



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências (CB)  
Bacharelado em Biomedicina

CAMILA MARIA SAMPAIO FERREIRA AVELINO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO  
TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS  
POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES  
DE ESTRESSE OXIDATIVO**

Recife  
2022

CAMILA MARIA SAMPAIO FERREIRA AVELINO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO  
TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS  
POLICÍSTICOS E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES  
DE ESTRESSE OXIDATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**Orientadora:** Rosângela Ferreira Frade de Araújo (DBioq/UFPE).

Recife  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Avelino, Camila Maria Sampaio Ferreira.

Efeitos da suplementação de vitamina D no tratamento da Síndrome dos  
Ovários Policísticos e sua correlação com marcadores de estresse oxidativo /  
Camila Maria Sampaio Ferreira Avelino. - Recife, 2022.

64 : il., tab.

Orientador(a): Rosângela Ferreira Frade de Araújo  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. SOP. 2. Estado redox. 3. Espécies reativas de oxigênio. 4. Terapia  
antioxidante. 5. Colecalciferol. I. Araújo, Rosângela Ferreira Frade de.  
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

CAMILA MARIA SAMPAIO FERREIRA AVELINO

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO  
TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E  
SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES DE ESTRESSE  
OXIDATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção  
do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 04/07/2022

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 ROSANGELA FERREIRA FRADE DE ARAUJO  
Data: 26/07/2022 09:55:39-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Orientadora: Prof. Dr<sup>a</sup>. Rosângela Ferreira Frade de Araújo  
UFPE/ Departamento de Bioquímica (DBioq)

Documento assinado digitalmente  
 ELBA VERONICA MATOSO MACIEL DE CARVALHO  
Data: 21/07/2022 15:28:44-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho  
UFPE/ Departamento de Bioquímica (DBioq)

---

  
Prof. Dr<sup>a</sup>. Danyelly Bruñeska Gondim Martins  
UFPE/ Departamento de Bioquímica (DBioq)

À todas as mulheres da minha vida,  
especialmente Elisandre Sampaio.

E àquelas que, assim como eu, convivem  
com as dores e desafios de ser portadora da  
SOP.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus e a Virgem Maria, formadores e idealizadores deste sonho, por me sustentarem até aqui, me dando forças para prosseguir quando jurei não ter mais e me ensinando sobre fé, resiliência e amor.

Aos meus pais, Elisandre Sampaio e Luciano Avelino, que sempre depositaram em mim a confiança de que posso ir além e que são fundamentais para que eu seja quem sou. Obrigada por tanto amor e zelo, pela dedicação e empenho para que eu tivesse a oportunidade de chegar até aqui e por segurarem a minha mão em todos os momentos.

Agradeço, em especial, à minha orientadora Rosângela Ferreira, a qual tenho imensa admiração, respeito e gratidão; pelas orientações valiosas, disponibilidade e paciência, e por ter acreditado no meu potencial desde o início.

Ao meu melhor amigo de quatro patas, Lion, pela companhia fiel em todas as horas (principalmente durante as madrugadas em claro estudando), por me arrancar sorrisos em momentos difíceis e por me fazer entender que nunca estarei só.

Aos amigos, de perto e de longe, por compartilharem sentimentos de carinho, cuidado e atenção; em especial, Ana Leticia e Lara Ferreira, por fazerem parte da minha história e serem exemplos de mulheres incríveis. E aos meus futuros amigos e colegas de profissão, que ingressaram comigo nessa jornada e foram responsáveis por torná-la mais leve e memorável.

Ao meu namorado e futuro companheiro de profissão, João Marcos, por compartilhar projetos, sonhos e momentos importantes durante parte da nossa formação acadêmica, por compreender as ausências destinadas aos estudos e por tanto carinho e cuidado proporcionados, mesmo nas horas mais difíceis.

Gostaria de agradecer também aos professores, mestrandos, doutorandos e monitores pela divisão constante do saber; e aos preceptores e colegas de estágio do Hospital das Clínicas (HC-UFPE) por estarem presentes durante o período final (e para mim, um dos mais importantes) da minha formação.

À todos aqueles que fizeram parte da minha vida durante esse período e colaboraram, direta ou indiretamente, para que esse trabalho se concretizasse com sucesso, o meu mais sincero agradecimento.

*“Na vida, não existe nada a se temer, apenas a ser compreendido.”*

*Marie Curie*

AVELINO, Camila. **Efeitos da suplementação de Vitamina D no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos e sua correlação com marcadores de estresse oxidativo.** 2022. 63 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

## RESUMO

O estresse oxidativo (EO) parece estar relacionado à patogênese da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), referida como uma das causas mais comuns de infertilidade em mulheres em idade reprodutiva (entre 18 e 40 anos), que está associada a um risco aumentado de alterações metabólicas e endócrinas significativas. O diagnóstico é baseado na ocorrência de três sintomas relacionados: oligoovulação ou anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e presença de ovários policísticos na ultrassonografia, que requerem uma abordagem terapêutica adequada. Baseadas na anormalidade de marcadores oxidantes em pacientes com SOP, estratégias terapêuticas antioxidantes têm se tornado alvo de pesquisas, notadamente, o uso da vitamina D com foco no restabelecimento da foliculogênese normal e manutenção da homeostase redox, uma vez que baixos níveis de vitamina D estão associados à um desequilíbrio oxidativo e consequente prognóstico desfavorável para as pacientes. Uma revisão sistemática foi realizada via PubMed e LILACS para identificar publicações relevantes em inglês, entre 2017 e 2022, incluindo os seguintes descritores: “Polycystic ovary syndrome”, “oxidative stress”, “reactive oxygen species”, “free radicals”, “antioxidant”, e “vitamin D”. Foram selecionados estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D (isolada ou co-suplementada), com foco nos marcadores de EO, em pacientes com SOP, com objetivo de identificar o impacto do EO no bem estar e evolução clínica das pacientes, realizar projeção dos benefícios da terapia antioxidante a partir da suplementação com a Vitamina D e fornecer subsídios para uma nova perspectiva de tratamento na SOP. Foram excluídos os estudos não relevantes para a proposta da revisão e que não apresentaram dados disponíveis para análise e critérios diagnósticos adequados sobre a SOP. Sete estudos preencheram os critérios de inclusão. Destes, seis relataram uma diminuição significativa dos níveis de MDA e aumento dos níveis séricos de TAC e GSH após o tratamento com vitamina D em mulheres com SOP, demonstrando efeito protetor contra o EO. Apenas um estudo relatou que os níveis de biomarcadores oxidantes não se alteraram após terapia combinada de vitamina D e vitamina E, em pacientes com SOP submetidas a fertilização *in vitro*, processo que naturalmente induz perturbação no equilíbrio redox. Assim, evidências sugerem que a aplicação precoce da terapia com vitamina D pode influenciar, além dos marcadores oxidativos MDA, TAC e GSH, os níveis séricos de insulina, testosterona total, FAI, HOMA-IR e hirsutismo, demonstrando a correlação da vitamina D com diminuição do EO, influenciando nas consequências metabólicas e endócrinas geradas pela síndrome. No entanto, investigações prospectivas maiores e mais detalhadas são necessárias para melhor entendimento dos efeitos da vitamina D no resgate dos danos causados pelo EO em mulheres com SOP.

**Palavras-chave:** SOP. Estado redox. Espécies reativas de oxigênio. Terapia antioxidante. Colecalciferol.

AVELINO, Camila. **Effects of Vitamin D supplementation in the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome and its correlation with markers of oxidative stress.** 2022. 63 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

## ABSTRACT

Oxidative stress (OS) appears to be related to the pathogenesis of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), referred to as one of the most common causes of infertility in women of reproductive age (between 18 and 40 years), which is associated with an increased risk of significant metabolic and endocrine changes. The diagnosis is based on the occurrence of three related symptoms: chronic oligoovulation or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and the presence of polycystic ovaries on ultrasound, which require an appropriate therapeutic approach. Based on the abnormality of oxidant markers in patients with PCOS, antioxidant therapeutic strategies have become the target of research, notably, the use of vitamin D with a focus on restoring normal folliculogenesis and maintaining redox homeostasis, since low vitamin D levels are associated with an oxidative imbalance and consequent unfavorable prognosis for patients. A systematic review was conducted via PubMed and LILACS to identify relevant publications in English between 2017 and 2022, including the following descriptors: "Polycystic ovary syndrome", "oxidative stress", "reactive oxygen species", "free radicals", "antioxidant", and "vitamin D". Studies that evaluated the effect of vitamin D supplementation (alone or co-supplemented), with a focus on EO markers, in patients with PCOS were selected, aiming to identify the impact of EO on patients' well-being and clinical evolution, to project the benefits of antioxidant therapy from vitamin D supplementation, and to provide subsidies for a new perspective of treatment in PCOS. Studies not relevant to the review proposal and that did not present data available for analysis and adequate diagnostic criteria on PCOS were excluded. Seven studies met the inclusion criteria. Of these, six reported a significant decrease in MDA levels and increase in serum TAC and GSH levels after vitamin D treatment in women with PCOS, demonstrating a protective effect against OS. Only one study reported that oxidative biomarker levels did not change after combined vitamin D and vitamin E therapy in patients with PCOS undergoing in vitro fertilization, a process that naturally induces disturbance in redox balance. Thus, evidence suggests that early application of vitamin D therapy may influence, in addition to oxidative markers MDA, TAC and GSH, serum levels of insulin, total testosterone, FAI, HOMA-IR and hirsutism, demonstrating the correlation of vitamin D with decreased OS, influencing the metabolic and endocrine consequences generated by the syndrome. However, larger and more detailed prospective investigations are needed for better understanding of the effects of vitamin D in rescuing the damage caused by OS in women with PCOS.

**Key words:** PCOS. Redox state. Oxygen-reactive species. Antioxidant therapy. Cholecalciferol.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Prevalência de características clínicas em pacientes com SOP	16
<b>Figura 2</b> – Classificação dos diferentes fenótipos de SOP	19
<b>Figura 3</b> – Características fisiopatológicas da SOP	20
<b>Figura 4</b> – Vias paralelas do desenvolvimento folicular em ovários normais versus policísticos	22
<b>Figura 5</b> – Mecanismos e vias que contribuem para o estresse oxidativo na SOP	28
<b>Figura 6</b> – Visão geral do metabolismo da vitamina D e ações reprodutivas e não reprodutivas importantes	33
<b>Figura 7</b> – Fluxograma da estratégia de busca sistemática da literatura e seleção dos estudos	39
<b>Figura 8</b> – Resumo do risco de viés	43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características básicas de pacientes e controles com SOP (n = 505)	40
<b>Tabela 2</b> – Resumo dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25 dihidroxivitamina D
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
7-DHC	7-dehidrocolesterol
AA	Ácido ascórbico
AES	<i>Androgen Excess Society</i>
AMH	Hormônio anti-mulleriano
AOPPs	Produtos protéicos de oxidação avançada
ASMR	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CAT	Catalase
CRH	Corticotrofina
CTE	Cadeia transportadora de elétrons
DBP	Proteína ligadora da vitamina D
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DVD	Deficiência de vitamina D
EO	Estresse oxidativo
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
ESHRE	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FAI	Índice de androgênio livre
FF	Fluido folicular
FSH	Hormônio folículo estimulante
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa total
GSR	Glutationa S-redutase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HNF-4 $\alpha$	Fator nuclear de hepatócito-4 $\alpha$
HOCl	Ácido Hipocloroso
HOMA-B	Modelo de homeostase da função de células B estimada por avaliação
HOMA-IR	Modelo de homeostase da RI estimada por avaliação
ICDH	Isocitrato desidrogenase

IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio Luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDA	Malondialdeído
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
Nrf2	Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Ânion superóxido
OH	Radical hidroxila
ONOO <sup>-</sup>	Peroxinitrito
PCR	Proteína C reativa
PON-1	Paraoxonase-1
PON-2	Paraoxonase-2
PON-3	Paraoxonase-3
PRISMA	Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análise
RI	Resistência à Insulina
RO	Radical alcóxil
ROO	Radical peróxil
ROOH	Hidroperóxido orgânico
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
SM	Síndrome metabólica
SNPs	Polimorfismos de um único nucleotídeo
SOD	Superóxido dismutase
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TAC	Capacidade antioxidante total
TAOS	Status antioxidante total
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
UI	Unidades Internacionais
UV	Raios ultravioleta
VDR	Receptor nuclear de vitamina D

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>15</b>
2.1	DEFINIÇÃO E BREVE HISTÓRICO DA SOP	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO	16
2.3	DIAGNÓSTICO E GESTÃO DA SOP	17
2.4	ETIOLOGIA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	20
2.5	VISÃO GERAL DO ESTRESSE OXIDATIVO	24
2.6	MECANISMOS DE ESTRESSE OXIDATIVO NA SOP	27
2.7	ABORDAGEM DA TERAPIA ANTIOXIDANTE	30
2.8	VITAMINA D E INTERVENÇÃO NA SOP	32
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>36</b>
3.1	OBJETIVO GERAL	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>37</b>
4.1	ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DE ESTUDOS	37
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	37
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	38
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>39</b>
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	39
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PESQUISA	39
5.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA D E MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO	43
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A SOP é um distúrbio endócrino comum, que acomete mulheres em idade reprodutiva, frequentemente associado a complicações metabólicas, reprodutivas e psicológicas importantes. Caracteriza-se por anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e ovários policísticos, além de apresentar risco aumentado de hiperinsulinemia, resistência à insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica (SM) e eventos cardiovasculares (SHAH, 2019; ZHANG *et al.*, 2019).

Embora dados clínicos extensos sejam publicados (combinando as palavras-chave “ovary polycystic syndrome” e “pathogenesis” no Medline tem-se, até 19 de junho de 2022, 10.507 resultados, sendo 5.060 publicados nos últimos dez anos), muitos aspectos permanecem obscuros. Os papéis da obesidade, RI e hiperandrogenismo se sobrepõem com círculos viciosos progressivos que dificultam o desenho de uma sequência etiopatogênica convincente. Diversas hipóteses sustentam a fisiopatologia da SOP, dentre elas, perturbações que envolvem o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e ação das gonadotrofinas, susceptibilidade genética à exposição ambiental e aumento do estado inflamatório (ANDRADE *et al.*, 2016; MANCINI *et al.*, 2021).

Para além dos fatores causais descritos, há evidências na literatura da atuação do EO no início ou desenvolvimento de processos patológicos reprodutivos, como a SOP. Revelado quando os níveis de oxidantes superam significativamente as defesas antioxidantes, o EO tem sido associado ao hiperandrogenismo, RI e disfunções metabólicas em pacientes com SOP, cujos marcadores circulantes oxidativos apresentam anormalidades significativas. Logo, compreender os mecanismos que envolvem o status oxidativo na evolução da SOP é de grande importância clínica para tratar e prevenir um prognóstico desfavorável nas pacientes com SOP (LU *et al.*, 2018; MOHAMMADI, 2019; DING *et al.*, 2021).

Além das alternativas terapêuticas conhecidas, incluindo citrato de clomifeno, gonadotrofinas e sensibilizadores de insulina, o papel do tratamento antioxidante em pacientes com SOP, em especial, da suplementação de vitamina D têm sido amplamente investigado. Segundo as publicações de LAGOWSKA *et al.* (2018) e MIAO *et al.* (2020), a terapia com vitamina D na SOP demonstrou eficácia na evolução de quadros clínicos secundários, incluindo RI, hiperandrogenismo e metabolismo lipídico e glicolítico. Os efeitos benéficos da vitamina D também foram postos na saúde reprodutiva, dado que o seu receptor é expresso no ovário, endométrio e miométrio e sua ativação é capaz de regular a expressão de

inúmeros genes. Ademais, dados de pesquisas recentes sugerem que a deficiência de vitamina D é comum em pacientes com SOP e pode estar associada aos distúrbios metabólicos e endócrinos, sendo uma abordagem terapêutica benéfica, barata e promissora para a síndrome (PAFFONI *et al.*, 2019; AMREIN *et al.*, 2020).

No entanto, a literatura sobre a possível associação entre baixos níveis de vitamina D, desequilíbrio redox e características clínicas da SOP é escassa e conflitante. Assim, desejamos responder à seguinte questão: a suplementação oral de vitamina D, isoladamente ou como co-suplemento, pode ser benéfica para os parâmetros oxidativos e metabólicos em mulheres com SOP? O objetivo desta revisão é descrever uma atualização sobre o papel da vitamina D na patogênese da SOP, com foco nos biomarcadores de EO, a fim de demonstrar evidências renovadoras que fomentem a realização de novos estudos de intervenção.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DEFINIÇÃO E BREVE HISTÓRICO DA SOP

A SOP é a endocrinopatia mais comum em mulheres em idade reprodutiva com estimativas de prevalência que variam entre 6-12%, conforme a população estudada e os critérios diagnósticos aplicados. Descrita pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal, caracteriza-se frequentemente pela combinação de anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e aparência morfológica dos ovários policísticos, variavelmente acompanhada por manifestações clínicas significativas como distúrbios do ciclo menstrual, hirsutismo, acne e infertilidade (STEIN; LEVENTHAL, 1935; AZZIZ; ADASHI, 2016; ROSENFELD; EHRMANN, 2016; LIN *et al.*, 2021).

A observação de anormalidades ovarianas e excesso de andrógenos em mulheres foi previamente descrita no século XVII, através de casos clínicos importantes apresentados por Henry Sampson e Antonio Vallisneri. Posteriormente, pesquisas médicas elucidaram essas anormalidades, agora nomeadas de ovários policísticos, microcísticos ou esclerocísticos, por Chereau e Rokitansky (CHEREAU, 1844; ROKITANSKY *et al.*, 1855; SAMPSON, 1697).

