



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

THAYNÁ MENEZES SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO NOS PARÂMETROS
GLICÊMICOS DE MULHERES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

THAYNÁ MENEZES SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO NOS PARÂMETROS
GLICÊMICOS DE MULHERES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

TCC apresentado ao Curso de graduação em
Nutrição da Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória,
como requisito para a obtenção do título de
bacharel em nutrição.

Orientadora: Prof^ª. Maria Izabel Siqueira de Andrade.

Coorientadora: Prof^ª. Keila Fernandes Dourado.

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO

2019

Catálogo na fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE - Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB4-2005

S237e Santos, Thayná Menezes.

Efeitos da suplementação de selênio nos parâmetros glicêmicos de mulheres com síndrome do ovário policístico: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados./Thayná Menezes Santos. - Vitória de Santo Antão, 2019.

57 folhas; il.: fig., tab.

Orientadora: Maria Izabel Siqueira de Andrade.

Coorientadora: Keila Fernandes Dourado.

TCC (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em nutrição, 2019.

Inclui referências e anexos.

1. Síndrome do Ovário Policístico. 2. Selênio. 3. Resistência à insulina I. Andrade, Maria Izabel Siqueira de (Orientadora). II. Dourado, Keila Fernandes (Coorientadora). III. Título.

613.04244 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-061/2019

THAYNÁ MENEZES SANTOS

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE SELÊNIO NOS PARÂMETROS
GLICÊMICOS DE MULHERES COM SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS
RANDOMIZADOS**

TCC apresentado ao Curso de graduação em
Nutrição da Universidade Federal de
Pernambuco, Centro Acadêmico de Vitória,
como requisito para a obtenção do título de
bacharel em nutrição.

Aprovado em: 27/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Keila Fernandes Dourado
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Marina de Moraes Vasconcelos Petribú
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Msc. Niedja Maria da Silva Lima
Universidade Federal de Pernambuco

Para Rivaldo José de Menezes, exemplo de amor e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus e toda espiritualidade maior por ter permitido a conclusão deste trabalho e consequentemente, da graduação me dando forças e guiando meus passos durante esses quatro anos de grandes esforços e lutas.

Agradeço à mulher da minha vida, minha mãe amada, por ter lutado ao meu lado por toda graduação e permitindo com que eu concluísse a graduação e me tornasse uma nutricionista através de seus esforços para sustentar a casa e todo amor, ensinamentos e maior exemplo de como ser uma mulher de verdade.

Agradeço ao meu pai amado por todo esforço desde meu nascimento para me criar ao lado da minha mãe e todo apoio durante minha jornada permitindo com que eu chegasse até aqui.

Minha gratidão eterna ao espírito de luz que foi enviado para me fazer entender o que é um ser humano digno e o que significa amor de verdade, o meu avô querido que hoje repousa na espiritualidade, Rivaldo José de Menezes.

Agradeço ao meu namorado amado que me apoiou mesmo quando tudo parecia mais difícil em todos os sentidos e me ofereceu todo companheirismo, amor e apoio nunca deixando de acreditar e me dizer que eu conseguiria.

Sou grata por todos apoio e confiança que minha família me deu, incluindo minhas avós, tios, tias e primos que tanto amo.

Sou grata por todos apoio de amigas que encontrei durante a graduação: Maria Caroline e Isaura Barbosa que demonstraram ser amigas de verdade e nunca deixaram de me apoiar e estar presente quando precisei. Amigos de longa data que sempre me apoiaram e me acolheram quando precisei e nunca deixaram de acreditar em mim e dar uma palavra de incentivo: Larissa Lemos e Gabriel Filipe obrigada por 9 anos de amizade.

Não poderia deixar de demonstrar minha imensa gratidão à minha orientadora Izabel Siqueira de Andrade, uma pessoa maravilhosa que me acolheu de braços abertos e foi de fundamental importância para a construção do presente trabalho. Não poderia ter encontrado pessoa melhor para caminhar ao meu lado nesta pesquisa. Desejo seu sucesso por toda minha vida!

“Sempre faça tudo com muito amor e fé
em Deus que um dia você chega lá. De
alguma maneira você chega lá”
(Ayrton Senna).

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo verificar, com base na literatura, os efeitos da suplementação de selênio nos parâmetros glicêmicos da síndrome do ovário policístico (SOP). O estudo é uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com busca realizada por dois pesquisadores no período de janeiro a maio de 2019, com delimitação temporal dos últimos dez anos, em base de dados como PUBMED, BIREME e MEDLINE, utilizando as palavras chave síndrome do ovário policístico, selênio e resistência à insulina. Após a busca os artigos foram filtrados de acordo com a temática proposta, utilizando o protocolo PRISMA. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, realizados com mulheres com SOP, em uso de suplementação de selênio, incluindo os idiomas português, espanhol e inglês, sendo selecionados ao final três artigos para compor a revisão sistemática e metanálise. Foi aplicado índice Kappa interavaliadores. As análises estatísticas foram realizadas no *software* MedCalc com apresentação dos *odds ratios* e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Os resultados apontam que a suplementação trouxe efeitos positivos em dois dos três artigos analisados, enquanto em um artigo o efeito foi negativo com aumento da resistência à insulina. Apesar disso, a análise da medida sumarizada pela metanálise demonstrou que não houve efeitos para o grupo de casos com a suplementação de selênio. Esta metanálise mostrou que a suplementação de selênio não se configura como importante no controle glicêmico relacionado à SOP, visto que resultou em maior benefício para o grupo controle dos estudos analisados.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico. Selênio. Resistência à insulina.

