DAS; DAS, 2016).

Na última década, a suplementação de vitamina D tem recebido muito interesse como potencial modulador da resistência à insulina, inflamação e estresse oxidativo em pacientes com doenças metabólicas, especialmente a SOP. Estudos celulares demonstraram que a suplementação de vitamina D diminuiu a produção de citocinas inflamatórias e aumentou as concentrações dos marcadores anti-inflamatórios (AKBARI et al., 2018).

Num estudo randomizado com mulheres entre 18 a 45 anos diagnosticadas com SOP foram elegidas 28 mulheres para a administração de vitamina D ou placebo uma vez por dia durante 12 semanas. Dentro do grupo vitamina D houve uma redução no nível de insulina e glicose em 12 semanas. Não houve alteração nos níveis insulina ou glicose no grupo placebo (RAJA-KHAN et al., 2014).

Em 2018 foi feita uma intervenção com suplementação de vitamina D onde participaram 44 mulheres com SOP com idade entre 20 e 38. Após 8 semanas de intervenção, a suplementação de vitamina D comparada ao grupo placebo diminuiu significativamente a glicemia de jejum e aumentou significativamente a função das células pancreáticas beta e nível sérico de vitamina D nessas pacientes. O que concluiu que a suplementação de vitamina D em mulheres com SOP que apresentam hipovitaminose D melhora os parâmetros avaliados (TRUMMER et al., 2018).

Sessenta e sete pacientes com SOP com deficiência de vitamina D (abaixo de 20 ng/mL) e 54 pacientes com deficiência de vitamina D porém sem SOP num estudo prospectivo em 2017. Todos as participantes receberam 50.000 UI/semana de colecalciferol por via oral durante 8 semanas e posteriormente, 1500 UI/dia durante 4 semanas. Como resultado, o estudo demonstrou que a suplementação de vitamina D aumentou a sensibilidade à insulina e diminuiu os níveis de andrógenos em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP, mas não teve nenhum efeito em mulheres sem SOP deficientes em vitamina D (KARADAG; YOLDEMIR; YAVUZ, 2017).

Foi feito um estudo também que avaliou o efeito da suplementação de vitamina D sobre o perfil clínico, hormonal e metabólico das mulheres com SOP. No estudo (n = 50), foram incluídos pacientes com SOP; 34 pacientes (68%) eram deficientes em vitamina D (≤ 20 ng / ml), dos quais 10 pacientes (29%) eram severamente deficientes (< 10 ng / ml). Doze pacientes (24%) eram insuficientes em vitamina D, apresentando alta prevalência de deficiência de vitamina D nas mulheres com SOP. A diferença na média da glicemia de jejum pré e pós-suplementação de vitamina D no grupo de estudo foi estatisticamente significativa. Houve diferença significativa na resistência à insulina (RI), insulina sérica em jejum e aumento da sensibilidade à insulina após suplementação com vitamina D (GUPTA et al., 2017).

No ano de 2018 foi feito um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido entre 40 mulheres inférteis, com idade entre 18 e 40 anos, diagnosticadas com SOP e candidato à fertilização *in vitro*. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos de intervenção para receber ou 50.000 IU vitamina D ou placebo (n = 20 cada grupo) a cada duas semanas durante 8 semanas. No geral, os resultados deste estudo confirmaram 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 candidatas à fertilização *in vitro* (JAVED et al., 2019).

AUTOR	CASOS	IDADE	VITAMINA D	PLACEBO	ANÁLISES
(RAJA-KHAN et al., 2014).	28	18-45	12.000 UI – 1x/dia – 12 semanas	1x/dia – 12 semanas	Grupo vitamina D: redução no nível de insulina e glicose em 12 semanas. Grupo placebo: não houve alterações nos parâmetros avaliados.
(TRUMMER et al., 2018).	44	28-38	50.000 UI – 1x/semana – 8 semanas	1x/semana – 8 semanas	Grupo vitamina D: diminuiu a glicemia de jejum e aumentou a função das células pancreáticas beta e nível sérico de vitamina D nessas pacientes. Grupo placebo: não houve alterações nos parâmetros avaliados.
(JAVED et al., 2019).	40	18-40	50.000 UI – 1x/15 dias – 8 semanas	1x/15 dias – 8 semanas	Grupo vitamina D: efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico de mulheres inférteis com SOP candidatas à fertilização in vitro. Grupo placebo: não houve alterações nos parâmetros avaliados.
(GUPTA et al., 2017).	50	18-45	60.000 UI – 1x/semana – 12 semanas	1x/semana – 12 semanas	Grupo vitamina D: Houve diferença significativa na resistência à insulina (RI), insulina sérica em jejum, glicemia de jejum e aumento da sensibilidade à insulina Grupo placebo: não houve alterações nos parâmetros avaliados.