Contudo, a presença de pequenos cistos na superfície dos ovários foi somente reconhecida como uma variante secundária a mecanismos endócrinos, assintomática ou associada à dor, 91 anos após, com a publicação dos estudos de Irving Stein e Michael Leventhal. Através dos 7 relatos de casos apresentados, foi possível associar a tríade clínica de ovários policísticos, oligo/amenorréia e hiperandrogenismo, na maioria deles. Dessa forma, o relatório de 1935 foi fundamental para a constituição das principais definições diagnósticas conhecidas e aceitas pelo *National Institutes of Health* (NIH) e pela *European Society for Human Reproduction and Embryology* (STEIN; LEVENTHAL, 1935; AZZIZ; ADASHI, 2016).

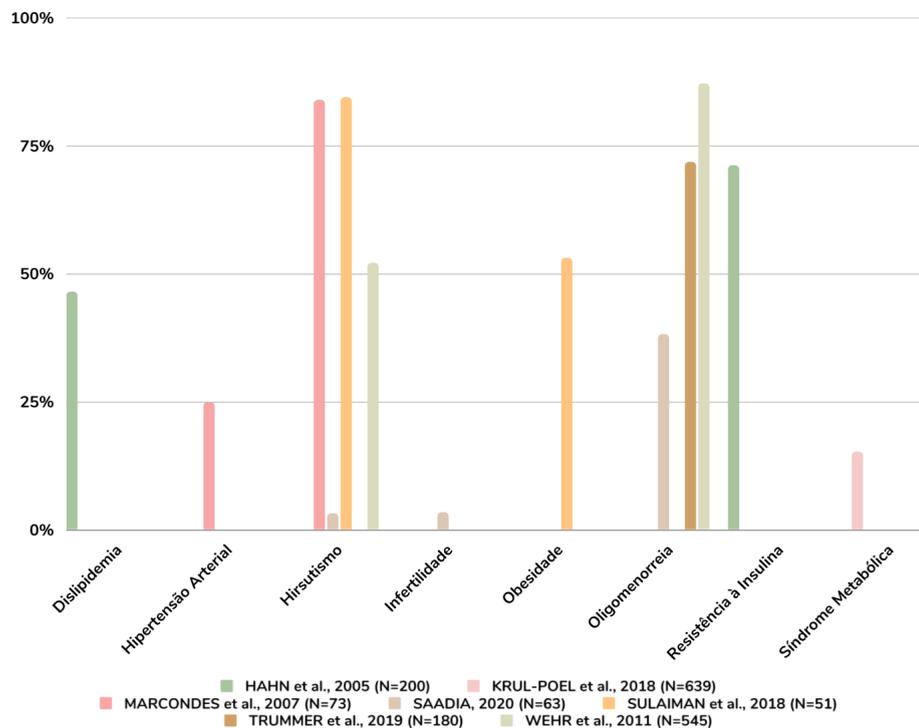
Os primeiros sintomas da SOP geralmente se apresentam durante a adolescência, entretanto, a síndrome pode cursar assintomática ou ser subdiagnosticada, o que implica em um prognóstico desfavorável a longo prazo, uma vez que, além das manifestações clínicas já citadas, as mulheres com SOP apresentam uma maior predisposição à consequências metabólicas, hormonais e psicológicas importantes, como obesidade, DM2, dislipidemia, RI, hiperinsulinemia compensatória, inflamação de baixo grau, sintomas

depressivos e ansiosos, carcinoma endometrial e eventos cardiovasculares (TEEDE *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Reconhecida como um distúrbio endócrino-metabólico complexo, a SOP é uma síndrome com prevalência relatada de 6 a 12% na população geral. Tal predomínio pode variar de acordo com as definições utilizadas, uma vez que maiores estimativas de prevalência com os critérios de Rotterdam 2003 e *Androgen Excess Society* (AES) 2006 são atribuídas às suas definições mais amplas e à inclusão de fenótipos adicionais, em comparação com os critérios estabelecidos em 1990. Diversas são as alterações sistêmicas que interagem na SOP, dentre elas, as relacionadas ao metabolismo lipídico e funções endócrina e reprodutiva merecem considerações de destaque (figura 1) (MIAO *et al.*, 2020; DING *et al.*, 2021; MANCINI *et al.*, 2021).

Figura 1 - Prevalência de características clínicas em pacientes com SOP



Considerada uma das características principais da SOP, a disfunção menstrual é clinicamente evidente em, aproximadamente, 75% dos casos diagnosticados. Dados importantes também sugerem a presença de história clínica de eumenorria aparente

em cerca de 20% das mulheres com SOP, um quadro de normalidade do ciclo menstrual que configura a oligoanovulação subclínica. Nos casos de pacientes hiperandrogênicas e eumenorréicas, a presença de anovulação pode ser determinada através da medição do nível sérico de progesterona entre o 20º e 24º dia do ciclo menstrual (HAHN *et al.*, 2005; AZZIZ *et al.*, 2006; TRUMMER *et al.*, 2019; SAADIA, 2020)

O hiperandrogenismo também reflete alguns aspectos clínicos frequentemente observados na SOP, incluindo hirsutismo, acne e alopecia androgênica. Entre as mulheres com SOP investigadas por Marcondes *et al.* (2007) e Sulaiman *et al.* (2018), aproximadamente 80% são hirsutas, apresentando um grau aumentado de crescimento de pelos terminais faciais e corporais, comumente medido pelo escore de Ferriman-Gallwey modificado (AZZIZ *et al.*, 2006).

A obesidade é um estado nutricional mórbido quantificado através do índice de massa corporal (IMC), que tem um impacto negativo na fertilidade feminina e está associada a anovulação, aborto espontâneo e complicações na gravidez, pois o acúmulo de lipídios e ácidos graxos nos ovários, oócitos e células do cumulus perturba a foliculogênese e danifica a qualidade oocitária. Em pacientes obesas com SOP, aproximadamente 50%, as disfunções tornam-se ainda mais evidentes, incluindo associações à RI hiperinsulinêmica, inflamação crônica e hiperandrogenismo (DUMESIC *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2019).

Sob condições de obesidade, anormalidades metabólicas e redução do fluxo menstrual, as pacientes com SOP apresentam um risco aumentado para câncer de endométrio, SM e eventos cardiovasculares significativos. Para além disso, a prevalência de distúrbios psicológicos é maior em mulheres com SOP do que na população geral. Os achados sugerem um risco mundial aumentado de depressão e ansiedade, relacionado à redução da qualidade de vida, prevista pela autoestima prejudicada, baixa função sexual e preocupação com problemas menstruais e prognóstico de fertilidade (HAHN *et al.*, 2005; DUMESIC *et al.*, 2015; MOHAMMADI, 2019; SHAH, 2019; LIN *et al.*, 2021).

### 2.3 DIAGNÓSTICO E GESTÃO DA SOP

Em 2006, acreditava-se que a capacidade de diagnosticar a SOP estava assegurada, através da aplicação dos critérios diagnósticos, contudo, mesmo após anos extensos dedicados à essa investigação, ainda ocorre a adoção generalizada destes critérios e consequente rotulação precoce de pacientes como portadoras de SOP, regredindo o avanço obtido na literatura científica da síndrome até este momento. Apesar disso, é de comum

acordo que a SOP deva ser considerada uma síndrome, ou seja, um complexo de sinais e sintomas clínicos, de etiologia desconhecida, que caracterizam determinada condição, excluindo a possibilidade de um diagnóstico baseado em testes isolados e não criteriosos (AZZIZ *et al.*, 2006).

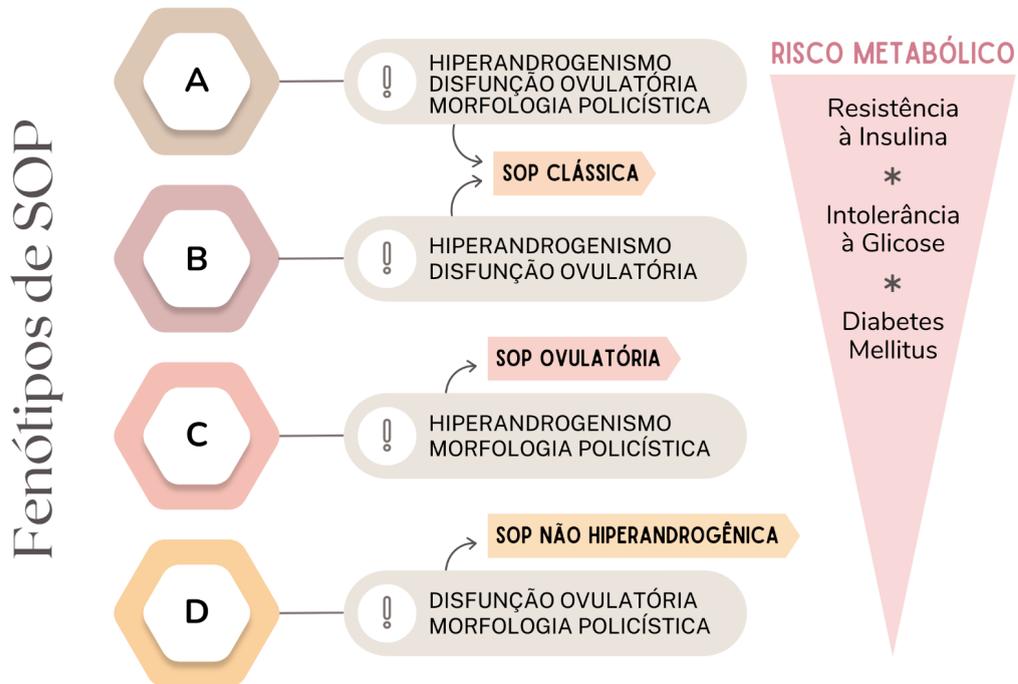
Na primeira tentativa de padronizar o diagnóstico, um grupo de pesquisadores que participou de uma conferência patrocinada pelo NIH, em 1990, definiu a síndrome como hiperandrogenemia com oligo/anovulação e exclusão de endocrinopatias que mimetizam a SOP, como hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal não clássica, síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênio. Em 2003, no entanto, a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) e a *European Society for Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) realizaram uma conferência responsável por expandir os critérios diagnósticos para incluir pelo menos duas das seguintes características: oligo/anovulação, hiperandrogenismo clínico (níveis elevados de testosterona livre ou total) e/ou bioquímico (acne, hirsutismo ou alopecia androgênica) e ovários policísticos, excluindo as mesmas endocrinopatias (DUMESIC *et al.*, 2015; SHAH, 2019).

Apesar da aparente evolução nos conhecimentos sobre a SOP, uma problemática foi originada quando os procedimentos da conferência de Rotterdam reconheceram que os critérios estabelecidos possivelmente não seriam adequados para ensaios clínicos em pacientes com SOP, mesmo possuindo a ciência de que eles seriam utilizados para tal. Além disso, as lacunas vigentes na definição diagnóstica indicavam a necessidade de novas investigações sobre os fenótipos de SOP e morbidades associadas, assim, diretrizes de consenso estabeleceram critérios mais contemporâneos e prováveis. Em 2006, a AES uniu esforços para revisar todos os dados publicados sobre a síndrome. A força-tarefa, como foi denominada, concluiu que a SOP era, obrigatoriamente, um distúrbio do excesso de andrógenos nas mulheres, dessa forma, a ausência de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico torna o diagnóstico incerto. Foram então considerados como critérios: disfunção ovulatória, hirsutismo, hiperandrogenemia e ovários policísticos, com identificação de nove fenótipos (AZZIZ *et al.*, 2006; DUMESIC *et al.*, 2015).

Os diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da SOP podem gerar consequências em estudos epidemiológicos e clínicos, uma vez que a prevalência da síndrome tende a ser desigual, conforme a população estudada em diferentes áreas geográficas. Portanto, com objetivo de driblar essas desvantagens e fornecer um instrumento de diagnóstico simples, em 2012 o NIH recomendou o uso de uma abordagem fenotípica para classificar a SOP, dividida em dois fenótipos (A e B) chamados de “SOP clássica”, fenótipo C

indicado como “SOP ovulatória” e fenótipo D marcado como “SOP não hiperandrogênica”, cujas características fisiopatológicas estão ilustradas na figura 2 (MANCINI *et al.*, 2021).

Figura 2 - Classificação dos diferentes fenótipos de SOP



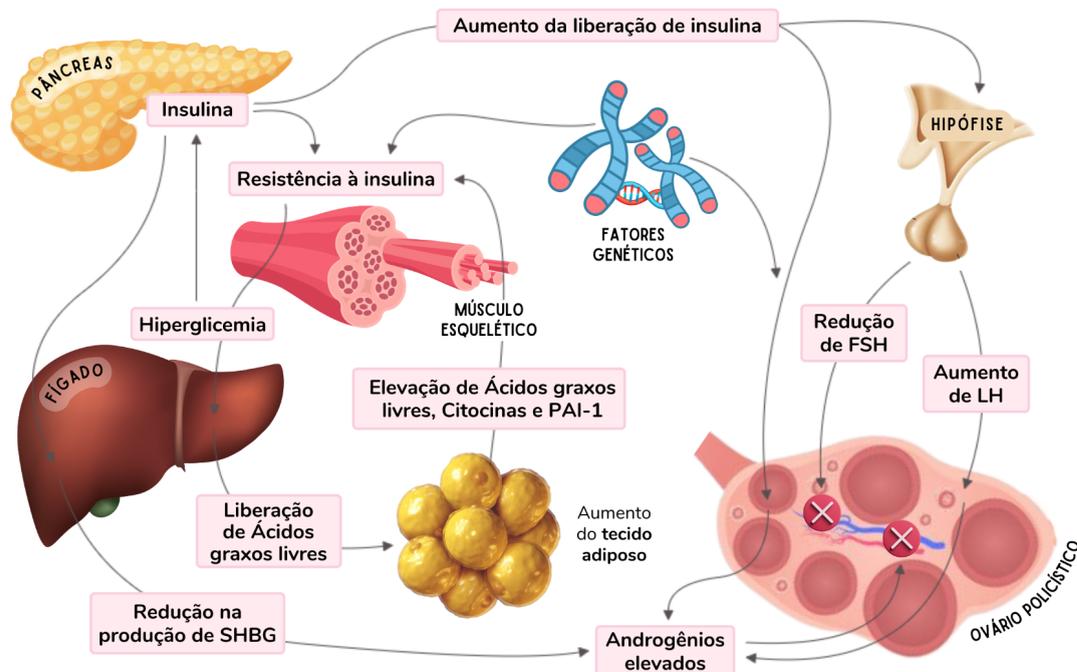
Fonte: Adaptado de MANCINI *et al.* (2021)

O rastreamento realizado nas pacientes suspeitas precisa ir muito além dos critérios pré-estabelecidos, pois ainda que a disfunção menstrual, infertilidade e hirsutismo reflita negativamente na qualidade de vida de meninas e mulheres com SOP, no estado não tratado as consequências se estendem a outros parâmetros além do dermatológico e ginecológico, conferindo um risco de prognóstico desfavorável e impactos abrangentes na saúde física e mental a longo prazo. Uma vez estabelecido o diagnóstico, uma série de condições devem ser incluídas no manejo da SOP, como: regulação da atividade menstrual (e restauração da ovulação se a fertilidade for desejada), intervenção no estilo de vida (perda de peso e aumento do exercício físico para melhora nos parâmetros metabólicos), tratamento dos problemas dermatológicos oriundos do hiperandrogenismo e triagem para comorbidades cardiometabólicas e condições de saúde mental (IBÁÑEZ *et al.*, 2017; TEEDE *et al.*, 2018; ROCHA *et al.*, 2019; SHAH, 2019).

## 2.4 ETIOLOGIA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Embora diversas anormalidades bioquímicas tenham sido implicadas na patogênese da SOP, a etiologia dos ovários policísticos e da síndrome associada permanece pouco esclarecida. A heterogeneidade no padrão de resposta é intrigante e sugere que a causalidade seja múltipla, abrangendo a atuação de fatores ambientais e metabólicos, componentes genéticos e distúrbios endócrinos hereditários. Interações complexas entre as ações dos ovários, das gonadotrofinas, andrógenos e insulina são apontadas como possíveis características fisiopatológicas da SOP (figura 3) (ANDRADE *et al.*, 2016; ROSA-E-SILVA, A.C, 2018).

Figura 3 - Características fisiopatológicas da SOP



Fonte: Adaptado de NESTLER (2008)

A foliculogênese humana é definida como o processo de formação, crescimento e maturação folicular, através do qual um folículo primordial se diferencia até ser selecionado para ovular e liberar um oócito maduro. Esses estágios ovulatórios estão sob o controle da sinalização sincronizada entre hipotálamo, hipófise, células da teca ovariana, células da granulosa ovariana e o folículo em desenvolvimento, e podem ser interrompidos por distúrbios endócrinos complexos, resultando no acúmulo de pequenos folículos ao redor do ovário, morfologia policística, danos à maturação folicular e disfunção ovariana, como

observado na SOP. Nessas pacientes, a anovulação é caracterizada pelo aumento da ativação folicular, mas com interrupção do crescimento antes do amadurecimento dos folículos, e está possivelmente ligada à deficiência de hormônio folículo estimulante (FSH), hipersecreção de hormônio luteinizante (LH), hiperandrogenemia e hiperinsulinemia por RI (NESTLER, 2008; QIAO; FENG, 2011; DUMESIC *et al.*, 2015).