ABSTRACT

This study aimed to verify, based on the literature, the effects of selenium supplementation on the glycemic parameters of polycystic ovary syndrome (PCOS). The study is a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials with a search conducted by two researchers from January to May of 2019, with temporal delimitation of the last ten years, in a database such as PUBMED, BIREME and MEDLINE, using the keywords polycystic ovary syndrome, selenium, and insulin resistance. After the search the articles were filtered according to the proposed theme, using the PRISMA protocol. Inclusion criteria were: randomized clinical trials with women with PCOS using selenium supplementation, including the Portuguese, Spanish and English languages. Three articles were selected at the end to compose the systematic review and meta-analysis. We applied Kappa index interavers. Statistical analyzes were performed in *MedCalc software* with presentation of odds ratios and their respective 95% confidence intervals. The results indicate that supplementation had positive effects in two of the three articles analyzed, whereas in one article the effect was negative with increased insulin resistance. Despite this, the analysis of the measure summarized by the meta-analysis showed that there were no effects for the group of cases with selenium supplementation. This meta-analysis showed that selenium supplementation does not appear to be important in the glycoprotein control related to PCOS, since it resulted in greater benefit for the control group of the studies analyzed.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Selenium. Insulin resistance.

LISTA DE ABREVIACÕES

AN	Acantose Nigricante
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GLUT	Transportador de Glicose
HOMA	Homeostatic Model Assessment (Modelo de Avaliação de Homeostase)
IGF	Insulin Growth Factor (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina)
LH	Hormônio luteinizante
PPA-Y	Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma
QUICKI	Quantitative sensitivity check index (Índice de Verificação de sensibilidade quantitativa)
RBGO	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
SOP	Síndrome do ovário policístico
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
VLDL	Very low density lipoprotein (Lipoproteína de muito baixa densidade)
LDL	Low density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão e valor de escore da avaliação da qualidade dos artigos utilizados para a revisão sistemática e metanálise.....33

Tabela 2 - Médias de idade, índice de massa corporal e variação do índice HOMA-IR após o tratamento nas mulheres com SOP avaliadas nos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Primeiro mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).	16
Figura 2 - - Segundo mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).	17
Figura 3 - Terceiro mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).	18
Figura 4 - Características fisiopatológicas da SOP.	19
Figura 5 - Características fisiopatológicas da SOP.	20
Figura 6 - - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos- Protocolo PRISMA.....	30
Figura 7 - Forest Plot da associação entre a suplementação de selênio vs. placebo e parâmetros glicêmicos em mulheres com SOP.	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Síndrome do Ovário Policístico: Conceitos e aspectos epidemiológicos	15
3.2 Mecanismos Fisiopatológicos, Sintomatologia e Diagnóstico Clínico	15
3.3 Síndrome do Ovário Policístico Vs. Insulina	21
3.4 Síndrome do Ovário Policístico Vs. Glicemia	23
3.5 Selênio: Características, funções e fontes	23
3.6 Selênio e Síndrome do Ovário Policístico	25
4 OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo Geral	27
4.2 Objetivos Específicos	27
5 MÉTODOS	28
6 RESULTADOS	31
7 DISCUSSÃO	36
8 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A - PARECER DE REGISTRO DA PROSPERO	47
ANEXO B - NORMAS DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS DA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA	49

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Protocolo de Atenção Básica do Ministério da Saúde (2016), nos sistemas de saúde, tem-se priorizado o cuidado da mulher no campo da saúde reprodutiva, com foco na atenção ao pré-natal, parto, puerpério e planejamento reprodutivo. Também é prioridade de saúde pública a prevenção dos cânceres de colo do útero e de mama, patologias de grande relevância no cenário de saúde pública e bem consolidada na Atenção Básica. Apesar disso, o atendimento integral das mulheres com acolhimento de suas demandas e necessidades, garantia do acesso e respostas, ainda está em processo de consolidação (BRASIL, 2016).

Dentre as doenças mais comuns relacionadas ao sistema reprodutor feminino destacam-se a candidíase, a síndrome do ovário policístico (SOP), endometriose, mioma uterino e os tipos de câncer previamente citados, cujas ações do ministério da saúde têm sido cada vez mais específicas, no intuito de diminuir sua prevalência (BRASIL, 2019).

De modo especial, a SOP vem demonstrando um aumento de sua prevalência, trazendo grandes impactos na saúde da mulher. Concha *et al* (2017), afirmaram que sua etiologia é multifatorial e se caracteriza como uma desordem genética complexa que atinge uma prevalência mundial em torno de 6 a 18% das mulheres em idade reprodutiva, representando uma das principais causas de infertilidade nos dias atuais.