Figura 01: Tabela de suplementação de vitamina D X placebo (Fonte: produzida pelo autor).

PACIENTES	IDADE	CASOS	VITAMINA D	ANÁLISES
Com SOP + deficiência de vitamina D	22-47	67	50.000 UI/semana – 8 semanas 1.500 UI/dia – 84semanas	Aumentou a sensibilidade à insulina e diminuiu os níveis de andrógenos
Sem SOP + deficiência de vitamina D	24-51	54	50.000 UI/semana – 8 semanas 1.500 UI/dia – 84semanas	Nenhum efeito em mulheres sem SOP deficientes em vitamina D

Figura 02: Tabela de suplementação de vitamina D em pacientes com SOP e sem SOP (KARADAG; YOLDEMIR; YAVUZ, 2017).

Alguns autores conduziram um estudo para atualizar o ponto de vista sobre o efeito terapêutico de suplementação de vitamina D em parâmetros bioquímicos de pacientes com SOP com base em mais estudos. Um total de 16 artigos foram incluídos para estudar o efeitos da suplementação de vitamina D no metabolismo e índice endócrino de pacientes com SOP (XUE et al., 2017).

Author (year)	Location	Diagnosis	Study design	Object	Vitamin D group			Placebo group number	Detection methods	Variable	Medicine vitamin D
					Age(year)	BMI	Number				
Kotsa (2009)	Greece	ESHRE/ASRM	Single arm	PCOS n = 15	28 ± 1.3	32.55 ± 0.43	n = 15	Not provided	Immunoassay RIA	25-OH-D3, LDL, PTH, Triglyceride	Alfacalcidol: 1 µg/day × 3 months
Asemi (2015)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 104	25.6 ± 4.4	29.3 ± 3.9	n = 26	n = 26	ELISA	25-OH-D3, triglycerides, LDL, QUICKI	Vitamin D: 50,000 IU/wk × 8 weeks.
Ardabili (2012)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 50	26.8 ± 4.7	29.10 ± 4.62	n = 24	n = 26	Immunoassay	25-OH-D3, HOMA-IR	Vitamin D3: 50,000 IU/20 days × 2 months
Rashidi (2009)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 60	24.95 ± 3.56	25.75 ± 3.94	n = 20	Not provided	Not provided	TSH, FSH, LH, menstrual	Vitamin D:400 IU orally × 3 months
Firouzabadi (2012)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 100	27.96 ± 4.07	26.89 ± 2.14	n = 50	n = 50	Not provided	25-OH-D3	Vitamin D3: 10,000 IU/month × 6 months
Selimoglu (2010)	Turkey	ESHRE/ASRM	Single arm	PCOS n = 11	23.6 ± 5.7	33.9 ± 5.1	n = 11	Not provided	RIA, enzyme immunoassay	DHEAS, HOMA-IR25-OH-D3, TT, FT	Vitamin D: 3,300,000 IU/day as a single oral dose × 3 weeks
Asadi (2014)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 110	26.29 ± 3.8	Not provided	n = 55	n = 55	Not provided	follicles, pregnancy, TSH, FSH, LH	Cholecalciferol:300,000 IU,by intraglutal injection
Garg (2015)	India	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 36	22.0 ± 4.61	26.8 ± 4.56	n = 15	n = 17	IDS	HOMA-IR, PTH, LDL, TT, DHEAS, 25-OH-D3, Triglyceride	Vitamin D3: 4000 IU/day × 6 months
Bonakdaran (2012)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 51	24.7 ± 3.3	24.8 ± 5.3	n = 15	n = 16	Immunoassay RIA	HOMA-IR, TT, PTH, 25-OH-D3, DHEAS	Calcitriol: 0.5 µg/day × 3 month
Pal (2012)	USA	ESHRE/ASRM	Single arm	PCOS n = 12	26.4 ± 6.11	39.8 ± 10.86	n = 12	Not provided	RIA	HOMA-IR, QUICKI, 25-OH-D3, TT	Vitamin D3: 2000 IU/day + Vitamin D2 50,000 IU/month
Raja-Khan (2014)	USA	NIH	RCT	PCOS n = 28	28.2 ± 5.2	37.20 ± 4.53	n = 13	n = 15	RIA	QUICKI, HOMA-IR, LDL, FT, TT, 25-OH-D3, PTH, Triglyceride	Vitamin D3: 12000 IU/12 weeks × 12 weeks
Wehr (2011)	Austria	ESHRE/ASRM	Single arm	PCOS n = 57	26 ± 6	25.4 ± 6.6	n = 52	Not provided	RIA, enzyme immunoassay	25-OH-D3, Triglyceride, LDL, HOMA-IR, FT, TT, PTH	Vitamin D3: 20,000 IU/week × 12 weeks
Tehrani (2014)	Iran	NIH	RCT	PCOS n = 80	Not provided	26.31 ± 2.5	n = 20	n = 20	Enzyme immunoassay	25-OH-D3	Vitamin D3: 50,000 IU/2 weeks × 4 months
Thys-Jacobs (1999)	NY	NIH	Single arm	PCOS n = 13	31.1 ± 7.9	Not provided	n = 13	Not provided	Immunoassay	25-OH-D3, FT, TT	Ergocalciferol 50 000 IU weekly or biweekly
Irani (2015)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 68	30.5 ± 1	30 ± 1	n = 35	n = 18	Immunoassay	25-OH-D3,Triglyceride, TT HOMA-IR, LDL, DHEAS, FT	Vitamin D3: 50 000 IU oral × 8 weeks
Razavi (2016)	Iran	ESHRE/ASRM	RCT	PCOS n = 60	Not provided	Not provided	n = 27	n = 27	ELISA	25(OH)D3, DHEAS, FT	Vitamin D: 200 IU × 8 weeks