A alteração hormonal mais consistente na SOP é o hiperandrogenismo, que pode ser causado por outras condições associadas, como obesidade e RI. Em circunstâncias normais, as glândulas adrenais e os ovários contribuem igualmente para a secreção androgênica, em resposta aos seus respectivos hormônios tróficos, liberador de corticotrofina (CRH) e LH. Na SOP, a desregulação é resultado da hiperatividade enzimática, envolvida na produção de esteróides, e da inflamação presente nas células da teca, que aumentam de volume e secretam quantidades excessivas de andrógenos, predominantemente testosterona (ROSENFELD; EHRMANN, 2016; SAADIA, 2020).

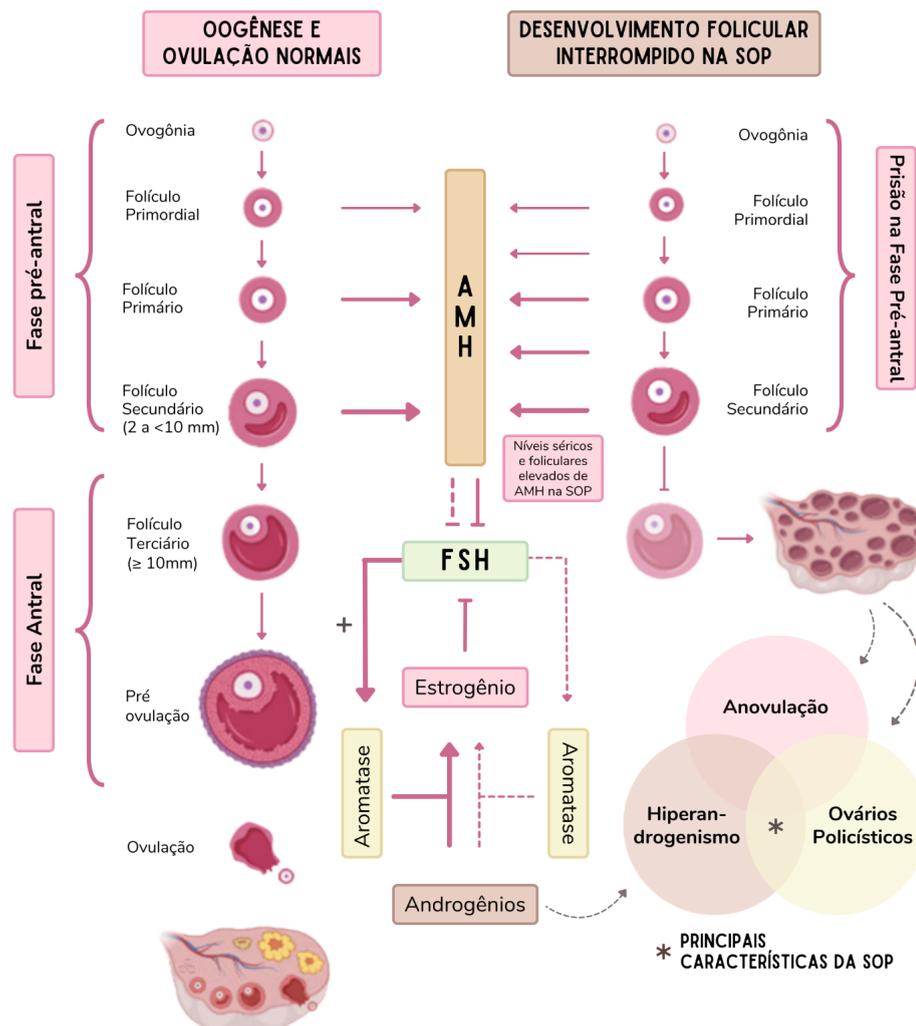
Estudos importantes demonstraram que, além de serem intermediários obrigatórios na biossíntese do estradiol, os andrógenos apresentam efeitos complexos no desenvolvimento folicular, incluindo a regulação positiva da atividade da aromatase (enzima mediadora da conversão de andrógenos em estrógenos) e prevenção da atresia folicular. De outro modo, em concentrações elevadas no fluido folicular (FF), os andrógenos geralmente se associam à expressão de níveis séricos de LH superiores ao normal, que podem bloquear o desenvolvimento do folículo dominante e causar degeneração folicular em mulheres com SOP (QIAO; FENG, 2011; PRIZANT; GLEICHER; SEN, 2014).

Um distúrbio no padrão de secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), advindo de anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, é responsável pela hipersecreção de LH e consequente supressão do FSH. Em mulheres saudáveis, a relação LH/FSH costuma ser entre 1 e 2, porém, o inverso ocorre em pacientes com SOP, implicando diretamente em função anormal das células da granulosa e ausência de ovulação (QIAO; FENG, 2011; SAADIA, 2020). As primeiras fases do ciclo ovariano também são prejudicadas com quantidades aumentadas do hormônio anti-mulleriano (AMH), cuja expressão é explicada, em maior parte, pela produção anormal de andrógenos. Nos ovários humanos, o AMH é produzido pelas células da granulosa e possui um papel inibitório considerável sobre a iniciação do folículo primordial e redução da sensibilidade do folículo ao FSH pela inibição da aromatase (PELLATT; RICE; MASON, 2010; DING *et al.*, 2021).

Considerado o regulador central da sobrevivência e desenvolvimento do folículo dominante, o FSH é responsável pelo equilíbrio entre o recrutamento e a atresia dos

folículos. Durante a foliculogênese em ovários normais, folículos antrais com tamanho de 2-5mm se tornam responsivos ao FSH, enquanto folículos ligeiramente maiores adquirem atividade de aromatase e aumentam a expressão de estradiol e inibina B que, por sua vez, suprime os níveis plasmáticos de FSH em um circuito sensível de feedback negativo. O fenômeno de retirada do FSH na fase folicular tardia resulta em uma seleção excludente, na qual apenas o folículo mais maduro é capaz de avançar para a ovulação. Ao final da fase lútea, ocorre um pequeno aumento do nível de FSH, essencial para o início do próximo ciclo ovulatório (ERICKSON; SHIMASAKI, 2001; DUMESIC; ABBOTT, 2008). Em pacientes com SOP há supressão dos níveis séricos de FSH e, como consequência, parada no crescimento folicular e ativação reduzida da aromatase, que contribuem para o aumento dos níveis de andrógenos, como pode ser observado na figura 4 (QIAO; FENG, 2011; KALYANARAMAN; PAL, 2021).

Figura 4 - Vias paralelas do desenvolvimento folicular em ovários normais versus policísticos



Fonte: Adaptado de KALYANARAMAN; PAL (2021)

De acordo com Rosenfield e Ehrmann (2016) a ação da insulina também contribui para a patogênese da SOP, visto que sua elevação tem efeito direto na produção de androgênios ovarianos, por possuir ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando a hipersecreção. Em estágios mais avançados, a insulina também atua no bloqueio da síntese de estrogênio e progesterona, juntamente com o LH; além de estar envolvida na redução da expressão da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) pelo fígado, cuja principal função é carrear androgênios pelo sangue. Tais ações, quando somadas, refletem no aumento da concentração de testosterona livre, ou seja, da fração ativa do hormônio (MARCONDES *et al.*, 2007; ROSA E SILVA, A. C., 2018).

Embora a RI não seja utilizada como critério diagnóstico para SOP, a presença dessa alteração em conjunto com sintomas hiperandrogênicos é fortemente preditiva da síndrome, já que essas condições podem estabelecer um ciclo vicioso que se estimula mutuamente. Definida como o comprometimento relativo dos efeitos da insulina no metabolismo da glicose, proteínas e lipídeos nos tecidos-alvo, a RI está correlacionada a um aumento considerável da taxa de aborto espontâneo, além de exacerbar anormalidades bioquímicas nas pacientes. A inflamação associada à SOP é explicada, em parte, pela coexistência de RI e obesidade, uma vez que a síndrome está intimamente relacionada à hipertrofia e disfunção do tecido adiposo, que leva à compressão vascular, hipóxia e elevação de marcadores inflamatórios (QIAO; FENG, 2011; ZHANG *et al.*, 2019; DING *et al.*, 2021).

Para além das disfunções endócrinas descritas, há evidências na literatura da atuação de componentes genéticos na SOP. O emprego de técnicas de amplo estudo genômico para análise de variações genéticas ao longo do genoma humano, têm possibilitado a identificação de alterações em numerosos *locus* (posição que um gene ocupa em um cromossomo) associados à SOP, sugerindo tratar-se de uma doença oligo ou poligênica. Os diferentes genes envolvidos na gênese da síndrome asseguram a diversidade de possíveis genótipos, explicando assim, a presença de diferentes fenótipos nas pacientes e a dificuldade em estabelecer um consenso quanto aos critérios diagnósticos (ROSA E SILVA, A. C., 2018).

Estudos importantes, incluindo os de Walch *et al.* (2004) e Sóter *et al.* (2015) demonstraram uma influência significativa dos polimorfismos genéticos nas características clínicas dessa condição, notadamente polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs). Em destaque, os polimorfismos dos genes da interleucina-6 e interleucina-10, interferon-c e fator de crescimento transformador-beta 1 foram associados ao desenvolvimento da SOP. Ademais, foi proposto que fatores genéticos poderiam contribuir potencialmente para predispor o tecido

ovariano à produção excessiva de andrógenos, que pode ser afetada por mutações no receptor de androgênios, SHBG e genes de enzimas esteroidogênicas (DING *et al.*, 2021).

Segundo Dumesic *et al.* (2015), variações étnicas também foram observadas na expressão fenotípica da SOP em mulheres de diferentes nacionalidades e são determinadas pelo histórico genético, estilo de vida e fatores sociais e econômicos. Outros fatores causais considerados são os eventos epigenéticos (alterações genômicas que ocorrem sem alterar a sequência de DNA em condições fisiológicas e/ou patológicas), incluindo a exacerbação da exposição intrauterina a andrógenos, que sugere a influência direta na expressão de determinados genes, sobretudo aqueles relacionados à produção ovariana de esteróides e ação da insulina (FILIPPOU; HOMBURG, 2017).

Ademais, estudos importantes demonstraram que a patogênese da SOP está associada, pelo menos parcialmente, com um aumento no estado oxidante, originado por alterações na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e consequentes danos biológicos gerados em todas as células aeróbias, denominados EO (SABUNCU *et al.*, 2001; DUMESIC *et al.*, 2015).

O EO é considerado o principal mecanismo fisiopatológico de muitos distúrbios, incluindo DM2, aterosclerose, doenças infecciosas, obesidade e RI, bem como do envelhecimento biológico e carcinogênese. Em particular, seu papel na reprodução feminina está se tornando cada vez mais importante, visto que os níveis fisiológicos de ERO desempenham funções regulatórias por meio de várias vias de transdução de sinalização da foliculogênese, maturação do oócito, ciclo endometrial, luteólise, implantação, embriogênese e gravidez. No entanto, a geração de ERO rigidamente controlada ainda é um processo necessário, dado que concentrações elevadas levam a um distúrbio do potencial redox e são prejudiciais para a fertilidade natural e assistida. Evidências recentes sugerem que EO desempenha um papel significativo em condições como SOP, endometriose, abortos espontâneos, pré-eclâmpsia, parto prematuro, embriopatias e retardo de crescimento intrauterino (SHARMA; AGARWAL, 2004; AGARWAL *et al.*, 2008; LU *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019).

## 2.5 VISÃO GERAL DO ESTRESSE OXIDATIVO

A instalação do EO resulta da ruptura do delicado equilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do corpo de defender seus efeitos nocivos por meio das moléculas antioxidantes. Esse processo é capaz de gerar efeitos que, a depender do

percentual de alterações provocadas, se restringem a danos no DNA e interrupção das vias redox ou podem desencadear apoptose e necrose que, por sua vez, culminam em morte celular. Definido como um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, o EO tem se tornado comum no desenvolvimento de patologias que envolvem o trato genital feminino, incluindo a SOP, assim, compreender os mecanismos que atuam sobre o aumento de marcadores circulantes oxidantes é importante para obter progresso na elucidação da patogênese e estratégias de terapia e prevenção (MARTELLI; NUNES, 2014; LU *et al.*, 2018; MOHAMMADI, 2019).

As moléculas pró-oxidantes são elementos químicos com tendência à ganho de elétrons e conseqüente perda de carga positiva. Como representantes, têm-se produtos do metabolismo celular normal: ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN). ERO são moléculas quimicamente reativas e altamente instáveis, derivadas do metabolismo do oxigênio em organismos aeróbios, e incluem radicais livres, íons de oxigênio e peróxidos (MURRI *et al.*, 2013).

Os radicais livres são fisiologicamente produzidos pelo metabolismo dos eucariotos, cujas principais fontes endógenas são as mitocôndrias, por meio da cadeia transportadora de elétrons (CTE). Durante os processos metabólicos, esses radicais atuam como aceptores e doadores de elétrons em várias reações bioquímicas, alterando com facilidade o ambiente molecular que os rodeia. O metabolismo oxidativo representa a principal fonte de energia em um organismo vivo, assim, quando em quantidades adequadas, a produção de radicais livres é essencial para geração de ATP (energia), ativação de genes, participação na defesa contra infecções, maturação do óvulo e fertilização. Entretanto, perturbações na reação de oxidação celular normal e a produção excessiva de radicais livres e peróxidos podem causar efeitos tóxicos e deletérios para as células (BARBOSA *et al.*, 2010; MOHAMMADI, 2019).

As ERO são conhecidas por desempenharem papel duplo nos mecanismos fisiológicos, uma vez que podem ser benéficas ou prejudiciais para os sistemas vivos. Em concentrações baixas a moderadas, possuem funcionalidade de proteção contra agentes infecciosos, mensageiros secundários em vias de sinalização intracelular que levam ao controle da expressão gênica, e conseqüente envolvimento no crescimento, diferenciação e apoptose celular. Em contraste, a superprodução de ERO resulta em EO, importante condição que confere danos às estruturas celulares, incluindo lipídios, proteínas e ácidos nucléicos (SHARMA; AGARWAL 2004; VALKO *et al.*, 2006; LU *et al.*, 2018). As ERO biologicamente mais importantes são ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxila (OH), peróxido

de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), hidroperóxido orgânico (ROOH), radicais alcoxil e peroxil (RO e ROO), ácido hipocloroso (HOCl) e peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) (MOHAMMADI, 2019).

Nas mitocôndrias, as ERO são geradas como subprodutos do metabolismo da energia oxidativa, a partir do desvio de elétrons da CTE, também conhecida como cadeia respiratória mitocondrial. Outra fonte endógena de ERO é o vazamento de oxigênio ativado das reações de desintoxicação que envolvem o sistema enzimático do citocromo P450, o complexo enzimático NAD(P)H oxidase, xantina oxidase e oxidases peroxissomais. Além dessas, também há formação por exposições exógenas como consumo de álcool, fumaça de tabaco, poluentes ambientais, exposição à radiação ionizante, e infecções bacterianas, fúngicas, virais, etc (RUDER; HARTMAN; GOLDMAN, 2009; MOHAMMADI, 2019; ZHANG *et al.*, 2019).

O efeito das ERO é naturalmente balanceado pela ação de moléculas antioxidantes, que atuam na inibição e/ou supressão da produção celular de oxidantes. Os mecanismos de defesa envolvem sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos altamente complexos, cuja função é reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres ou das espécies reativas não-radicais. As enzimas antioxidantes importantes como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-redutase (GSR), paraoxonases (PON-1, PON-2 e PON-3), glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e isocitrato desidrogenase (ICDH), atuam preventivamente, impedindo a progressão de ERO, EO e danos aos tecidos (DRÖGE, 2002; VALKO *et al.*, 2006; MOHAMMADI, 2019).

Os antioxidantes não enzimáticos são conhecidos como antioxidantes sintéticos ou suplementos dietéticos, incluindo vitaminas, minerais e compostos fenólicos. Dentre as vitaminas, se destacam o  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respectivamente, e o ácido ascórbico (vitamina C). Ambos são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes, visto que neutralizam diretamente as ERO e fornecem uma fonte de proteção contra seus efeitos colaterais (BARBOSA *et al.*, 2010; MOHAMMADI, 2019). O ácido ascórbico (AA) é, por excelência, um valioso antioxidante, no entanto, a presença de metais de transição, como o ferro, possibilita um novo papel não antioxidante do AA em células humanas. Um importante estudo realizado com cultura celular demonstrou que essas, quando incubadas em  $H_2O_2$ , sofreram danos, em resposta à ação oxidativa dessa espécie, cuja expressão foi aumentada pelo AA. Ademais, foi sugerida pelos autores a participação da vitamina C na modulação do metabolismo do ferro e expressão de dois genes

relacionados aos receptores de transferrina e ferritina e na promoção de lesão do tecido normal em situações associadas à produção elevada de ERO (DUARTE; JONES, 2007).

Entre os minerais, são relevantes o zinco, cobre, selênio e manganês, elementos traços que atuam como cofatores na regulação de enzimas antioxidantes e são constituintes essenciais de importantes sistemas antioxidantes enzimáticos. Os polifenóis são os antioxidantes mais abundantes encontrados na dieta, cujas principais fontes são frutas e bebidas de origem vegetal; seus efeitos podem se estender muito além da modulação do EO, demonstrando efeito protetor contra doenças e interações com receptores endócrinos e efeitos na função endócrina, por exemplo (SCALBERT; JOHNSON; SALTMARSH, 2005; MOHAMMADI, 2019).