A SOP gera algumas complicações como desregulação do ciclo menstrual, câncer de endométrio e também alguns distúrbios metabólicos, como a disfunção da célula beta-pancreática e elevação de marcadores inflamatórios, como a Proteína C reativa (PCR). Mesmo com fisiopatologia não completamente conhecida, sabe-se que os fatores potenciais envolvem anormalidades na secreção do hormônio liberador de gonadotrofina e resistência à ação da insulina (SHOAEI *et al.*, 2015).

Nesse contexto, segundo o Instituto Paulista de Ginecologia e Obstetrícia (IPGO, 2019) em algumas doenças como a SOP, existe um defeito na ação da insulina, o que leva a um acúmulo de glicose no sangue. Os exames para investigar a resistência à insulina são muito importantes, tanto para o diagnóstico, como também para avaliar as possíveis complicações futuras.

Apesar de sua importância, existem algumas dificuldades nesta avaliação, pois, até hoje, não há um exame específico para o diagnóstico definitivo. Atualmente, a melhor opção é a dosagem da glicemia e da insulina em jejum e pós-prandial (duas horas após a alimentação), ou através do índice de glicemia de jejum/insulina de jejum, que deverá ser menor do que 4,5 (IPGO, 2019). As consequências desta resistência à insulina característica na SOP podem ser

divididas em clínicas e metabólicas. As clínicas incluem puberdade precoce, anovulação, infertilidade, abortos e câncer endometrial. Já as consequências metabólicas estão relacionadas ao diabetes, distúrbios do sono e alterações cardiovasculares (IPGO, 2019).

Devido ao perfil inflamatório típico do quadro da SOP, muitos estudos têm associado a ação de micronutrientes antioxidantes e anti-inflamatórios na patologia, como por exemplo: o selênio. Em 1957, Wrobel *et al.* observaram que a suplementação em baixa dose de selênio impediu o processo de necrose em fígado de ratos e a partir disso estudos têm sugerido efeitos benéficos na manutenção da função imunológica e endócrina, ciclo metabólico e homeostase celular, apresentando, inclusive, ação anticarcinogênica.

Em estudo de revisão, Almondes *et al.* (2010), concluíram que o selênio pode reduzir o risco de câncer, impedindo o ciclo tumoral, estimulando a apoptose e inibindo a migração e invasão celular tumoral, em suplementação com altas doses não tóxicas (400 µg).

O selênio é um mineral essencial encontrado no solo, água e alimentos e embora seja um elemento encontrado naturalmente no organismo, seu nível endógeno oscila entre populações de diferentes áreas geográficas e em diferentes idades numa mesma área, levando à questão de que fatores ambientais e internos teriam influência nos níveis séricos do mineral no corpo humano (WANG *et al.*, 2017). Alimentos como a Castanha do Pará, castanha de caju, carne bovina, por exemplo, são considerados alimentos fonte (BRASIL, 2009; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008).

Wei *et al.* (2015) mostraram a correlação entre selênio e desordens metabólicas, dentre elas a SOP. No entanto seu papel antioxidante nas principais patologias relacionadas ao metabolismo ainda necessita ser mais estudado e revisado.

É de suma importância o estudo ampliado sobre os efeitos da suplementação de selênio para fins terapêuticos, assim como de micronutrientes no geral, em especial, relacionados ao quadro clínico da SOP, mostrando como a ciência da nutrição pode auxiliar na prevenção de doenças e na promoção à saúde da mulher. Assim, o presente trabalho surge a partir da hipótese de que a suplementação de selênio em mulheres com SOP causa efeitos associados a melhoria do perfil glicêmico, sendo, conseqüentemente, importante na modulação do quadro clínico e no controle metabólico da doença, caracterizada por hiperglicemia e resistência à insulina.

2 JUSTIFICATIVA

Devido à importante prevalência mundial de mulheres com SOP, diversos estudos têm mostrado a associação da ingestão de nutrientes com o controle metabólico e perfil inflamatório da patologia. Partindo deste pressuposto, pesquisas acerca dos micronutrientes na patologia vem ganhando força, sobretudo no que diz respeito à investigação da atividade antioxidante do selênio com o objetivo de melhora dos parâmetros glicêmicos comumente desajustados na SOP.

A metanálise se configura como bom componente de estudo para reunião de estudos e posterior análise de concordância entre os mesmos para evidência científica sobre o tema em foco abordado e por isso é de extrema importância nesta revisão para uma maior confiança no estudo.

Com base no exposto, o presente estudo vem a contribuir no manejo clínico de mulheres diagnosticadas com SOP. A partir da análise desta revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados será possível um reconhecimento dos efeitos da suplementação de selênio nos parâmetros glicêmicos na síndrome, permitindo ainda o reforço sobre a importância de uma alimentação equilibrada para a prevenção de doenças e promoção à saúde, além de reforçar a importância dos micronutrientes na homeostase orgânica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Síndrome do Ovário Policístico: Conceitos e aspectos epidemiológicos

Segundo Andra *et al.* (2016), a Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma desordem ginecológica de origem endócrina, metabólica e heterogênea, tendo prevalência variável em torno de 8,7% a 17,8% nas mulheres em idade reprodutiva, afetando cerca de uma em cada 15 mulheres em todo o mundo, onde 50 a 70% dos casos apresentam resistência à insulina associada. No Brasil, são registrados cerca de 2 milhões de novos casos a cada ano. A SOP caracteriza-se por ser uma doença crônica de etiologia desconhecida sendo descrita pela primeira vez no ano de 1935 por Stein e Leventhal.