Figura 03: Tabela das características dos 16 estudos incluídos (XUE et al., 2017).

A meta-análise tinha algumas limitações. Primeiro, a dose e o tempo de suplementação de vitamina D não foram uniformes, o que pôde influenciar no resultado. Segundo, a medição da concentração de vitamina D não foi uniforme, o que pôde impactar os resultados. Entretanto como conclusão, o estudo identificou efeitos curativos de suplementação de vitamina D nos triglicerídeos, PTH e níveis de vitamina D em pacientes com SOP (XUE et al., 2017).

6 PAPEL DO FARMACÊUTICO

Segundo a resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013, "o farmacêutico poderá prescrever medicamentos cuja dispensação exija prescrição médica, desde que condicionado à existência de diagnóstico prévio e apenas quando estiver previsto em programas, protocolos, diretrizes ou normas técnicas, aprovados para uso no âmbito de instituições de saúde ou quando da formalização de acordos de colaboração com outros prescritores ou instituições de saúde" (2019).

O farmacêutico atua na orientação de uso da vitamina D, por se tratar de um MIP. O uso adequado, cercado da orientação farmacêutica, é a utilização responsável

e racional. Conforme a resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, é papel do farmacêutico informar, orientar e educar os pacientes, a família, os cuidadores e a sociedade sobre temas relacionados à saúde, ao uso racional de medicamentos e a outras tecnologias em saúde (2019).

A automedicação e o uso irracional de medicamentos são práticas comuns entre a população brasileira, culminando em problemas secundários ocasionados por essa prática. As classes farmacológicas que estão envolvidas na automedicação são os denominados fármacos de venda livre de prescrição (MIPs), e vários fatores contribuem para a indução da prática de se automedicar, como fatores financeiros, culturais e sociais. Portanto, o profissional farmacêutico assume importante papel como orientador e agente sanitário, contribuindo para o uso racional de medicamentos e amenizando problemas relacionados ao uso inadequado de fármacos, beneficiando toda a população, que, de maneira geral, possui fácil acesso a esses profissionais (FERNANDES; CEMBRANELLI, 2014).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vitamina D em mulheres que possuem a síndrome dos ovários policísticos está atrelada ao desenvolvimento de resistência insulínica, obesidade, dislipidemia e exarcebação dos sintomas da SOP, havendo indicativos benéficos de que a suplementação da vitamina D pode auxiliar no manejo da doença.