A determinação do estado redox dos tecidos é um indicador preciso de EO, mas nem sempre é viável a medição direta em sistemas biológicos. Assim, são utilizadas as concentrações de vários produtos de metabólitos reativos de oxigênio, principalmente malondialdeído (MDA), carbonil, SOD, glutathiona total (GSH), produtos protéicos de oxidação avançada (AOPPs), e dos métodos de quantificação da capacidade antioxidante total (TAC) e status antioxidante total (TAOS) (SOHAL; WEINDRUCH, 1996; ZHANG *et al.*, 2019). MDA é o principal produto da peroxidação lipídica, altamente tóxico e considerado um marcador de dano oxidativo. TAC é descrita como a capacidade do organismo de eliminar radicais livres. O TAOS é sensível a mudanças nos níveis de EO, e refere-se à combinação de concentrações individuais de antioxidantes, como vitamina C e E,  $\beta$ -caroteno e tior, que atuam protegendo as estruturas celulares do dano oxidativo. Carbonil pode modificar o estado oxidativo de proteínas e é um indicador de EO em proteínas plasmáticas, enquanto a enzima GSH serve como medida de proteção contra ERO, juntamente à SOD. Por fim, AOPPs são novos marcadores bioquímicos de dano proteico mediado por oxidantes que também atuam como mediadores pró-inflamatórios (SABUNCU *et al.*, 2001; KAYA *et al.*, 2009; MURRI *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2019; TASCANOV *et al.*, 2021).

## 2.6 MECANISMOS DE ESTRESSE OXIDATIVO NA SOP

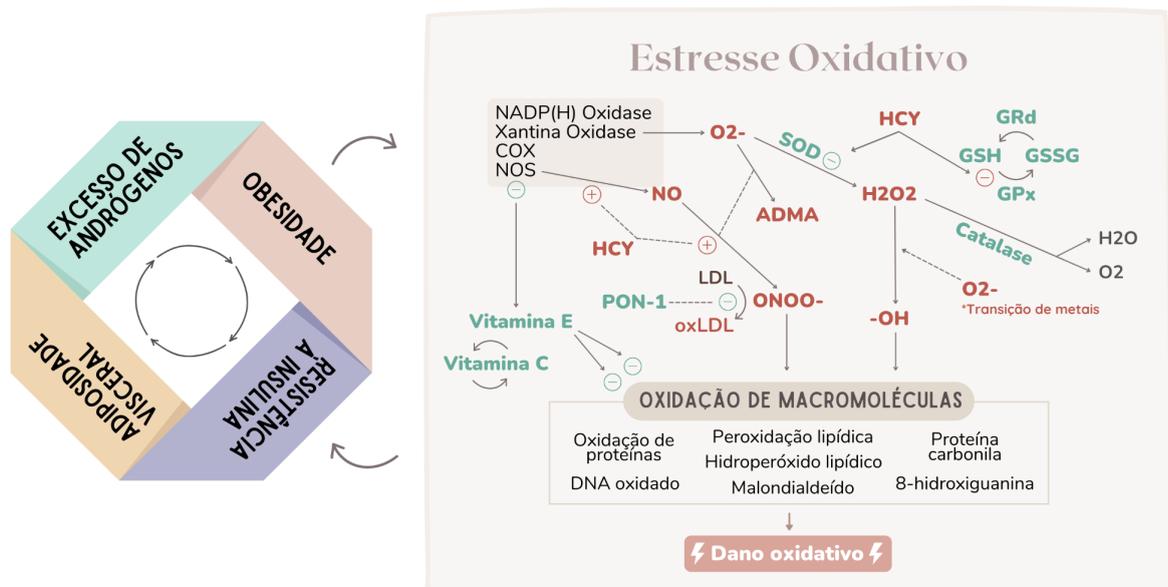
O primeiro relatório que investigou a associação entre EO e SOP foi publicado há duas décadas com objetivo principal de investigar a contribuição do desequilíbrio redox para o risco de doenças cardiovasculares. Os resultados confirmaram que pacientes com a síndrome apresentavam EO elevado e status antioxidante insuficiente em comparação com o grupo controle saudável. Embora o papel do EO na fisiopatologia da SOP

não seja totalmente esclarecido, um número crescente de pesquisas revelou que marcadores de EO são anormais em mulheres com SOP, sendo então sugerido como um potencial fator indutor da patogênese na síndrome (SABUNCU *et al.*, 2001; MOHAMMADI, 2019; ZHANG *et al.*, 2019; MANCINI *et al.*, 2021).

Nos estudos que compararam o nível de EO entre mulheres com SOP e controles saudáveis foi encontrado que, além das características clínicas, as pacientes com SOP apresentam níveis significativamente mais altos de glutathione redutase, GPx, carbonil, AOPPs, proteína C reativa sérica (PCR), MDA e estado oxidante total e níveis mais baixos de GSH, TAC e TAOS. Ou seja, pacientes com SOP apresentam EO elevado e capacidade antioxidante reduzida (MOTI *et al.*, 2015; SAK *et al.*, 2018; SULAIMAN *et al.*, 2018).

Segundo Murri *et al.* (2013), diversas características e associações da SOP podem contribuir como fontes de EO local e sistêmico, incluindo adiposidade abdominal, hiperandrogenismo, obesidade, RI e inflamação (figura 5). Pacientes obesos têm aumento expressivo nos níveis de biomarcadores oxidantes, cujas fontes incluem hiperglicemia, hiperleptinemia, aumento de radicais livres e defesa antioxidante inadequada. Existem correlações significativas entre níveis de EO e índices de obesidade, como adiposidade visceral, circunferência da cintura e IMC (HOLGUIN; FITZPATRICK, 2010).

Figura 5 - Mecanismos e vias que contribuem para o estresse oxidativo na SOP



Fonte: Adaptado de MURRI, M. *et al.* (2013)

A RI foi relatada, nos últimos anos, como um fator importante para a progressão da SOP e, embora existam lacunas sobre a indução do seu mecanismo pelo EO,

dados importantes revelaram a ligação, em pacientes com SOP, de níveis elevados de marcadores de EO e fetuína-A, glicoproteína produzida no fígado que, em concentrações elevadas, leva à RI por perturbar a sinalização do receptor de insulina. A inflamação também induz EO, devido ao aumento da produção de ERO e sobrecarga no sistema antioxidante da célula, sendo considerados interdependentes (SAK *et al.*, 2018; SNIDER; WOOD, 2019).

Na SOP, achados sugeriram que o EO está positivamente correlacionado com níveis séricos de andrógenos e contribui para o hiperandrogenismo nas pacientes. Estudos *in vitro* demonstraram que enzimas esteroidogênicas ovarianas, responsáveis pela produção de andrógenos, são estimuladas pelo EO e têm sua atividade inibida por produtos químicos antioxidantes, como as estatinas. Ademais, o EO inibe a expressão e secreção da SHBG através da regulação do fator nuclear de hepatócito-4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ), sendo considerado um importante agente promotor para o hiperandrogenismo na SOP (GONZÁLEZ *et al.*, 2006; SUN *et al.*, 2021). A evidência de hiperandrogenismo bioquímico ou clínico é uma característica chave da SOP e está relacionada a diferentes sequelas metabólicas, em especial, a SM. Definida como uma combinação de anormalidades no metabolismo da glicose e perfil lipídico, pressão arterial elevada e obesidade abdominal, a SM pode estar relacionada ao EO (MAHALINGAIAH; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2015).

De acordo com Palacio *et al.* (2006), os radicais livres, como produto do EO, alteram as propriedades celulares e teciduais relacionadas à fertilidade humana, pois, juntamente com as ERO podem ter efeitos citotóxicos ou deletérios nos oócitos e espermatozoides, no desenvolvimento embrionário inicial ou no endométrio. Em complemento, no estudo de Uyanikoglu *et al.* (2017), descobriram que pacientes com SOP apresentam, quando comparado ao grupo controle, maior índice de EO, status oxidante total e níveis mais baixos de caspase 9, sendo considerados contribuintes para a desregulação apoptótica na SOP, uma vez que a caspase 9 pertence a uma família de mediadores cruciais da morte celular programada. Na SOP, os folículos em desenvolvimento sofrem atresia e a apoptose tem sido sugerida como o principal mecanismo para eliminá-los. Há evidências que sugerem a relação entre a diminuição de alguns marcadores apoptóticos e o aumento do EO com a foliculogênese anormal observada na SOP (PORTER; JÄNICKE, 1999; DAS *et al.*, 2008).

Em outra investigação, Berker *et al.* (2009) avaliaram a influência dos níveis de homocisteína e MDA na qualidade do oócito, mediante comparação do FF de mulheres com SOP e grupo controle. Os resultados revelaram uma associação negativa entre os níveis de homocisteína e a taxa de fertilização, bem como um aumento na concentração de

MDA, semelhante ao estudo de Nuñez-Calonge *et al.* (2016), que comprovou o papel do EO na patogênese da má resposta ovariana, ao investigar a presença de marcadores de EO no FF e obter como resultado níveis aumentados de MDA e concentrações mais baixas de TAC nas pacientes. O FF é o ambiente biológico de desenvolvimento do oócito e sua composição bioquímica inclui substâncias como citocinas, fatores de crescimento, açúcares, ERO, antioxidantes e hormônios, cujas concentrações podem ter efeito direto na maturidade e qualidade dos oócitos. Destarte, desequilíbrios na homeostase redox do microambiente folicular alteram significativamente a fertilização e a competência de desenvolvimento embrionário, resultando em ovulação anormal e infertilidade em pacientes com SOP (QIAO; FENG, 2011).

## 2.7 ABORDAGEM DA TERAPIA ANTIOXIDANTE

O estudo da SOP é um dos tópicos mais importantes da endocrinologia reprodutiva feminina pois, apesar de ser uma condição comum, a patogênese permanece incerta e os aspectos terapêuticos ainda são controversos. Os objetivos gerais da terapia em mulheres com SOP incluem a atenuação dos sintomas, manejo de distúrbios metabólicos e prevenção de complicações a longo prazo. Deste modo, o tratamento deve ser adaptado de acordo com o planejamento (ou não) de gravidez, fenótipo e quadro clínico apresentados pela paciente. Entre os tratamentos atuais, destacam-se as terapias de primeira linha, como modificação do estilo de vida e perda do peso corporal, recomendadas especialmente para mulheres obesas com SOP; pois além de melhorar os fatores reprodutivos e metabólicos, tal redução pode estar associada a taxas mais altas de ovulação espontânea, redução na incidência de complicações gestacionais e melhora no hiperandrogenismo (ANDRADE *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2019; SEOW *et al.*, 2020).

A SOP foi inicialmente tratada por ressecção em cunha ovariana nas pacientes anovulatórias, procedimento não mais realizado por apresentar maior risco de dano ao tecido ovariano e aderências pós-cirurgia. Em substituição, terapias subsequentes, como citrato de clomifeno, gonadotrofinas e, mais recentemente, sensibilizadores de insulina, foram escolhidas para indução da ovulação e melhora da esteroidogênese na SOP. Ademais, a perfuração ovariana laparoscópica, introduzida em 1984, é mantida no arsenal terapêutico por ser minimamente invasiva e melhorar significativamente as taxas de ovulação espontânea e gravidez (YAU *et al.*, 2017; BRENNAN *et al.*, 2019; SEOW *et al.*, 2020).

Além de medicamentos conhecidos, alguns agentes antioxidantes têm sido investigados como alternativas para o manejo das pacientes, posto que várias linhas de evidência demonstram uma estreita associação entre EO e SOP, sendo uma abordagem terapêutica poderosa e promissora para a síndrome. Nesse contexto, diferentes estudos testaram a suplementação de antioxidantes e os seus potenciais benefícios na otimização dos tratamentos de infertilidade, distúrbios da gravidez e doenças que afetam o processo reprodutor feminino, incluindo a SOP. Destacam-se a Coenzima Q10, melatonina, vitaminas B e D, AA,  $\beta$ -caroteno, inositóis e carotenóides; tais marcadores foram relacionados a melhora significativa no resgate dos danos induzidos pelo EO, função endotelial, fertilidade, taxa de ovulação, perfil endócrino e RI, e redução no risco de SM, respectivamente (POSTON *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2019; WOJCIECHOWSKA *et al.*, 2019; BUDANI; TIBONI, 2020; SEOW *et al.*, 2020).

Dentre os antioxidantes descritos, a vitamina D pode ser considerada um dos mais promissores como plano terapêutico na SOP, em virtude do seu papel positivo no resgate dos danos induzidos pelo EO nas células e tecidos. Essa vitamina participa ativamente da patogênese de diversas doenças humanas, dado que a ativação do receptor nuclear de vitamina D (VDR) pode regular direta ou indiretamente mais de 200 genes diferentes, responsáveis por diversos processos biológicos; tornando obsoleto o conceito de que a vitamina D é somente importante para a manutenção da saúde óssea e regulação do metabolismo do cálcio (HOLICK, 2008; PAFFONI *et al.*, 2019). Estudos importantes demonstraram que baixos níveis de vitamina D estão intimamente relacionados à ocorrência e desenvolvimento de muitas condições crônicas, como doenças autoimunes, distúrbios metabólicos, doenças mentais, doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes mellitus (tipo 1, tipo 2 e gestacional) e infecções (ALVAREZ; ASHRAF, 2010; WANG *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, um relevante papel da vitamina D tem sido investigado: a sua atuação na saúde reprodutiva feminina. Semelhantes às observações acima, estudos sugerem que a deficiência de vitamina D (DVD), refletida por nível sérico inferior a 20 ng/mL, contribua para a fisiopatologia de diversos distúrbios ginecológicos, incluindo a SOP, visto que a proteína do VDR é detectada no endométrio humano, miométrio, tecidos ovarianos e mamários. Além de que, em comparação com a população geral, a prevalência de vitamina D é relativamente menor em pacientes com SOP (LUK *et al.*, 2012; MOUSA *et al.*, 2015; KALYANARAMAN; PAL, 2021).

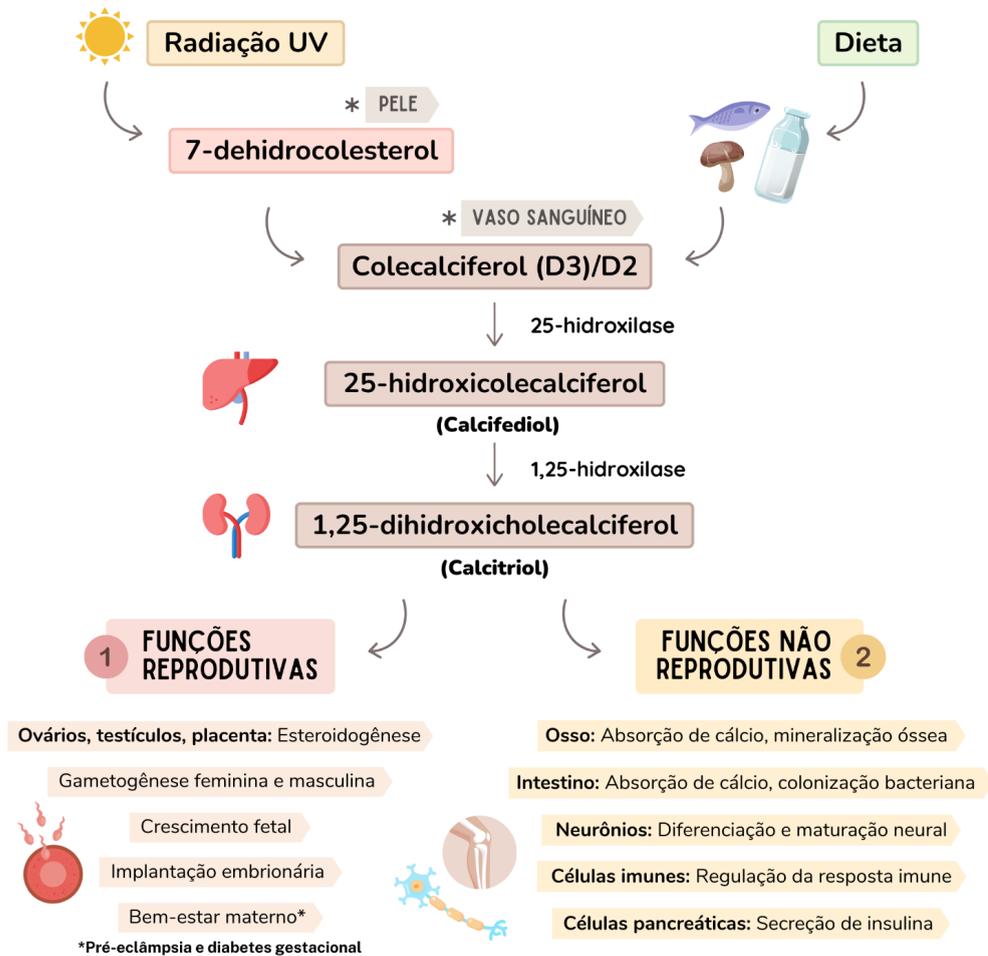
## 2.8 VITAMINA D E INTERVENÇÃO NA SOP

A vitamina D é um hormônio esteroide, responsável pela modulação da saúde óssea e possui duas formas bioativas: vitamina D3 (colecalfiferol) e vitamina D2 (ergocalciferol), sendo a última produzida por plantas e cogumelos expostos aos raios ultravioleta (UV) (GALVÃO *et al.*, 2013). Na década de 1930, descobriu-se que a exposição à luz solar e aos raios UV artificiais era capaz de estimular a produção de vitamina D3, mediante a conversão de um precursor, o 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D ou 7-DHC). Os fótons UVB, absorvidos pelo 7-DHC na membrana plasmática de células epidérmicas, desencadeiam clivagem fotoquímica e produzem a pré-vitamina D3, que rapidamente é convertida em vitamina D3 e transferida para o espaço extracelular, onde se liga à proteína ligadora da vitamina D (DBP) para ser transportada aos órgãos-alvo (PREMAOR; FURLANETTO, 2006; KENNEL; DRAKE; HURLEY, 2010).