Estudos evidenciam a influência genética no ambiente intrauterino para a ocorrência da patologia. Tais estímulos podem repercutir em consequências ao longo da vida, como o maior risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão e dislipidemias, possibilitando um maior risco de doenças cardiovasculares na menopausa (MELO *et al.*, 2015).

De acordo com Melo (2015), a SOP pode aparecer em mulheres que nascem com peso adequado para a idade gestacional ou recém-nascidos de mulheres com SOP, confirmando que o componente genético e os fatores ambientais desempenham papéis importantes no desenvolvimento e manutenção do distúrbio em uma população.

As primeiras manifestações clínicas da SOP aparecem, geralmente, na fase da adolescência, estando relacionada às alterações hormonais e/ou mudanças morfológicas ovarianas, assim como ao aumento dos níveis do *Insulin Growth Factor I* (IGF-I) e da insulina, eventos característicos da maturação sexual na fase da puberdade (FARIA *et al.*, 2013).

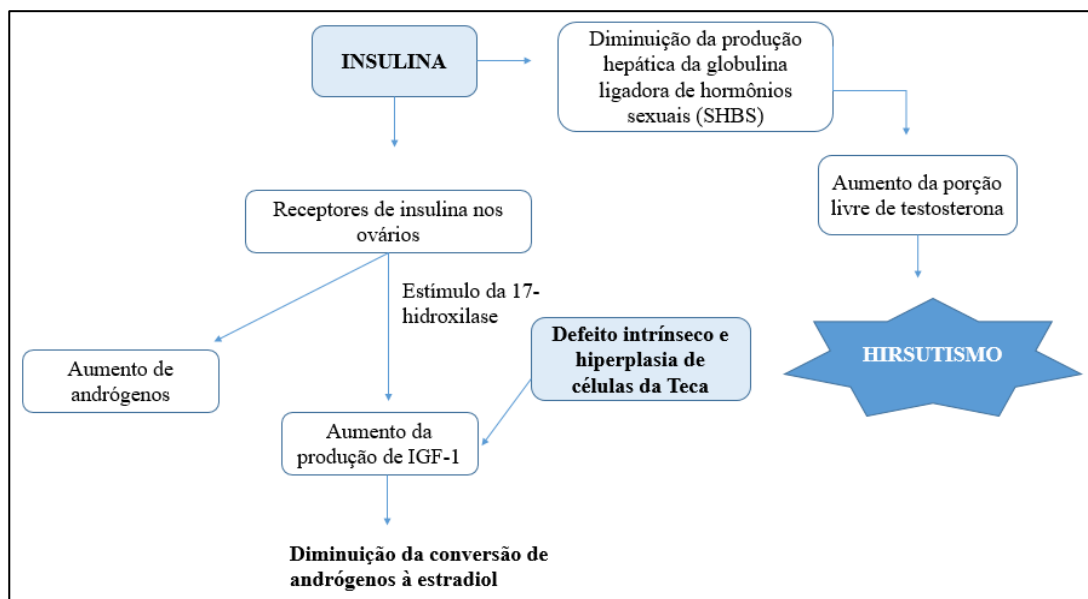
3.2 Mecanismos Fisiopatológicos, Sintomatologia e Diagnóstico Clínico

Várias são as alterações sistêmicas que interagem na SOP, dentre as quais, além das relacionadas à sensibilidade à insulina, as do metabolismo lipídico (dislipidemias) merecem destaque. A obesidade por excesso de peso e/ou de gordura corporal está associada nas mulheres acometidas por ela (PONTES; ALMEIDA, 2016).

A sua fisiopatologia envolve o descontrole na esteroidogênese ovariana por um defeito intrínseco nas células da teca, redução da sensibilidade à insulina (atribuída a um defeito pós-receptor nas vias de sinalização da insulina), excesso de estresse oxidativo, além dos fatores genéticos e ambientais. A hiperplasia das células da teca secreta altas concentrações de androgênios na ausência de fatores tróficos, os quais também afetam as células da granulosa que sintetizam maiores concentrações de hormônio antimülleriano (PONTES; ALMEIDA, 2016).

Segundo o Instituto de Medicina da Reprodução (2018), três mecanismos fisiopatológicos são propostos: O primeiro mecanismo representado na **figura 1**, envolve a resistência à insulina, ocasionando hiperinsulinemia. A insulina age diretamente nos seus respectivos receptores nos ovários, aumentando a produção de andrógenos por estímulo da 17-hidroxilase e aumento da produção de IGF-1, que também estimula a síntese de andrógenos e inibe a aromatase, diminuindo a conversão de andrógenos a estradiol. A hiperinsulinemia e aumento do IGF-1 tem relação com defeito intrínseco e hiperplasia das células da teca. A insulina ainda diminui a produção hepática da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando a porção livre de testosterona podendo levar ao hirsutismo (aumento de pelos pelo corpo) e acne.