O presente estudo conclui que a revisão de literatura identifica a necessidade de mais estudos observacionais e de intervenção em humanos para que haja a confirmação de que níveis adequados vitamina D em mulheres com SOP podem atenuar no tratamento e prevenção da síndrome .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBARI, Maryam 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.** 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475212>>. Acesso em: 09 abr. 2019.

ARIE, Wilson Maça Yuki et al. **Síndrome do ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências.** 2009. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2009/v37n11/a002.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2019.

AZEVEDO, Maria Fátima de et al. **Níveis pressóricos elevados em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: prevalência e fatores de risco associados.** 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n1/a05v33n1.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

BOUZAS, Isabel. **Síndrome dos ovários policísticos na adolescência.** 2007. Disponível em: <http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=112>. Acesso em: 24 mar. 2019.

Conselho Federal de Farmácia (Org.). **RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013.** Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

Conselho Federal de Farmácia (Org.). **RESOLUÇÃO Nº 586 DE 29 DE AGOSTO DE 2013.** Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

COSTA, Laura Olinda Bregieiro Fernandes; VIANA, Aline de Oliveira Ribeiro; OLIVEIRA, Mônica de. **Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos.** 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n1/a03v29n1.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

FANG, Fang et al. **Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28107851>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

FERNANDES, Janaína Boldrini França et al. **Obesidade e alteração da estrutura arterial em mulheres jovens com síndrome dos ovários micropolicísticos.** 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n7/v31n7a04.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

FERNANDES, Wendel Simões; CEMBRANELLI, Julio César. **AUTOMEDICAÇÃO E O USO IRRACIONAL DE MEDICAMENTOS: O PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO COMBATE A ESSAS PRÁTICAS.** 2014. Disponível em: <<https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/265/259>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

FERREIRA, José Arnaldo de Souza et al. **Síndrome dos ovários policísticos: uma visão atual.** 2008. Disponível em: <<http://www.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Morfologia/complementarovogenese-sop.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

GARGARI, Bahram Pourghassem et al. **Relationship between Serum Leptin, Ghrelin and Dietary Macronutrients in Women with Polycystic Ovary Syndrome.** 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671384/>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

GÖBL, Christian S. et al. **To Assess the Association between Glucose Metabolism and Ectopic Lipid Content in Different Clinical Classifications of PCOS.** 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4978496/pdf/pone.0160571.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

GONÇALVES, Milena Martello et al. **Interferência dos hábitos nutricionais no perfil metabólico de mulheres com síndrome dos ovários policísticos.** 2018. Disponível em: <<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/57/43>>. Acesso em: 25 mar. 2019.

GONDIM, Taiane de Macêdo et al. **Aspectos fisiopatológicos da dislipidemia aterogênica e impactos na homeostasia.** 2017. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-462-finalizado.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

GUPTA, Taru et al. **Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women.** 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561752/pdf/13224_2017_Article_1008.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2019

HALBE, Hans Wolfgang; CUNHA, Donaldo Cerci da. **Síndrome dos ovários policísticos, seus fenótipos e influência do estilo de vida.** 2007. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2007/v12n4/a0005.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

HE, Chunla et al. **Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis.** 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488802/pdf/nutrients-0704555.pdf>>. Acesso em: 29 mar. 2019.

HILDEBRANDT, Adriana et al. **Influência da obesidade na síndrome do ovário policístico.** 2007. Disponível em: <<http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/download/43/41>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

JAVED, Zeeshan et al. **A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome.** 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356309/>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

KARADAG, Cihan; YOLDEMIR, Tefvik; YAVUZ, Dilek Gogas. **Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients.** 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29094433>>. Acesso em: 03 abr. 2019.