Mais de 90% da necessidade de vitamina D é produzida endogenamente na pele e sua menor parte é obtida de fontes alimentares, incluindo peixes com alto teor de gordura (atum, salmão), óleo de fígado de bacalhau, alimentos fortificados com vitamina D (leites, sucos, cereais) e suplementos orais. No entanto, não há consenso internacional sobre o nível ideal de suplementação de vitamina D, em razão das recomendações divergentes em muitos países, com níveis que variam de 400 a 2.000 Unidades Internacionais (UI) por dia (HOLICK, 2004; CALCIUM *et al.*, 2011; GALVÃO *et al.*, 2013; AMREIN *et al.*, 2020). Quando proveniente da dieta, a vitamina D é absorvida no intestino delgado e transportada para o fígado pelos quilomicrons, onde é hidroxilada em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], o metabólito circulante de maior quantidade, cuja concentração sérica é considerada o melhor marcador para avaliar o estado da vitamina D. Nas células renais, a 25(OH)D sofre uma conversão metabólica adicional, para produzir a 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D], forma biologicamente ativa da vitamina D, também denominada calcitriol (figura 6) (GALVÃO *et al.*, 2013; PFOTENHAUER; SHUBROOK, 2017; WANG *et al.*, 2017).

A principal ação da 1,25(OH)2D é contribuir para a homeostase do cálcio e metabolismo ósseo, além de atuar na diferenciação e proliferação celular, mediada pelo VDR, expresso em diversos tecidos. Ademais, estudos indicam que esse metabólito ativo também está implicado na redução do EO, por inibir a atividade anti-protease e agir sobre o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), considerado o regulador mestre da resposta antioxidante do organismo (KINUTA *et al.*, 2000; PREMAOR; FURLANETTO, 2006; AMREIN *et al.*, 2020).

Figura 6 - Visão geral do metabolismo da vitamina D e ações reprodutivas e não reprodutivas importantes



Fonte: Adaptado de KALYANARAMAN; PAL (2021)

Posto que a correlação entre EO e SOP é verdadeira e a 1,25(OH)<sub>2</sub>D é um antioxidante em potencial, estudos importantes propuseram a suplementação de vitamina D como mecanismo terapêutico para SOP. Embora a DVD seja comum na população em geral, é observada uma maior prevalência, aproximadamente de 67% a 85%, em mulheres com SOP. Além disso, associações positivas de vitamina D com algumas comorbidades bem conhecidas da SOP, incluindo DM2, RI, SM e doenças cardiovasculares, são relatadas (KHAN *et al.*, 2013; VERDOIA *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2015; KALYANARAMAN; PAL, 2021).

Uma revisão sistemática recente, de estudos caso-controle, demonstrou que a suplementação de vitamina D como tratamento para SOP pode levar à melhora da RI, metabolismo lipídico e, parcialmente, do hiperandrogenismo na intervenção de acompanhamento de curto prazo (MIAO *et al.*, 2020). Esses resultados são consistentes com vários relatórios anteriores, que mostraram o efeito benéfico no metabolismo da glicose,

proporcionado pela terapia com vitamina D em pacientes com SOP, mediante bloqueio do aumento da HbA1c plasmática (padrão ouro para avaliação do controle glicêmico), RI e insulina (SELIMOGLU *et al.*, 2010; ŁAGOWSKA; BAJERSKA; JAMKA, 2018; HU *et al.*, 2019). Em outra investigação, os autores verificaram que após 12 semanas de tratamento com vitamina D, os níveis de colesterol total e colesterol LDL aumentaram significativamente, enquanto não houve alteração nos níveis de colesterol HDL e triglicerídeos. Após 24 semanas de intervenção, foram observadas alterações significativas nos níveis de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos e glicose em jejum, além disso, 50% das pacientes relataram melhora nos quadros de oligomenorréia ou amenorréia. Apesar destes achados, a associação entre baixos níveis de vitamina D e dislipidemia HDL foi comprovada em estudo posterior, realizado em pacientes com RI, enfatizando a importância do tratamento da DVD. Ademais, não foram encontradas outras associações do aumento dos níveis de vitamina D levando à alterações nos níveis de colesterol (WEHR; PIEBER; OBERMAYER-PIETSCH, 2011; ALQUAIZ *et al.*, 2020; SAHEB SHARIF-ASKARI *et al.*, 2020).

A possível influência dos polimorfismos VDR nos parâmetros metabólicos é outro tópico que têm sido investigado. Em uma coorte de 162 mulheres com SOP e 162 mulheres saudáveis, foi observada uma associação significativa entre as variantes de VDR e efeitos na RI e nos níveis séricos de insulina, incluindo o genótipo recessivo VDR Apal, associado ao risco aumentado para SOP. Nesse contexto, Wehr *et al.* (2011) apresentaram evidências de que polimorfismos no gene VDR e genes associados ao nível de vitamina D estão relacionados a RI, sensibilidade à insulina e níveis de testosterona em mulheres com SOP. Outro estudo realizado em 260 mulheres com SOP e 221 mulheres controle, examinou se a variante genética do VDR estava associada com a gravidade da SOP e susceptibilidade à doença. Os resultados indicaram que a variante genética do gene VDR (rs757343) apresenta um efeito modesto, mas significativo, no fenótipo da SOP. O genótipo combinado (GA + AA) está associado à gravidade das características clínicas das pacientes, como hirsutismo e oligo/amenorreia, mas não ao risco de doença. Resultados semelhantes foram apresentados anteriormente por Ranjzad *et al.* (2012) e Lin *et al.* (2021) (MAHMOUDI, 2009; ZADEH-VAKILI *et al.*, 2013).

Segundo Krul-Poel *et al.* (2018), além da ligação da vitamina D com a patogênese da SOP, a sua atividade também pode afetar os resultados de fertilidade, uma vez que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas a ciclos menstruais mais longos e sua suplementação pode melhorar a disfunção ovulatória em pacientes com SOP. Ademais, foi relatado que status de 25(OH)D é responsável pela regulação direta do AMH, que em níveis

elevados, reflete foliculogênese anormal em mulheres com SOP e está correlacionado com um fenótipo mais grave (DENNIS *et al.*, 2012; IRANI *et al.*, 2014; FRANASIAK *et al.*, 2017).

Vários artigos demonstraram o papel significativo da terapia com vitamina D na SOP. No entanto, a literatura sobre a associação entre o estado de vitamina D e distúrbios metabólicos e hormonais em mulheres com SOP é insuficiente e tem fornecido à comunidade científica resultados conflitantes. Uma meta-análise de 2017 relatou que a suplementação de vitamina D não influenciou os parâmetros metabólicos de glicose e lipídios em pacientes com SOP. Em consonância, um ensaio clínico randomizado atribuiu ausência de efeitos significativos da terapia com vitamina D nos processos metabólicos e endócrinos na SOP, com exceção da redução da glicose plasmática durante o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) (FANG *et al.*, 2017; TRUMMER *et al.*, 2019).

Logo, o objetivo desta revisão bibliográfica é descrever o papel fundamental do EO na fisiopatologia da SOP e fornecer uma discussão abrangente sobre a terapia com vitamina D na reprodução feminina, a partir da descrição de ensaios clínicos recentes, que examinaram a eficiência das estratégias antioxidantes contra a síndrome.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Evidenciar a associação direta entre a Síndrome dos Ovários Policísticos e estresse oxidativo e investigar a vitamina D como alternativa terapêutica.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o impacto do EO no bem estar e evolução clínica de pacientes com SOP, incluindo comorbidades e prognóstico desfavorável;
- Realizar projeção (baseada nos dados da pesquisa bibliográfica) dos benefícios da suplementação de vitamina D na SOP.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DE ESTUDOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada no PubMed (Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para estudos em inglês, avaliando a eficácia da vitamina D no tratamento da SOP, entre janeiro de 2017 e fevereiro de 2022. O estudo foi projetado e descrito de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). Para identificar publicações elegíveis, utilizamos títulos de assunto médico (MeSH) apenas na plataforma PubMed, e para LILACS, termos de busca avançada (PAGE *et al.*, 2021). As buscas incluíram combinações das seguintes palavras-chave: *Polycystic ovary syndrome*, *oxidative stress*, *reactive oxygen species*, *free radicals*, *antioxidant* e *vitamin D*; e foram realizadas de forma independente e padronizada por consenso de dois investigadores.

A avaliação da elegibilidade foi realizada pela triagem dos títulos e resumos de todos os artigos selecionados e, quando os resumos não forneceram as informações necessárias, o texto completo do artigo foi revisado. Os estudos que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática e, além disso, as listas de referências desses artigos foram pesquisadas manualmente para identificar outras citações essenciais.

### 4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática atenderam aos seguintes critérios: (1) a população do estudo incluiu mulheres em idade reprodutiva com SOP submetidas a protocolo com Vitamina D, (2) a associação entre os níveis séricos de vitamina D e EO foi descrita, (3) estudos comparativos contendo ensaios clínicos randomizados (RCT) e estudos de caso-controle.

O diagnóstico da SOP foi considerado válido se estivesse em conformidade com os critérios de Rotterdam (2003) ou NIH (1990). Assim, foram excluídos os estudos que não continham informações diagnósticas adequadas, estudos não relevantes para a avaliação do tratamento com vitamina D na SOP e estudos sem dados disponíveis para análise. Além disso, desenhos de estudo como relatos de caso, revisões, cartas, meta-análises, comentários, editoriais, protocolos e experimentos com animais, foram excluídos.

### 4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Os dados foram extraídos individualmente por dois pesquisadores, com base nos critérios de inclusão e exclusão. As publicações foram avaliadas de acordo com seus títulos, resumos e textos completos nas etapas subsequentes, estudadas criticamente para posterior inclusão na revisão sistemática. Durante o processo de abstração dos dados não foi feita nenhuma tentativa de contato com os autores para mais informações além das publicadas, e as divergências foram resolvidas por consenso ou arbitragem. Para os estudos intervencionistas de vitamina D, se as informações estivessem disponíveis sobre os níveis de EO e vitamina D pré-tratamento e pós-tratamento, o estudo foi selecionado para inclusão final. Todos os dados disponíveis extraídos foram analisados e alocados em tabelas de forma sistemática.

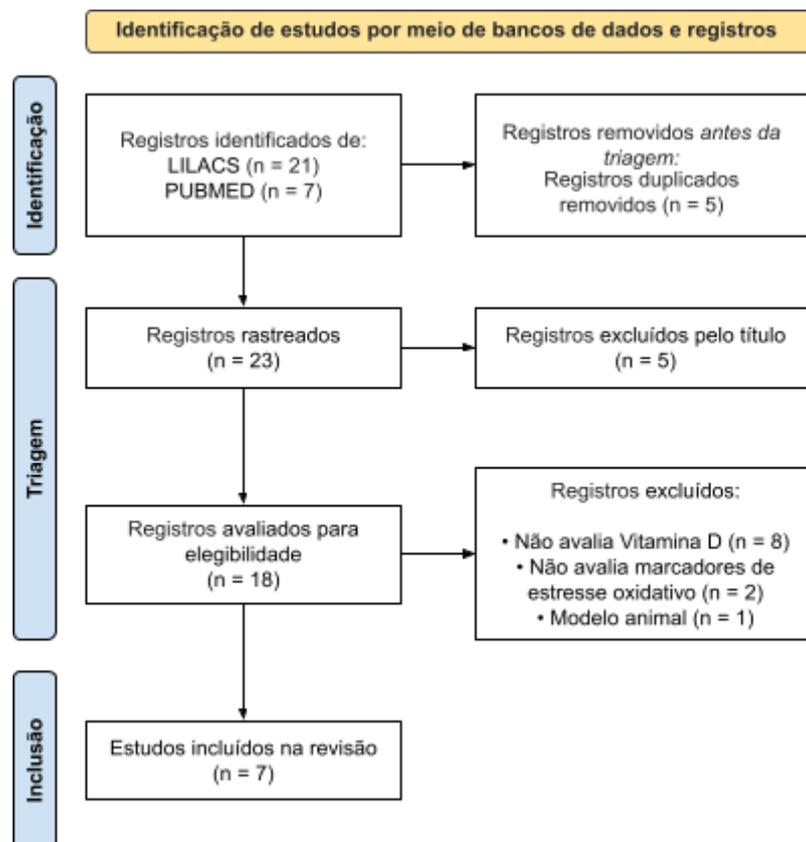
A qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi analisada utilizando a escala de Jadad, onde a pontuação máxima considerada é 5, e um estudo com alta qualidade é definido por um limiar de pelo menos 3 pontos (JADAD *et al.*, 1996). O risco de viés foi avaliado como risco alto ou baixo para randomização (geração de cronograma randomizado e sequência de alocação), cegamento (comparabilidade dos grupos e apuração do resultado de interesse) e desempenho (perda e/ou exclusão de participantes e justificativas). Cada item contém uma sequência de perguntas a serem respondidas pelos pesquisadores e, em seguida, o sistema de classificação por pontos supracitado permitiu a análise semi quantitativa da qualidade dos artigos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Vinte e oito artigos potenciais foram recuperados por meio da estratégia de busca inicial. Após a remoção de duplicatas e análise da seção de títulos, dezoito publicações foram cuidadosamente inspecionadas para elegibilidade. Destas, foram excluídas as publicações com dados insuficientes e/ou que não atenderam ao objetivo da presente revisão sistemática. No total, 7 estudos de intervenção atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na análise final (Figura 7).

Figura 7 - Fluxograma da estratégia de busca sistemática da literatura e seleção dos estudos



### 5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PESQUISA

Conforme mostrado na tabela 1, os estudos foram realizados na Ásia, incluindo apenas mulheres iranianas. Os anos de publicação variaram de 2017 a 2019. Os tamanhos das amostras foram heterogêneos entre os estudos e variaram de 60 a 105. A média

de idade da população variou de 18 a 28,07 anos para mulheres com SOP e de 18 a 28,13 anos para controles sem SOP. As pacientes incluídas não usaram concomitantemente medicamentos, exceto metformina, com influência nos componentes da SOP, antes ou durante os estudos.

Os critérios de Rotterdam foram utilizados com unanimidade para avaliação de SOP nas pacientes, porém, nenhum dos estudos relatou o tempo até a menarca, importante para estabelecer o diagnóstico, pois pode influenciar na avaliação de sintomas como hirsutismo, acne grave e irregularidades menstruais (IBÁÑEZ *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Características básicas de pacientes e controles com SOP (n = 505)

Estudo, Ano	Cidade, País	Crítérios SOP	Tamanho da amostra	Idade <sup>1</sup>
1. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome  Jamilian <i>et al.</i> , 2017	Arak, Irã	Rotterdam	90	Grupo placebo: 25 ± 5  Grupo vitamina D baixa dose: 26 ± 5  Grupo vitamina D alta dose: 28 ± 5
2. Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial  Maktabi; Jamilian; Asemi, 2018	Arak, Irã	Rotterdam	60	Grupo placebo: 24,8 ± 4,8  Grupo tratamento: 23,8 ± 5,7
3. Role of vitamin E and D3 supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial  Fatemi <i>et al.</i> , 2017	Teerã, Irã	Rotterdam	105	Grupo placebo: 28,13 ± 3,73  Grupo tratamento: 28,07 ± 4,21
4. 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.  Nasri <i>et al.</i> , 2018	Arak, Irã	Rotterdam	60	Grupo placebo: 25,4 ± 4,7  Grupo vitamina D + EPO: 26,4 ± 8,1
5. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary	Arak, Irã	Rotterdam	70	18-40

Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.

Maktabi; Chamani; Asemi, 2017

6. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome.

Arak, Irã

Rotterdam  
ESHRE/AS  
RM 2004

60

Grupo  
placebo: 25,1  
± 3,7

Jamilian *et al.*, 2018

Grupo  
vitamina D +  
ômega-3: 26,8  
± 4,4

7. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome Retrospective Cohort Study.

Kashan, Irã

Rotterdam

60

Grupo  
placebo: 25,4  
± 5,1

Ostadmohammadi *et al.*, 2019

Grupo  
vitamina D +  
probiótico:  
24,4 ± 4,7

<sup>1</sup> Idade em intervalo, média ou desvio padrão.

Nos últimos cinco anos, alguns ensaios de intervenção tiveram como objetivo investigar os efeitos potenciais da suplementação de vitamina D nos parâmetros metabólicos, endócrinos e clínicos associados ao EO em pacientes com SOP. Os dados dos seis estudos randomizados controlados por placebo e um estudo clínico prospectivo estão resumidos na tabela 2. Quatro suplementos nutricionais, dois fitoterápicos, sensibilizador de insulina e probióticos foram investigados para a coadministração com vitamina D. O período de suplementação variou de 8 a 12 semanas. A vitamina D isolada foi investigada em um estudo e sua associação com metformina, vitamina E, óleo de prímula, ômega 3 e probióticos foi investigada em estudos únicos. Magnésio, zinco e cálcio mais vitamina D também foram avaliados. Todos os 7 estudos foram avaliados pela escala de Jadad e apresentaram baixo risco de viés (4 - 5 pontos) conforme a figura 8.