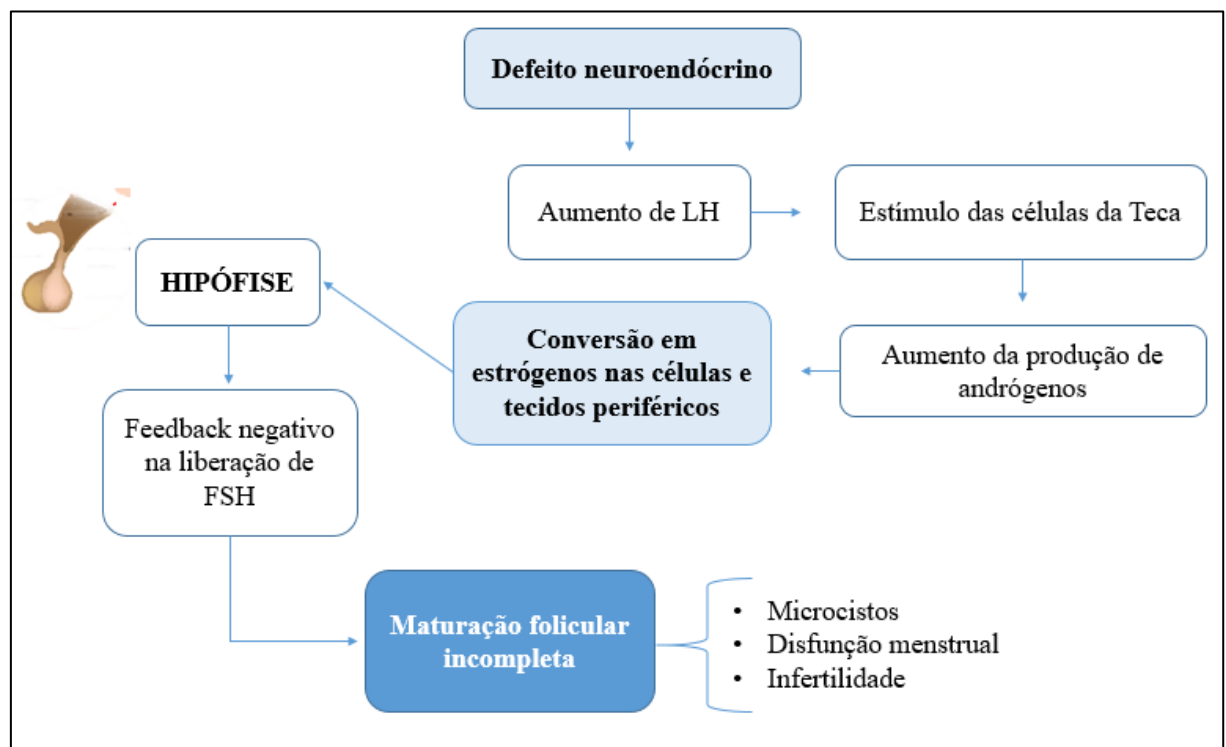
Figura 1 - Primeiro mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).



Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

O segundo mecanismo fisiopatológico representado na **figura 2** envolve o defeito primário neuroendócrino, ocasionando aumento da frequência de pulso e amplitude do LH, estimulando as células da teca a aumentarem a produção de andrógenos. Estes são convertidos em estrógenos nas células da granulosa ou nos tecidos periféricos. O estrogênio estimula a hipófise a manter liberação do LH e, promove feedback negativo na liberação de FSH. Com isso, ocorre uma maturação incompleta folicular levando ao aparecimento de microcistos, disfunção menstrual e infertilidade (PONTES; ALMEIDA, 2016).