KOKOSAR, Milana et al. **Epigenetic and Transcriptional Alterations in Human Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome.** 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791632/pdf/srep22883.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2019.

LEÃO, Lenora M. Camarate S. M. et al. **Polycystic ovary syndrome diagnosis: a permanent controversy.** Disponível em: <2009>. Acesso em: 05 mar. 2019.

LEÃO, Lenora Maria C. S. M.. **Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes.** 2014. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9796/8766>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

LIMA, Luciene Gonçalves; FERREIRA, Lilian Abreu. **A METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.** 2017. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/52262/32989>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. **A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes.** 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a07.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

MARTINS, Wellington de Paula et al. **Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular.** 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n3/a02v31n3>>. Acesso em: 25 mar. 2019.

MISHRA, Sanjukta; DAS, Ashok Kumar; DAS, Swarnalata. **Hypovitaminosis D and Associated Cardiometabolic Risk in Women with PCOS.** 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948378/pdf/jcdr-10-BC01.pdf>>. Acesso em: 02 abr. 2019.

MOGILIA, Krishna Deepti et al. **Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic syndrome - A prospective observational study.** 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211518303609?via%3Dihub>>. Acesso em: 02 abr. 2019.

MONTEIRO JÚNIOR, Francisco C.. **Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular?** 2014. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/nn/revista/pdf/revista_v5n2/03-revisao-vitaminad.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2019.

MOURA, Heloisa Helena Gonçalves de et al. **Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica.** 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a15.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

PATRA, Surajeet K. et al. **Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome.** 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158978>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

PEDROSO, Daiana Cristina Chielli et al. **Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos.** 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n8/03.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

PHY, Jennifer L. et al. **Low Starch/Low Dairy Diet Results in Successful Treatment of Obesity and Co-Morbidities Linked to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).** 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516387/pdf/nihms694325.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

PONTES, Anaglória; ALMEIDA FILHO, Benedito de Sousa. **Síndrome dos ovários policísticos: diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida.** 2016. Disponível em: <<http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2015/09/Ebook-SOP.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

PREMOLI, Ana Cristina Gomes et al. **Perfil Lipídico em Pacientes Portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos.** 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v22n2/12147.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

RAJA-KHAN, Nazia et al. **High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial.** 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537163/>>. Acesso em: 03 abr. 2019.

REHME, Marta Francis Benevides et al. **Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos.** 2013. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/109845/S010072032013001200006.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 28 mar. 2019.

SANTANA, Laura Ferreira et al. **Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.** 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n4/08.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

THOMSON, Rebecca L.; SPEDDING, Simon; BUCKLEY, Jonathan 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: 29 mar. 2019.

TROVÓ, Kamila Torquata; TIYO, Rogério. **USO DE METFORMINA NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE EM MULHERES QUE APRESENTAM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**. 2014. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1586/1196>>. Acesso em: 10 jun. 2019.

TRUMMER, Christian et al. **Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial**. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29271278>>. Acesso em: 03 abr. 2019.

WEHR, e et al. **Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome**. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628650>>. Acesso em: 03 abr. 2019.

XUE, Yunping et al. **Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis**. 2017. Disponível em: <<https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00404-016-4247-y.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2019.

YARAK, Samira et al. **Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina**. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v80n4/v80n4a11.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

ZUO, Tao; ZHU, Minghui; XU, Wenming. **Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers** Tao. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684888/pdf/OMCL2016-8589318.pdf>>. Acesso em: 13 mar. 2019.



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ANEXO 7



DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE DE CONTEÚDO

Declaro ter atualizado do conteúdo do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado e que cumprimos as determinações da banca examinadora na versão final entregue do Trabalho de Conclusão de Curso. Esta cópia preenchida e assinada deverá ser entregue no prazo determinado pelo professor da disciplina de TCC anexada à cópia digitalizada da versão final do trabalho, no Moodle da disciplina.

Nome do Orientador: Eder de Carvalho Pimacinto DRT: 1134997

Assinatura: Eder de C Pimacinto Data: 10 / 06 / 2019

Nome do Aluno: Carolina Jomara Matrícula: 31371752

Assinatura: Carolina Jomara Data: 10 / 06 / 2019

Título final do trabalho Vitaminas D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP):
Revisão de literatura.