Tabela 2 - Resumo dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

<b>Autor, Ano</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Nível de vitamina D</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Marcadores de EO</b>
Jamilian <i>et al.</i> , 2017	Vitamina D + metformina (4.000 UI/dia) ou baixas doses de vitamina D + metformina (1.000 UI/dia) ou vitamina D placebo + metformina (n = 30 cada grupo) por 12 semanas	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de 12,9 ± 2,4 para 13,1 ± 2,5 (ng/mL) após o tratamento;  Grupo Vitamina D (baixa dose): 25(OH)D mudou de 12,6 ± 3,4 para 18,5 ± 4,9 após o tratamento.	A suplementação de alta dose de vitamina D (4000 UI) levou a reduções na glicemia em jejum, níveis séricos de insulina, HOMA-IR (Modelo de homeostase da RI estimada por avaliação), FAI, hirsutismo, PCR-hs, além de aumentos na SHBG e TAC. Em comparação com o grupo	TAC: (+130 ± 144 vs. +33 ± 126 e -36 ± 104 mmol/L, respectivamente, P < 0,001).

		Grupo Vitamina D (alta dose): 25(OH)D mudou de $12,6 \pm 2,7$ para $24,6 \pm 3,3$ após o tratamento.	de baixa dose e placebo, a suplementação teve efeitos benéficos em mulheres com RI e SOP.	
Maktabi; Jamilian; Asemi, 2018	100 mg de magnésio, 4 mg de zinco, 400 mg de cálcio mais 200 UI de suplementos de vitamina D (n = 30), ou placebo (n = 30) duas vezes ao dia durante 12 semanas	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de $10,8 \pm 4,6$ para $10,9 \pm 4,5$ (ng/mL) após o tratamento;  Grupo magnésio-zinco-cálcio-vitamina D: 25(OH) mudou de $10,1 \pm 4,9$ para $18,0 \pm 10,3$ após o tratamento.	A suplementação combinada de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D resultou em reduções no hirsutismo, testosterona total, PCR e MDA e aumento nas concentrações de TAC. Não foram encontrados efeitos no índice de androgênio livre (FAI), globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG) e outros biomarcadores de inflamação e EO. O estudo sugeriu que a co-suplementação pode apresentar efeitos melhores, comparada à suplementação única.	MDA: ( $0,4 \pm 0,3$ vs. $+0,2 \pm 1,0$ $\mu\text{mol/L}$ , $P=0,01$ );  TAC: ( $+46,6 \pm 66,5$ vs. $-7,7 \pm 130,1$ $\text{mmol/L}$ , $P=0,04$ ).
Fatemi <i>et al.</i> , 2017	Vitamina E, 400 mg/dia e vitamina D3, 50.000 UI/uma em duas semanas, (n = 52) ou grupo placebo (n = 53) por 8 semanas	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou, em torno de* 23 para 25 (ng/mL) após o tratamento;  Grupo vitamina E mais vitamina D3: 25(OH)D mudou, em torno de 18 para 35 após o tratamento.  *Observações pelo gráfico	A suplementação sérica de vitamina E e vitamina D3 apresentou melhora nas taxas de implantação e gravidez clínica, sem aumento nos níveis de TAC ou redução dos fatores oxidativos em pacientes inférteis. Não foram encontrados achados evidentes do papel das vitaminas na taxa de sucesso da fertilização <i>in vitro</i> .	MDA: $P \frac{1}{4} 0,507$ (soro) e $P \frac{1}{4} 0,792$ (folicular);  TAC: $P \frac{1}{4} 0,631$ (soro) e $P \frac{1}{4} 0,777$ (folicular).
Nasri <i>et al.</i> , 2018	1000 UI de vitamina D3 mais 1000 mg de EPO (n=30) diariamente, ou placebo (n=30) por 12 semanas	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de $14,5 \pm 5,1$ para $14,4 \pm 5,2$ (ng/mL) após o tratamento;  Grupo vitamina D: 25(OH)D mudou de $12,8 \pm 4,5$ para $27,5 \pm 9,8$ após o tratamento.	A suplementação combinada de vitamina D e óleo de primula demonstraram reduções significativas nos triglicerídeos séricos, VLDL, níveis de colesterol, razão colesterol total/HDL, MDA e GSH.	GSH: ( $+ 62,7 \pm 58,0$ vs. $\bar{y} 0,7 \pm 122,7$ $\mu\text{mol/L}$ , $P=0,01$ );  MDA: ( $-0,4 \pm 0,4$ vs. $+0,5 \pm 1,8$ $\mu\text{mol/L}$ , $P=0,008$ ).
Maktabi; Chamani; Asemi, 2017	50.000 UI de suplementos de vitamina D, a cada 2 semanas (n = 35) ou placebo (n = 35) por 12 semanas	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de $14,5 \pm 5,1$ para $14,4 \pm 5,2$ (ng/mL) após o tratamento;  Grupo vitamina D: 25(OH)D mudou de $12,8 \pm 4,5$ para $27,5 \pm 9,8$ após o tratamento.	A suplementação de vitamina D diminui significativamente a glicemia em jejum, insulina, HOMA-B, HOMA-IR, PCR sérica e níveis de MDA em pacientes com hipovitaminose D e fenótipo B-SOP.	MDA: ( $-0,1 \pm 0,5$ vs. $+0,9 \pm 2,1$ $\mu\text{mol/L}$ , $P=0,01$ ).
Jamilian <i>et al.</i> , 2018	50.000 UI de vitamina D (duas vezes por semana) mais 2 g/dia de ácidos graxos ômega-3 de óleo de peixe ou placebo (n=30)	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de $12,4 \pm 2,7$ para $12,7 \pm 3,2$ (ng/mL) após o tratamento;  Grupo vitamina D + ômega-3: 25(OH)D mudou de $12,1 \pm 3,1$ para	A coadministração de vitamina D e ácido graxo ômega-3 teve efeitos benéficos no estado de saúde mental, redução dos níveis séricos de testosterona total e PCR sérica, aumento do TAC	MDA: ( $0,4 \pm 0,4$ vs. $+0,2 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/L}$ , $P<0,001$ );  TAC: ( $114,6 \pm 122,2$ vs. $2,4 \pm$

	cada grupo) por 12 semanas	21,9 ± 6,3 após o tratamento.	plasmático e MDA, e redução na expressão gênica de IL-1 e VEGF.	168,2 mmol/L, P=0,003).
Ostadmoha mmadi <i>et al.</i> , 2019	50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas mais 8×10 <sup>9</sup> UFC/dia de probiótico (n=30) ou placebo (n=30) por 12 semanas.	Grupo placebo: 25(OH)D aumentou de 12,9 ± 3,2 para 13,3 ± 2,7(ng/mL) após o tratamento;  Grupo vitamina D + probiótico: 25(OH)D mudou de 11,1 ± 4,1 para 24,4 ± 5,6 após o tratamento.	A associação de vitamina D e probióticos reduziu significativamente a testosterona total, hirsutismo, PCR sérica e níveis de MDA; demonstrou aumento no TAC e níveis de GSH e melhora nos parâmetros de saúde mental.	MDA: (β-0,25 μmol/L; IC 95%, -0,40, -0,10; P=0,001).

Figura 8 - Resumo do risco de viés

	Fatemi <i>et al.</i> , 2017	Jamilian <i>et al.</i> , 2017	Jamilian <i>et al.</i> , 2018	Maktabi; Chamani; Asemi, 2017	Maktabi; Jamilian; Asemi, 2018	Nasri <i>et al.</i> , 2018	Ostadmohammadi <i>et al.</i> , 2019
O estudo foi descrito como randomizado?	1	1	1	1	1	1	1
A randomização foi descrita e é adequada?	1	1	1	1	1	1	1
Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	1	1	1
As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	1	0	1
Foram descritas as perdas e exclusões?	1	1	1	1	1	1	1
Pontuação total	5	5	5	5	5	4	5

### 5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE VITAMINA D E MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Em um estudo prospectivo de 70 mulheres entre 18 e 40 anos, publicado em 2017, Maktabi e colaboradores investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D no estado metabólico de pacientes com hipovitaminose D e fenótipo B-SOP. As participantes tiveram medições sanguíneas basais dos níveis de 25(OH)D e concentrações plasmáticas de MDA, TAC, NO e GSH e receberam doses de 50.000 UI de vitamina D (n=35) ou placebo (n=35), a cada 2 semanas. Em comparação com o placebo, após 12 semanas de intervenção, a suplementação de vitamina D diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de MDA (-0,1 ± 0,5 vs. +0,9 ± 2,1 μmol/L, P=0,01) e não foram observadas alterações significativas em outros marcadores de inflamação e EO. No entanto, a suplementação demonstrou efeitos nas variáveis de homeostase da glicose, estado hormonal e concentrações lipídicas.

Os mesmos investigadores conduziram, posteriormente, um ensaio clínico randomizado em mulheres em idade reprodutiva (18-40 anos) com SOP para avaliar os efeitos da co-suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D nos perfis hormonais e biomarcadores de EO e inflamação. As pacientes receberam duas doses diárias de 100 mg de magnésio, 4 mg de zinco, 400 mg de cálcio mais 200 UI de suplementos de vitamina D (n = 30), ou placebo (n = 30), durante 12 semanas. Os autores relataram que a intervenção reduziu os níveis de MDA ( $0,4 \pm 0,3$  vs  $+0,2 \pm 1,0$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $P= 0,01$ ), e aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de TAC ( $+46,6 \pm 66,5$  vs.  $-7,7 \pm 130,1$   $\text{mmol/L}$ ,  $P=0,04$ ), em comparação com o placebo. Após ajuste das variáveis bioquímicas basais, idade e IMC, a diferença no TAC ( $P=0,15$ ) e MDA ( $P=0,95$ ) entre os grupos se tornou não significativa.

Dois estudos de intervenção avaliaram especificamente a ingestão combinada de fitoterápicos e vitamina D em mulheres com SOP. Nasri *et al.* investigaram a influência gerada nas concentrações lipídicas e EO, após co-suplementação de vitamina D e óleo de prímula (EPO), em um estudo randomizado de 60 mulheres iranianas com SOP que foram diagnosticadas com deficiência de vitamina D ( $<20$   $\text{ng/mL}$ ). As participantes receberam doses diárias de 1000 UI de vitamina D3 mais 1000 mg de EPO (n=30) ou placebo (n=30) por 12 semanas. Suplementações de vitamina D + EPO foram eficazes no grupo tratado resultando na normalização dos níveis séricos de 25(OH)D após doze semanas de tratamento. O estudo mostrou que, em comparação com o placebo, as mulheres no grupo de co-suplementação apresentaram aumento no GSH plasmático e uma diminuição significativa no MDA plasmático, sem qualquer alteração nos níveis de TAC.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, composto por mulheres diagnosticadas com SOP, Jamilian *et al.* também mostraram que a suplementação de vitamina D combinada reduziu os níveis séricos de marcadores oxidativos. As mulheres receberam 50.000 UI de vitamina D (duas vezes por semana) mais 2 g/dia de ácidos graxos ômega-3 ou placebo (n=30 cada grupo) por 12 semanas. Em comparação com o placebo, os níveis séricos de MDA no final do estudo foram significativamente reduzidos no grupo vitamina D + EPO ( $0,4 \pm 0,4$  vs.  $+0,2 \pm 0,6$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $P<0,001$ ). A suplementação não afetou apenas o MDA, mas também levou ao aumento no nível plasmático de TAC ( $114,6 \pm 122,2$  vs.  $2,4 \pm 168,2$   $\text{mmol/L}$ ,  $P=0,003$ ), quando comparado ao grupo placebo. As limitações deste estudo incluíram o pequeno tamanho da amostra, curta duração de intervenção, pequenas doses de suplemento e não medição dos níveis circulantes de ácidos graxos livres. Também vale destacar que, desde o início, todos os participantes eram deficientes em vitamina D, podendo limitar o alcance dos resultados.

Em consonância com os resultados obtidos, um estudo realizado em 2017 com 90 mulheres iranianas resistentes à insulina com SOP, também relatou efeitos benéficos da suplementação de vitamina D nos perfis metabólicos. Suplementações de vitamina D foram fornecidas de forma diferente entre os grupos (n=30), sendo altas doses de vitamina D + metformina (4.000 UI/dia) ou baixas doses de vitamina D + metformina (1.000 UI/dia) ou vitamina D placebo + metformina, por 12 semanas. Após o período de intervenção, a suplementação de alta dose de vitamina D demonstrou um aumento significativo nos valores de 25(OH)D, em comparação com o grupo de baixa dose e placebo ( $+12,0 \pm 2,5$  vs.  $+5,9 \pm 4,4$  e  $+0,2 \pm 0,9$  ng/mL, respectivamente,  $P < 0,001$ ), além de aumentos na SHBG e TAC. Porém, não houve diferença nos valores de MDA após a suplementação em nenhum dos grupos.

Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com mulheres entre 18 e 40 anos diagnosticadas com SOP, Ostadmohammadi *et al.* também relataram uma redução significativa nos níveis de MDA ( $\beta - 0,25$   $\mu\text{mol/L}$ ; IC 95%,  $-0,40$ ,  $-0,10$ ;  $P = 0,001$ ) após doze semanas de suplementação oral de 50.000 UI de vitamina D a cada 2 semanas mais  $8 \times 10^9$  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.

Contrastando com os estudos acima, Fatemi *et al.* não relataram redução do estado oxidante após a suplementação com vitaminas D3 e E. O estudo incluiu 105 mulheres inférteis com SOP agendadas para injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), que foram aleatoriamente designadas no grupo de tratamento (n=52) e receberam comprimidos de vitamina E (400 mg/dia) e vitamina D3 (50.000 UI/ uma em duas semanas e 3300 UI/dia) ou placebo (n=53). As pacientes começaram a consumir os comprimidos 2 semanas antes da ingestão da pílula anticoncepcional oral combinada e continuaram até a administração da Gonadotrofina Coriônica humana (hCG), aproximadamente oito semanas. Após o período de intervenção, o grupo de tratamento apresentou um aumento significativo de vitamina D ( $P < 0,001$ ), em comparação com a linha de base, além disso, o nível folicular e sérico de MDA e TAC não demonstraram diferença no grupo de tratamento, em relação ao placebo. No entanto, o MDA sérico foi significativamente maior em comparação com MDA folicular ( $P < 0,001$ ) e o TAC apresentou um nível significativamente menor em relação ao TAC folicular ( $P < 0,001$ ), em ambos os grupos.

## 6 DISCUSSÃO

Como uma desordem complexa e multifacetada, relatada em pacientes com manifestações clínicas heterogêneas com diferentes fenótipos, a patogênese da SOP permaneceu amplamente desconhecida até agora. Nas últimas décadas, os pesquisadores se concentraram na presença de inflamação de baixo grau e contribuição do EO para progressão de distúrbios endócrinos, reprodutivos e metabólicos em pacientes com SOP (MANCINI *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2021).

A atual revisão sistemática incluiu sete estudos avaliando a relação entre os níveis séricos de vitamina D e os níveis séricos de biomarcadores oxidativos. Os estudos transversais demonstraram resultados conflitantes, com um estudo encontrando uma correlação negativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e níveis séricos de MDA, TAC e GSH, enquanto a maioria dos estudos relatou resultados amplamente positivos, indicando que a vitamina D, em monoterapia ou combinada, pode obter melhora no perfil metabólico e endócrino de mulheres diagnosticadas com SOP. A heterogeneidade nas populações estudadas pode explicar parte dos dados conflitantes relatados, já que alguns estudos analisaram mulheres ovulatórias normais não inférteis e outros, especificamente, mulheres inférteis e mulheres com fenótipo B-SOP (tabela 2). Além disso, os níveis individuais de vitamina D podem variar, uma vez que são influenciados pela ingestão dietética, raça/etnia, aumento da poluição ambiental, exposição ao sol e área geográfica (LUK *et al.*, 2012).

Estudos anteriores relataram que a deficiência de vitamina D é um problema de saúde comum que desempenha um papel fundamental na fisiopatologia de diversos distúrbios ginecológicos. Em contraste com uma prevalência de 20-48% entre a população geral adulta, uma prevalência relativamente maior de DVD é observada entre mulheres com SOP, aproximadamente 67-85% (LUK *et al.*, 2012; HE *et al.*, 2015). Em nossa revisão, todas as pacientes (n=505) apresentaram níveis basais insuficientes de 25(OH)D, entre 10 ng/mL e 15 ng/mL. Os estudos incluídos foram realizados no Irã, onde a pele das mulheres é amplamente coberta pelas vestimentas, evitando que haja estimulação da produção de vitamina D pela exposição à luz solar, podendo estar associado à DVD.

Os estudos transversais são limitados por sua natureza de avaliar um único ponto de tempo, não levando em consideração as flutuações individuais de vitamina D, bem como possíveis variações sazonais. Portanto, informações mais precisas sobre a relação entre vitamina D sérica e marcadores oxidativos, e a natureza da associação (causalidade), podem ser obtidas a partir de estudos de intervenção prospectivos.

Entre os sete estudos de intervenção incluídos, cinco relataram que a suplementação de vitamina D por 12 semanas em mulheres com SOP diminuiu as concentrações séricas de MDA plasmática em comparação com o grupo controle. Maktabi, Chamani e Asemi (2017) (estudo 5, tabela 1) avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D isolada em mulheres com DVD e fenótipo B-SOP (presença de hiperandrogenismo e disfunção ovulatória, mas não morfologia ovariana policística), diferentemente dos outros quatro estudos que avaliaram vitamina D co-suplementada. Os autores concluíram que após terapia de 12 semanas, as participantes apresentaram diminuição nas concentrações séricas de PCR e MDA no plasma, em comparação com o placebo, mas não influenciou outros biomarcadores de inflamação e EO.