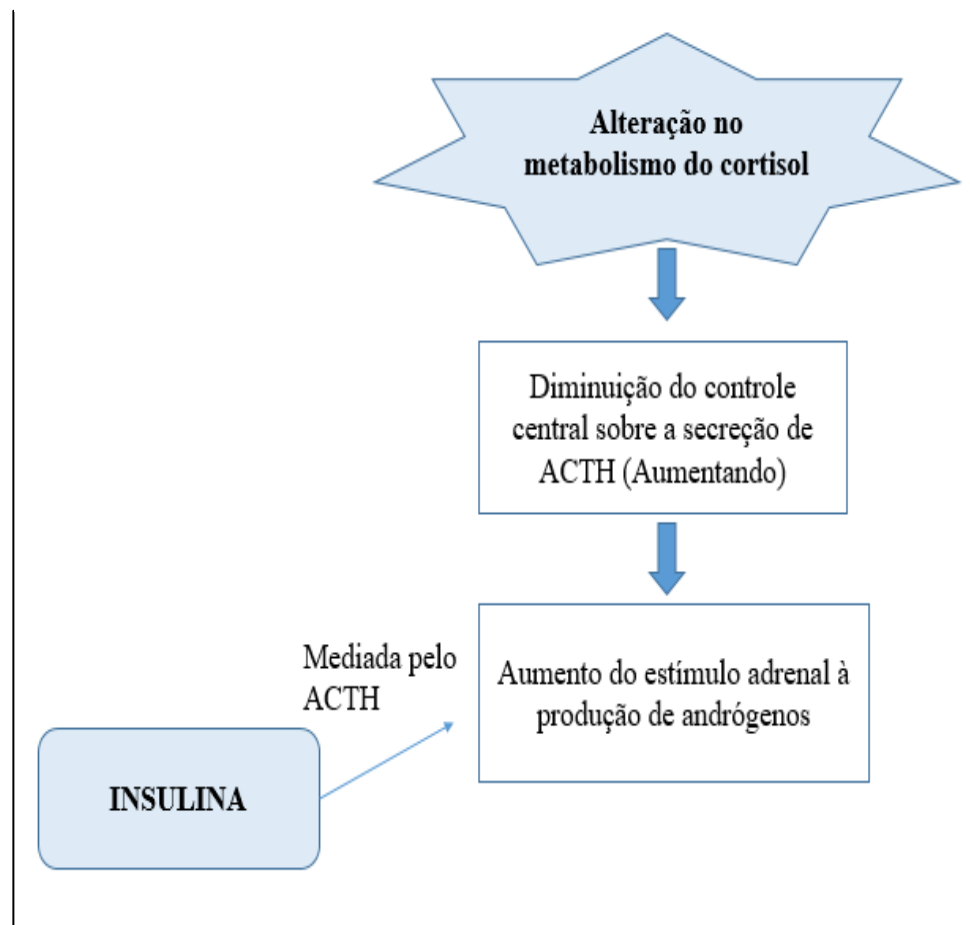
Figura 2 - - Segundo mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).



Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

O terceiro mecanismo proposto representado pelo esquema da **figura 3**, diz respeito à alteração no metabolismo do cortisol, diminuindo o retro controle central sobre a secreção de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico) e, logo, seu aumento. Essa alteração resulta em maior estímulo adrenal à produção de andrógenos. Além disso, a insulina potencializa a produção de andrógenos pelas adrenais, mediada pelo ACTH (INSTITUTO DE MEDICINA DA REPRODUÇÃO, 2018).

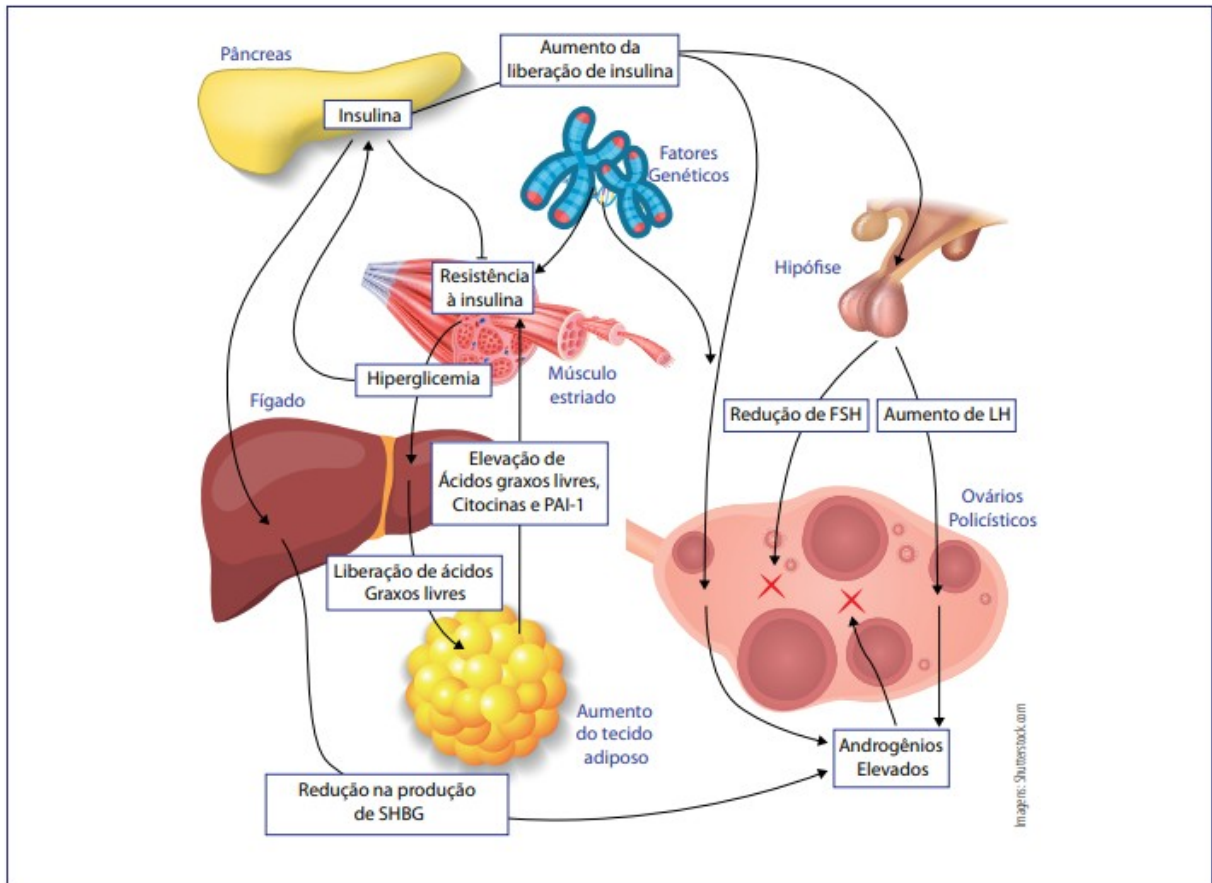
Figura 3 - Terceiro mecanismo fisiopatológico da SOP proposto pelo Instituto de Medicina da Reprodução (2018).



Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

A **figura 4** demonstra, de maneira resumida, as características fisiopatológicas da SOP.

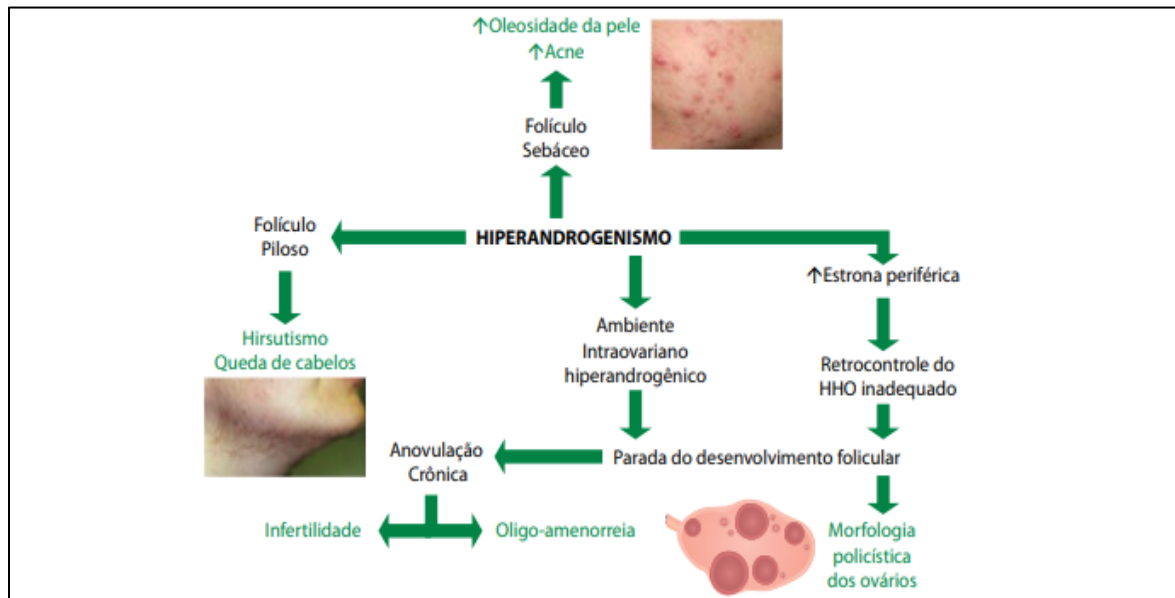
Figura 4 - Características fisiopatológicas da SOP.



Fonte: NESTLER, 2008.

Os sintomas da SOP são variados devido a individualidade do paciente e gravidade de cada caso. Geralmente, pode haver anormalidade na menstruação com períodos de amenorreia, intercalados por períodos de menstruação intensa e prolongada. Sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo podem resultar em características físicas como excesso de pelos faciais e no corpo, acne adulta ou adolescente severa e calvície de padrão masculino. Além disso, há o aparecimento de pequenos cistos nos ovários identificados em ultrassonografia (CAROLO *et al.*, 2017). A **figura 5** abaixo, disponibilizada pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO, 2018) representa bem este processo.

Figura 5 - Características fisiopatológicas da SOP.



Fonte: FEBRASGO, 2018.

O diagnóstico é feito através de consensos previamente publicados, como os propostos pelo NIH (*National Institutes of Health*), que considera dois critérios para o diagnóstico, incluindo a disfunção menstrual e o hiperandrogenismo; pelos órgãos AE-PCOS Society (*The androgen excess*) e PCOS Society (*Polycystic ovary Syndrome society*), que também consideram dois critérios para o diagnóstico que são a disfunção menstrual e/ou presença de ovários policísticos; e o Rotterdam, que é o consenso mais utilizado por considerar três critérios onde deve haver pelo menos dois para o diagnóstico positivo: disfunção menstrual, hiperandrogenismo e ovários policísticos. O consenso de Rotterdam considera que a síndrome pode se manifestar pelos fenótipos mais amplos que os contemplados pelo NIH (MARCONDES; BARCELLOS; ROCHA, 2011).