Em uma meta-análise realizada por Murri *et al.* (2013), incluindo 1.481 mulheres (790 com SOP e 691 controles), foi observado um aumento de 47% dos níveis médios de MDA em mulheres com SOP, alteração significativa que sugere um desequilíbrio no estado oxidativo nessas pacientes. Estudos anteriores também demonstraram que aumento da peroxidação lipídica e protéica no fluido folicular podem ter um impacto negativo na qualidade dos oócitos e taxa de fertilização em mulheres com SOP (BERKER *et al.*, 2009; QIAO; FENG, 2011; NUÑEZ-CALONGE *et al.*, 2016).

Considerado um importante marcador de dano oxidativo, o MDA foi investigado anteriormente por Foroozanfard *et al.* (2015), e apresentou uma diminuição significativa após terapia combinada de cálcio e vitamina D por 8 semanas em mulheres com excesso de peso, DVD e diagnosticadas com SOP. As pacientes que suplementaram 1.000 mg de cálcio + 50.000 UI de vitamina D também apresentaram diminuição na pontuação do modelo de homeostase da função de células B estimada por avaliação (HOMA-B) e na PCR de alta sensibilidade, em comparação com a atuação do cálcio sozinho, vitamina D sozinho e grupos placebo.

Quatro estudos encontraram uma correlação positiva entre a terapêutica com vitamina D e níveis de TAC plasmático. Definido como um biomarcador antioxidante, responsável pela medição do potencial antioxidante dos fluidos corporais, o TAC tem sido relatado como significativamente baixo em várias doenças, incluindo a SOP (SULAIMAN *et al.*, 2018). Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados mostrou que mulheres com SOP que tomam suplementos de vitamina D diminuíram significativamente os níveis de MDA e PCR e aumentaram os níveis de TAC, porém não apresentaram efeitos significativos nos níveis de GSH (AKBARI *et al.*, 2018).

Dentre os estudos incluídos na revisão, Jamilian *et al.* (2018) (estudo 6, tabela 1), sugeriram alterações significativas nos níveis plasmáticos de TAC e MDA após suplementação combinada de vitamina D e ômega-3 em mulheres com SOP. Igualmente, Ostadmohammadi *et al.* (2019) (estudo 7, tabela 1) concluíram que probióticos e vitamina D coadministrados por 12 semanas a mulheres com SOP reduziram os níveis de MDA e aumentaram os níveis de TAC e GSH total em comparação com o placebo. Avaliando a co-suplementação de vitamina D, zinco, cálcio e magnésio em mulheres com SOP, Maktabi, Jamilian e Asemi (2018) (estudo 2, tabela 1) descobriram que houve reduções significativas de MDA plasmático e aumento nas concentrações plasmáticas de TAC, apesar do estudo apresentar limitações importantes, incluindo pequeno tamanho amostra, curta duração de intervenção e pequenas doses de suplemento. É válido reiterar que as Diretrizes da *Endocrine Society* recomendam a suplementação com 50.000 UI de vitamina D2 ou vitamina D3 uma vez por semana durante 8 semanas para adultos com DVD (HOLICK *et al.*, 2011).

Achados semelhantes foram observados por Jamilian *et al.* (2017) (estudo 1, tabela 1), indicando que os efeitos benéficos nos valores de TAC se devem ao tratamento com alta dose de vitamina D em mulheres com RI e SOP, em comparação com os grupos de baixa dose de vitamina D e placebo. Além disso, a suplementação com 4.000 UI de vitamina D, por 12 semanas, resultou em reduções significativas na insulina sérica, HOMA-IR, níveis séricos de testosterona total, FAI e hirsutismo, e um aumento de SHBG, o que vai de encontro aos resultados obtidos, anteriormente, em uma meta-análise conduzida por He *et al.* (2015), envolvendo 3.182 participantes. O estudo concluiu que a desregulação do metabolismo da vitamina D pode ser uma consequência da SOP, uma vez que os estudos de intervenção não sugeriram alterações nas funções metabólicas e endócrinas de mulheres com SOP, após terapia com vitamina D; apesar da associação ter sido observada em estudos transversais e de caso-controle. Tal discrepância pode ter alguns motivos, incluindo: curta duração do estudo (três dos seis estudos em meta-análise de He *et al.* (2015) tiveram duração inferior a 3 meses), responsável por causar efeito não significativo sobre o hiperandrogenismo; e a diferença entre os níveis basais de vitamina D, níveis de insulina e pontuação HOMA-IR das pacientes recrutadas para os estudos intervencionistas.

Para além destas observações, Ostadmohammadi *et al.* (2019) (estudo 7, tabela 1) e Nasri *et al.* (2018) (estudo 4, tabela 1) também encontraram aumentos significativos nos níveis plasmáticos de GSH (cofator de várias enzimas antioxidantes e marcador de EO) após suplementação com vitamina D em pacientes com SOP. Ainda em 2015, Foroozanfard *et al.* já haviam relatado o aumento das concentrações plasmáticas de

GSH após suplementação com vitamina D. O EO está associado à patogênese da SOP e tal melhora nos níveis de GSH, diminuição da produção de ERO e redução da produção de fatores pró-inflamatórios pela vitamina D podem explicar os seus efeitos antioxidantes (ZHANG *et al.*, 2019).

Em contraste com todos os resultados positivos citados, Fatemi *et al.* (2017) (estudo 3, tabela 1) não encontraram alterações significativas nos fatores oxidativos após 8 semanas de suplementação combinada com vitamina E e vitamina D3 em mulheres inférteis com SOP. A intervenção apresentou uma melhora significativa nos níveis séricos de vitamina D e aumento nas taxas de implantação clínica e gravidez nas pacientes do grupo de tratamento, em comparação com o grupo controle. Entretanto, não houve redução dos marcadores oxidativos, como MDA, e aumento nos níveis séricos de TAC; apesar disso ter sido observado no dia da coleta do óvulo, no qual o EO ainda não havia sido induzido nas pacientes. Segundo Agarwal *et al.* (2008), a estimulação ovariana pode influenciar a produção de ERO e perturbação no equilíbrio redox, levando ao EO. Assim, os resultados encontrados estão de acordo com a literatura e indicam que a dosagem utilizada de vitamina D3 e vitamina E não foram suficientes para superar ou reverter o EO induzido após a fertilização *in vitro*.

Cabe destacar que uma das limitações do estudo foi a ausência da descrição dos níveis de vitamina E após o tratamento. Os autores afirmam que tais achados não adicionam suporte clínico à evidência proposta de sucesso da ICSI por mecanismos antioxidantes, uma vez que o aumento observado na implantação do grupo de tratamento pode ser devido aos maiores níveis de vitamina D3 nas pacientes; além disso, sugerem a realização de pesquisas com intervenções separadas para ambas as vitaminas, visando entender o papel de cada micronutriente, separadamente, no aumento das taxas de implantação e gravidez.

Os pontos fortes desta revisão incluem a pesquisa bibliográfica abrangente, a especificação dos critérios de inclusão e exclusão para os estudos, os métodos explícitos de extração de dados e as medidas utilizadas para reduzir a influência do viés. O trabalho também apresentou algumas limitações, incluindo variações entre os estudos acerca do tamanho amostral, idade, metodologia e doses da intervenção da vitamina D, além do número limitado de estudos revisados e a falta de análises de diferentes fenótipos da SOP. Considerando o fato da SOP ser uma doença heterogênea, é difícil estudar a influência exata da vitamina D no estado oxidativo nessas pacientes, dessa forma, o ideal seria realizar estudos específicos com mulheres que apresentem diferentes fenótipos da síndrome. Ignorar tal heterogeneidade talvez seja um dos motivos pelos quais resultados discrepantes têm sido relatados na literatura.

Apesar das considerações acima, em conformidade com a maioria dos estudos mencionados, endossamos que a suplementação de vitamina D parece influenciar significativamente os níveis de MDA, TAC e GSH. A aplicação precoce da terapêutica em mulheres com SOP pode melhorar as consequências metabólicas ocasionadas pelo EO, inclusive o uso da vitamina D isolada, que demonstrou atuar positivamente nos biomarcadores MDA e TAC. No entanto, em geral, existem poucos trabalhos que tratam do efeito da suplementação com vitamina D, em monoterapia ou combinada, nos parâmetros oxidativos de pacientes com SOP. Nossos resultados, portanto, precisam ser ainda mais validados por estudos prospectivos maiores, com populações diversas (mulheres com e sem SOP com diferentes nacionalidades e fenótipos da SOP), maior amostragem e avaliação de outros marcadores oxidativos, visando maior entendimento do efeito da vitamina D no resgate dos danos causados pelo EO em mulheres com SOP.

## 7 CONCLUSÃO

Há evidências importantes sugerindo o papel da vitamina D no resgate dos danos oxidativos na fisiopatologia da SOP. Na maioria dos estudos incluídos na presente revisão, os dados suportam a tese de que a suplementação de vitamina D (monoterapia ou combinada) é eficaz na diminuição dos níveis séricos de MDA e aumento dos níveis séricos e plasmáticos de TAC e GSH, demonstrando efeito protetor contra o EO.

Considerando que o EO desempenha um papel significativo na reprodução feminina e está positivamente correlacionado com o hiperandrogenismo, obesidade e RI em mulheres com SOP, estudos comprovaram que a terapêutica com vitamina D, além de alterar os marcadores oxidativos, também influencia positivamente nos níveis séricos da testosterona total, insulina, FAI, HOMA-IR e hirsutismo, demonstrando a correlação da vitamina D com a diminuição do EO, influenciando diretamente nas disfunções metabólicas e endócrinas ocasionadas pela síndrome.

No entanto, a literatura sobre a associação entre o status de vitamina D e o desequilíbrio redox na SOP é insuficiente e tem fornecido à comunidade científica resultados conflitantes. Até o momento, existem poucos achados atraentes, especialmente quando se trata de estudos intervencionais, dessa forma, se faz necessária a realização de investigações mais detalhadas, com amostras maiores e heterogêneas, para entender melhor o efeito da vitamina D nos níveis de biomarcadores oxidativos e consequências endócrinas, metabólicas e reprodutivas na SOP.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. et al. Redox Considerations in Female Reproductive Function and Assisted Reproduction: From Molecular Mechanisms to Health Implications. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 8, p. 1375–1404, 1 ago. 2008. DOI 10.1089/ars.2007.1964. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2007.1964>. Acesso em: 6 jan. 2022.
- 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 = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme**, v. 50, n. 4, p. 271–279, abr. 2018. DOI 10.1055/s-0044-101355. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0044-101355>. Acesso em: 15 maio. 2022.
- ALQUAIZ, A. M. et al. Association between standardized vitamin 25(OH)D and dyslipidemia: a community-based study in Riyadh, Saudi Arabia. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 25, p. 4, 2020. DOI 10.1186/s12199-019-0841-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964076/>. Acesso em: 18 abr. 2022.
- ALVAREZ, J. A.; ASHRAF, A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. **International Journal of Endocrinology**, v. 2010, p. 351385, 2010. DOI 10.1155/2010/351385. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778451/>. Acesso em: 21 mar. 2022.
- AMREIN, K. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European Journal of Clinical Nutrition**, p. 1–16, 20 jan. 2020. DOI 10.1038/s41430-020-0558-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091696/>. Acesso em: 19 jan. 2022.
- ANDRADE, V. H. L. D. et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 867–871, dez. 2016. DOI 10.1590/1806-9282.62.09.867. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/5hf9hLhLbGHHVFDqQ78DDPj/?lang=en>. Acesso em: 16 jan. 2022.
- AZZIZ, R. et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4237–4245, 1 nov. 2006. DOI 10.1210/jc.2006-0178. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>. Acesso em: 6 fev. 2022.
- AZZIZ, R.; ADASHI, E. Y. Stein and Leventhal: 80 years on. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 2, p. 247.e1-247.e11, 1 fev. 2016. DOI 10.1016/j.ajog.2015.12.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.013>. Acesso em: 19 fev. 2022.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629–643, ago. 2010. DOI 10.1590/S1415-52732010000400013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>. Acesso em: 18 jan. 2022.

BERKER, B. et al. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. **Human Reproduction**, v. 24, n. 9, p. 2293–2302, 1 set. 2009. DOI 10.1093/humrep/dep069. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep069>. Acesso em: 13 jan. 2022.

BRENNAN, K. M. et al. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 74, n. 4, p. 223–231, abr. 2019. DOI 10.1097/OGX.0000000000000661. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6952118/>. Acesso em: 21 mar. 2022.

BUDANI, M. C.; TIBONI, G. M. Effects of Supplementation with Natural Antioxidants on Oocytes and Preimplantation Embryos. **Antioxidants**, v. 9, n. 7, p. 612, jul. 2020. DOI 10.3390/antiox9070612. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/7/612>. Acesso em: 17 jan. 2022.

CALCIUM, I. OF M. (US) C. TO R. D. R. I. FOR V. D. AND et al. **Overview of Vitamin D**. [s.l.] National Academies Press (US), 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

CHEREAU, A. **Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires : premier mémoire contenant : 1Les considérations anatomiques et physiologiques : 2L'agénésie et les vices de conformation des ovaires : 3L'inflammation aigue des ovaires (ovarite aigue)**. [s.l.] Paris: Fortin, Masson et cie, 1844. Disponível em: <https://wellcomecollection.org/works/rdbh532x>. Acesso em 21 jan. 2022.

DAS, M. et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 3, p. 881–887, mar. 2008. DOI 10.1210/jc.2007-1650. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679149/>. Acesso em: 13 jan. 2022.

DENNIS, N. A. et al. The Level of Serum Anti-Müllerian Hormone Correlates with Vitamin D Status in Men and Women But Not in Boys. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 7, p. 2450–2455, 1 jul. 2012. DOI 10.1210/jc.2012-1213. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1213>. Acesso em: 20 jan. 2022.

DING, H. et al. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 741764, 20 out. 2021. DOI 10.3389/fendo.2021.741764. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8564180/>. Acesso em: 15 fev. 2022.

DRÖGE, W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47–95, 1 jan. 2002. DOI 10.1152/physrev.00018.2001. DOI 10.1152/physrev.00018.2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>. Acesso em: 14 fev. 2022.

DUARTE, T. L.; JONES, G. D. D. Vitamin C modulation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced damage and iron homeostasis in human cells. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 43, n. 8, p. 1165–1175, 15 out. 2007. DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.017>. Acesso em: 10 jan. 2022.

DUMESIC, D. A. et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 5, p. 487–525, out. 2015. DOI 10.1210/er.2015-1018. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>. Acesso em: 22 fev. 2022.

DUMESIC, D. A.; ABBOTT, D. H. Implications of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Oocyte Development. **Seminars in reproductive medicine**, v. 26, n. 1, p. 53–61, jan. 2008. DOI 10.1055/s-2007-992925. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655636/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

ERICKSON, G. F.; SHIMASAKI, S. The physiology of folliculogenesis: the role of novel growth factors. **Fertility and Sterility**, v. 76, n. 5, p. 943–949, 1 nov. 2001. DOI 10.1016/S0015-0282(01)02859-X. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02859-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02859-X). Acesso em: 22 fev. 2022.

FANG, F. et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 26, p. 53–60, 1 fev. 2017. DOI 10.1016/j.ctcp.2016.11.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.008>. Acesso em: 23 mar. 2022.

FATEMI, F. et al. Role of vitamin E and D<sub>3</sub> supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. **Clin Nutr ESPEN**, p. 23–30, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.002>. Acesso em: 10 abr. 2022.

FILIPPOU, P.; HOMBURG, R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 4, p. 421–432, 1 jul. 2017. DOI 10.1093/humupd/dmx013. DOI 10.1093/humupd/dmx013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx013>. Acesso em: 22 fev. 2022.

FOROOZANFARD, F. et al. Calcium plus vitamin D supplementation influences biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight and vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Clinical Endocrinology**, v. 83, n. 6, p. 888–894, 2015. DOI 10.1111/cen.12840. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.12840>. Acesso em: 15 maio. 2022.

FRANASIÁK, J. et al. Vitamin D binding protein is lower in infertile patients compared to fertile controls: a case control study. **Fertility Research and Practice**, v. 3, p. 14, 10 out. 2017. DOI 10.1186/s40738-017-0042-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635528/>.12840. Acesso em: 20 jan. 2022.

GALVÃO, L. O. et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Revista Brasília Médica**, v. 50, n. 4, p. 324–332, 2013. Disponível em: <https://rbm.org.br/details/113/pt-BR>. Acesso em: 18 jan. 2022.

GONZÁLEZ, F. et al. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stress in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 1, p. 336–340, 1 jan. 2006. DOI 10.1210/jc.2005-1696. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1696>. Acesso em: 5 abr. 2022.

- HAHN, S. et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. **Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme**, v. 37, n. 7, p. 438–444, jul. 2005. DOI 10.1055/s-2005-870236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034717/>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- HE, C. et al. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4555–4577, 8 jun. 2015. DOI 10.3390/nu7064555. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488802/>. Acesso em: 19 jan. 2022.
- HOLGUIN, F.; FITZPATRICK, A. Obesity, asthma, and oxidative stress. **Journal of Applied Physiology**, v. 108, n. 3, p. 754–759, 1 mar. 2010. DOI 10.1152/jappphysiol.00702.2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00702.2009>. Acesso em: 12 jan. 2022.
- HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 6, p. 1678S-1688S, 1 dez. 2004. DOI 10.1093/ajcn/80.6.1678S. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>. Acesso em: 18 jan. 2022.
- HOLICK, M. F. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. **Molecular Aspects of Medicine, Emerging Roles of Vitamin D**. v. 29, n. 6, p. 361–368, 1 dez. 2008. DOI 10.1016/j.mam.2008.08.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.008>. Acesso em: 17 jan. 2022.
- HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 1 jul. 2011. DOI 10.1210/jc.2011-0385. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. Acesso em: 14 maio. 2022.
- HU, Z. et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. **Medicine**, v. 98, n. 14, p. e14970, 5 abr. 2019. DOI 10.1097/MD.00000000000014970. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456062/>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- IBÁÑEZ, L. et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 88, p. 371–395, 2017. DOI 10.1159/000479371. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000479371>. Acesso em: 28 jan. 2022.
- IRANI, M. et al. Vitamin D Increases Serum Levels of the Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products in Women With PCOS. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 5, p. E886–E890, 1 maio 2014. DOI 10.1210/jc.2013-4374. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4374>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1 fev. 1996. DOI 10.1016/0197-2456(95)00134-4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0197245695001344>. Acesso em: 2 jun. 2022.

- 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**, v. 9, n. 12, p. 1280, 24 nov. 2017. DOI 10.3390/nu9121280. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748731/>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- 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. **Journal of Affective Disorders**, v. 238, p. 32–38, 1 out. 2018. DOI 10.1016/j.jad.2018.05.027. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.027>. Acesso em: 10 abr. 2022.
- KALYANARAMAN, R.; PAL, L. A Narrative Review of Current Understanding of the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4905, 5 maio 2021. DOI 10.3390/ijms22094905. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8124569/>. Acesso em: 6 mar. 2022.
- KAYA, C. et al. Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 4, p. 1372–1377, 1 out. 2009. DOI 10.1016/j.fertnstert.2008.08.016. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03362-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03362-1/fulltext). Acesso em: 21 jan. 2022.
- KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T.; HURLEY, D. L. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 8, p. 752–758, 1 ago. 2010. DOI 10.4065/mcp.2010.0138. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60190-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60190-0/fulltext). Acesso em: 21 mar. 2022.
- KHAN, H. et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 72, n. 1, p. 89–97, fev. 2013. DOI 10.1017/S0029665112002765. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665112002765>. Acesso em: 19 jan. 2022.
- KINUTA, K. et al. Vitamin D Is an Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads\*. **Endocrinology**, v. 141, n. 4, p. 1317–1324, 1 abr. 2000. DOI 10.1210/endo.141.4.7403. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/endo.141.4.7403>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- KRUL-POEL, Y. H. M. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 12, p. e0204748, 4 dez. 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0204748. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279035/>. Acesso em: 23 mar. 2022.
- ŁAGOWSKA, K.; BAJERSKA, J.; JAMKA, M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1637, 2 nov. 2018. DOI 10.3390/nu10111637. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266903/>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- LIN, H. et al. The Prevalence and Factors Associated With Anxiety-Like and Depression-Like Behaviors in Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p.

709674, 20 out. 2021. DOI 10.3389/fpsy.2021.709674. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.709674>. Acesso em: 22 mar. 2022.

LU, J. et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 16, p. 80, 20 ago. 2018. DOI 10.1186/s12958-018-0391-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102891/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

LUK, J. et al. Relevance of vitamin D in reproduction. **Human Reproduction**, v. 27, n. 10, p. 3015–3027, 1 out. 2012. DOI 10.1093/humrep/des248. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/des248>. Acesso em: 20 jan. 2022.

MAHALINGAIAH, S.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 19, n. 11, p. 1561–1574, 2015. DOI 10.1517/14728222.2015.1101067. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1101067>. Acesso em: 12 jan. 2022.

MAHMOUDI, T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 4, p. 1381–1383, 1 out. 2009. DOI 10.1016/j.fertnstert.2009.05.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.002>. Acesso em: 20 jan. 2022.

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. **Hormone and Metabolic Research**, v. 49, n. 7, p. 493–498, jul. 2017. DOI 10.1055/s-0043-107242. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-107242>. Acesso em: 10 abr. 2022.

MAKTABI, M.; JAMILIAN, M.; ASEMI, Z. Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Biological Trace Element Research**, v. 182, n. 1, p. 21–28, 1 mar. 2018. DOI 10.1007/s12011-017-1085-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1085-0>. Acesso em: 10 abr. 2022.

MANCINI, A. et al. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1667, 7 fev. 2021. DOI 10.3390/ijms22041667. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915804/>. Acesso em: 31 mar. 2022.

MARCONDES, J. A. M. et al. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 972–979, ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/abem/a/yZMFY4ZtsDd34jm7j4dCHMP/?lang=en>. Acesso em: 24 mar. 2022.

MARTELLI, F.; NUNES, F. M. F. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54–57, set. 2014. DOI 10.21800/S0009-67252014000300017. Disponível em: <https://doi.org/10.21800/S0009-67252014000300017>. Acesso em: 18 dez 2021.

MIAO, C.-Y. et al. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 19, n. 4, p. 2641–2649, abr. 2020. DOI 10.3892/etm.2020.8525. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086222/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

MOHAMMADI, M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. **International Journal of Preventive Medicine**, v. 10, p. 86, 17 maio 2019. DOI 10.4103/ijpvm.IJPVM\_576\_17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547785/>. Acesso em: 21 dez. 2021.

MOTI, M. et al. Oxidative stress and anti-oxidant defense system in Iranian women with polycystic ovary syndrome. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v. 13, n. 6, p. 373–378, jun. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555058/>. Acesso em: 12 fev. 2022.

MOUSA, A. et al. Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. **Minerva Endocrinologica**, v. 40, n. 3, p. 213–230, set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714787/>. Acesso em: 24 mar. 2022.

MURRI, M. et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 19, n. 3, p. 268–288, 1 maio 2013. DOI 10.1093/humupd/dms059. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>. Acesso em: 8 jan. 2022.

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**, v. 43, n. 1, p. 1–10, 2 jan. 2018. DOI 10.1080/07435800.2017.1346661. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1346661>. Acesso em: 10 abr. 2022.

NESTLER, J. E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 47–54, 3 jan. 2008. DOI 10.1056/NEJMct0707092. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMct0707092>. Acesso em: 24 mar. 2022.

NUÑEZ-CALONGE, R. et al. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 32, n. 4, p. 446–456, 1 abr. 2016. DOI 10.1016/j.rbmo.2015.12.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.010>. Acesso em: 21 mar. 2022.

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. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, p. 5, 21 jan. 2019. DOI 10.1186/s13048-019-0480-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340184/>. Acesso em: 10 abr. 2022.

PAFFONI, A. et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The “supplementation of vitamin D and reproductive outcome” (SUNDRO) study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, n. 1, p. 395, 1 nov. 2019. DOI 10.1186/s12884-019-2538-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2538-6>. Acesso em: 17 jan. 2022.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 134, p. 178–189, 1 jun. 2021. DOI 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>. Acesso em: 15 maio. 2022.

PALACIO, J. R. et al. The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 144, n. 2, p. 217–222, maio 2006. DOI 10.1111/j.1365-2249.2006.03061.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809652/>. Acesso em: 24 mar. 2022.

PELLATT, L.; RICE, S.; MASON, H. D. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? **Reproduction**, v. 139, n. 5, p. 825–833, 1 maio 2010. DOI 10.1530/REP-09-0415. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0415>. Acesso em: 30 mar. 2022.

PFOTENHAUER, K. M.; SHUBROOK, J. H. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 117, n. 5, p. 301–305, 1 maio 2017. DOI 10.7556/jaoa.2017.055. Disponível em: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2017.055>. Acesso em: 21 mar. 2022.

PORTER, A. G.; JÄNICKE, R. U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. **Cell Death & Differentiation**, v. 6, n. 2, p. 99–104, fev. 1999. DOI 10.1038/sj.cdd.4400476. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/4400476>. Acesso em: 22 mar. 2022.

POSTON, L. et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. suppl\_6, p. 1980S-1985S, 1 dez. 2011. DOI 10.3945/ajcn.110.001156. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001156>. Acesso em: 17 jan. 2022.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 25–37, fev. 2006. DOI 10.1590/S0004-27302006000100005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100005>. Acesso em: 24 mar. 2022.

PRIZANT, H.; GLEICHER, N.; SEN, A. Androgen actions in the ovary: balance is key. **Journal of Endocrinology**, v. 222, n. 3, p. R141–R151, 1 set. 2014. DOI 10.1530/JOE-14-0296. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0296>. Acesso em: 7 fev. 2022.

QIAO, J.; FENG, H. L. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. **Human Reproduction Update**, v. 17, n. 1, p. 17–33, 2011. DOI 10.1093/humupd/dmq032. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>. Acesso em: 21 mar. 2022.

RANJZAD, F. et al. A common variant in the adiponectin gene and polycystic ovary syndrome risk. **Molecular Biology Reports**, v. 39, n. 3, p. 2313–2319, 1 mar. 2012. DOI 10.1007/s11033-011-0981-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0981-1>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ROCHA, A. L. et al. **Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome** F1000Research, , 26 abr. 2019. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/8-565>. Acesso em: 17 jan. 2022

ROKITANSKY, K. et al. **A manual of pathological anatomy**. [s.l.] Philadelphia, Blanchard & Lea, 1855. Disponível em: <http://archive.org/details/manualofpatholog34rokirich>. Acesso em 21 jan. 2022.

ROSA E SILVA, A. C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. p. Cap. 1. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina), 2018.

ROSENFELD, R. L.; EHRMANN, D. A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. **Endocrine Reviews**, v. 37, n. 5, p. 467–520, out. 2016. DOI 10.1210/er.2015-1104. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>. Acesso em 24 fev. 2022.

RUDER, E. H.; HARTMAN, T. J.; GOLDMAN, M. B. Impact of oxidative stress on female fertility. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 21, n. 3, p. 219–222, jun. 2009. DOI 10.1097/GCO.0b013e32832924ba. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32832924ba>. Acesso em: 18 dez. 2021.

SAADIA, Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women. **Medical Archives**, v. 74, n. 4, p. 289–293, ago. 2020. DOI 10.5455/medarh.2020.74.289-293. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7520057/>. Acesso em: 8 fev. 2022.

SABUNCU, T. et al. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease ☆11 ☆Abbreviations: ADA, Am Diabetes Association; AUC, area under curve; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; FG, Ferriman-Gallwey; GSH, reduced glutathione; GSH-Px, glutathione peroxidase; HDL, high density lipoprotein; H2O2, hydrogen peroxide; IGT, impaired glucose tolerance; ISI, insulin sensitivity index; LDL, low density lipoprotein; LPO, Lipid peroxidation; MDA, malondialdehyde; OGTT, oral glucose tolerance test; PCOS, polycystic ovary syndrome; RIA, radioimmunoassay; ROS, reactive oxygen species; SBP, systolic blood pressure; SHBG, sex hormone-binding globulin; SOD, superoxide dismutase; TBA, thiobarbituric acid; WHR, waist-to-hip ratio. **Clinical Biochemistry**, v. 34, n. 5, p. 407–413, 1 jul. 2001. DOI 10.1016/S0009-9120(01)00245-4. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00245-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00245-4). Acesso em: 28 fev. 2022.

SAHEB SHARIF-ASKARI, F. et al. Low Vitamin D Serum Level Is Associated with HDL-C Dyslipidemia and Increased Serum Thrombomodulin Levels of Insulin-Resistant Individuals. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 1599–1607, 12 maio 2020. DOI 10.2147/DMSO.S245742. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231785/>. Acesso em: 18 abr. 2022.

SAK, S. et al. Associations of serum fetuin-A and oxidative stress parameters with polycystic ovary syndrome. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, v. 45, n. 3, p. 116–121, set. 2018. DOI 10.5653/cerm.2018.45.3.116. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125147/>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SAMPSON, H. A relation of one Hannah Taylor, a very extraordinary child of about six years of age, who in face, etc, was as large as a full grown woman; And of what appeared on the dissection of her body. **Philos Trans R Soc**, v. 19, p. 80–82, 1697.

SCALBERT, A.; JOHNSON, I. T.; SALTMARSH, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 81, n. 1, p. 215S-217S, 1 jan. 2005. DOI 10.1093/ajcn/81.1.215S. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.215S>. Acesso em: 5 jan. 2022.

SELIMOGLU, H. et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 33, n. 4, p. 234–238, 1 abr. 2010. DOI 10.1007/BF03345785. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF03345785>. Acesso em: 20 jan. 2022.

SEOW, K.-M. et al. Molecular Mechanisms of Laparoscopic Ovarian Drilling and Its Therapeutic Effects in Polycystic Ovary Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 8147, 31 out. 2020. DOI 10.3390/ijms21218147. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7663012/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

SHAH, R. Emerging Topics in Cardiometabolic and Psychologic Sequelae, Pathogenesis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Review. **Children**, v. 6, n. 8, p. 89, 31 jul. 2019. DOI 10.3390/children6080089. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721393/>. Acesso em: 6 jan. 2022.

SHARMA, R. K.; AGARWAL, A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 3, n. 4, p. 177–199, 3 dez. 2004. DOI 10.1111/j.1447-0578.2004.00068.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5904640/>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SNIDER, A. P.; WOOD, J. R. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. **Reproduction**, v. 158, n. 3, p. R79–R90, 1 set. 2019. DOI 10.1530/REP-18-0583. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0583>. Acesso em: 12 jan. 2022.

SOHAL, R. S.; WEINDRUCH, R. Oxidative Stress, Caloric Restriction, and Aging. **Science (New York, N.Y.)**, v. 273, n. 5271, p. 59–63, 5 jul. 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2987625/>. Acesso em: 21 jan. 2022.

SÓTER, M. O. et al. Peripheral blood-derived cytokine gene polymorphisms and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 227–235, dez. 2015. DOI 10.1016/j.cyto.2015.06.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.008>. Acesso em: 30 mar. 2022.

STEIN, I. F.; LEVENTHAL, M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 29, n. 2, p. 181–191, 1 jan. 1935. DOI 10.2147/IJWH.S166461. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S166461>. Acesso em: 14 jan. 2022.

SULAIMAN, M. A. et al. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. **International Journal of Women's Health**, v. 10, p. 763–771, 28 nov. 2018. DOI 10.1093/humupd/dmq032. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>. Acesso em: 21 mar. 2022.

SUN, Y. et al. Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 6, p. 1641–1650, 1 dez. 2021. DOI 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1203. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1203>. Acesso em: 13 jan. 2022.

TASCANOV, M. B. et al. Relationships between paroxysmal atrial fibrillation, total oxidant status, and DNA damage. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 40, n. 1, p. 5–10, 1 jan. 2021. DOI 10.1016/j.repc.2020.05.011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.011>. Acesso em: 24 jan. 2022.

TEEDE, H. J. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome†‡. **Human Reproduction**, v. 33, n. 9, p. 1602–1618, 1 set. 2018. DOI 10.1093/humrep/dey256. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>. Acesso em: 22 jan. 2021.

TRUMMER, C. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 5, p. 2019–2028, 2019. DOI 10.1007/s00394-018-1760-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1760-8>. Acesso em: 20 jan. 2022.

UYANIKOGLU, H. et al. Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome: a case-controlled descriptive study. **Biomarkers**, v. 22, n. 7, p. 643–647, 3 out. 2017. DOI 10.1080/1354750X.2016.1265004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1265004>. Acesso em: 13 jan. 2022.

VALKO, M. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 1, p. 1–40, 10 mar. 2006. DOI 10.1016/j.cbi.2005.12.009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>. Acesso em: 5 jan. 2022.

VERDOIA, M. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 44, n. 7, p. 634–642, 2014. DOI 10.1111/eci.12281. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.12281>. Acesso em: 25 mar. 2022.

WALCH, K. et al. A common interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 6, p. 1638–1641, 1 jun. 2004. DOI 10.1016/j.fertnstert.2004.01.021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.01.021>. Acesso em: 22 dez. 2021.

WANG, H. et al. Vitamin D and Chronic Diseases. **Aging and Disease**, v. 8, n. 3, p. 346–353, 2 maio 2017. DOI 10.14336/AD.2016.1021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440113/>. Acesso em: 21 mar. 2022.

WEHR, E. et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 5, p. 741–749, 1 maio 2011. DOI 10.1530/EJE-11-0134. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0134>. Acesso em: 20 jan. 2022.

WEHR, E.; PIEBER, T. R.; OBERMAYER-PIETSCH, B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 34, n. 10, p. 757–763, 1 nov. 2011.

DOI 10.3275/7748. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21613813/>. Acesso em: 22 jan. 2022.

WOJCIECHOWSKA, A. et al. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine–Metabolic Profile in PCOS. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, p. 5787, 18 nov. 2019. DOI 10.3390/ijms20225787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888190/>. Acesso em: 18 jan. 2022.

YAU, T. T. et al. Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. **Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi**, v. 23, n. 6, p. 622–634, dez. 2017. DOI 10.12809/hkmj176308. Disponível em: <https://doi.org/10.12809/hkmj176308>. Acesso em: 21 mar. 2022.

ZADEH-VAKILI, A. et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. **Gene**, v. 515, n. 1, p. 193–196, 15 fev. 2013. DOI 10.1016/j.gene.2012.11.049. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.11.049>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ZHANG, J. et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 17, p. 67, 16 ago. 2019. DOI 10.1186/s12958-019-0509-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6698037/>. Acesso em: 20 dez. 2021.