O tratamento convencional da SOP pode constituir um desafio para a área clínica devido a fatores como a heterogeneidade da síndrome, o seu caráter crônico, as respostas individuais inadequadas e as condições concomitantes que limitam ou impedem determinada estratégia de tratamento (GOODMAN *et al.*, 2015). Em geral, o tratamento é centrado nas queixas atuais da paciente, bem como, na prevenção de consequências à longo prazo. Entre os tratamentos medicamentosos mais frequentemente utilizados estão os contraceptivos orais hormonais, medicamentos com ação antiandrogênica e sensibilizadores de insulina (GOODMAN *et al.*, 2015). O uso de sensibilizadores da insulina passou a ser admitido no

tratamento da SOP após a comprovação de que a resistência à insulina desempenha papel fundamental na sua fisiopatologia (SIVALINGAM *et al.*, 2015).

3.3 Síndrome do Ovário Policístico Vs. Insulina

A etiologia da SOP não é totalmente conhecida, mas muitos investigadores acreditam que a fisiopatogenia esteja relacionada com o metabolismo dos carboidratos, principalmente pela resistência insulínica que possa ter sua origem durante a gestação, quando o estresse oxidativo, resultando de restrição de crescimento piora a captação de glicose pelos tecidos e reduz a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (SKOV *et al.*, 2007). Além disso, os mecanismos adaptativos relacionados à alteração metabólica fetal aumentam a produção de glicocorticóides, que podem também influenciar a produção e a ação da insulina no período neonatal, intensificando o distúrbio dos carboidratos (alteração epigenética). O sedentarismo e a alimentação inadequada podem ter importantes influências no aumento do peso, bem como na hiperinsulinemia e seus impactos na vida adulta dessas pacientes (SOARES JÚNIOR *et al.*, 2014).

A prevalência de resistência à insulina em mulheres com SOP varia de 44% a 70% (DIAMANTI-KANDARAKIS *et al.*, 2012). Este fato pode estar relacionado com a heterogeneidade dos critérios diagnósticos para a síndrome empregados nesses estudos, o histórico genético entre a população avaliada e as diferenças em relação aos métodos e os critérios usados para definir a resistência insulínica e por isso, a real prevalência deste distúrbio ainda é um desafio (CIAMPELLI *et al.*, 2005).

Segundo a Cartilha da FEBRASGO de 2018, há relação entre os níveis séricos de androgênios e a resistência insulínica, ou seja, quanto maior for a concentração androgênica na circulação, maior seria a possibilidade da mulher com SOP desenvolver resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2.

Além das alterações relativas às gonadotrofinas, parece haver um papel significativo da insulina e do IGF-1 na produção anômala de androgênios nestas mulheres. Portadoras de SOP apresentam mais frequentemente resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória independente da presença ou não de obesidade, sendo a resistência tanto para a ação da insulina no músculo estriado, quanto no tecido adiposo (DUMESIC *et al.*, 2015). O aumento da insulina circulante tem efeito direto na produção de androgênios ovarianos, uma vez que esta possui ação sinérgica ao LH nas células da teca, estimulando a produção de androgênios

(DIAMANTI *et al.*, 2008). Além disso, a insulina também está envolvida na redução da produção da proteína carreadora de androgênios (*Steroid Hormone Binding Globulin* – SHBG) pelo fígado (NESTLER *et al.*, 1991), estes dois efeitos somados aumentam a concentração de testosterona livre, ou seja, da fração ativa do hormônio. Estudos mostram que o uso de sensibilizadores periféricos à ação da insulina, como a metformina, por exemplo, reduz os níveis de testosterona circulante em mulheres com SOP, na presença ou não de obesidade (PORETSKY *et al.*, 1999).

O melhor exame para o diagnóstico da resistência à ação da insulina é o “*Clamp*” euglicêmico, que, por apresentar alto custo e ser muito invasivo, é de difícil aplicabilidade na prática clínica. Apesar disto, existem diferentes técnicas que tentam identificar a resistência insulínica, como: a) insulina de jejum; b) glicemia de jejum; c) relação entre glicemia e insulina (G/I) de jejum; b) índice *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), medida da insulina em mUI/L x glicemia em mmol/dL / 22,5; d) teste QUICKI (*Quantitative Sensitivity Check Index*), que consiste no resultado obtido com a seguinte fórmula matemática: $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$; e) teste de tolerância oral à glicose, que consiste na administração de 75 g de glicose e, a seguir, faz-se a determinação de glicemia e insulina nos tempos 0, 30 minutos, 1 e 2 horas; f) teste de tolerância à glicose simplificado (com 75 g de glicose), no qual se faz as dosagens apenas nos tempos 0 e 2 horas (SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2014).

Apesar disso, a identificação clínica de acantose nigricante (AN), caracterizada por ser uma afecção cutânea onde há hiperpigmentação (manchas escuras ou lesões cor cinza e espessas com textura aveludada e às vezes, verrugosa) e hiperqueratose (excesso de queratina) é o principal sinal que mostra a existência da resistência insulínica e denominada, por alguns investigadores, como substituto clínico da hiperinsulinemia em relação às dosagens bioquímicas (NIG, 2016). É um sintoma muito relacionado com a ação da insulina diretamente sobre a pele.

Além da SOP, da síndrome metabólica e do diabetes *mellitus*, a AN pode também aparecer em outras doenças, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, acromegalia, e Síndrome de Cushing (NIG, 2016). As manchas características da AN podem aparecer nas seguintes estruturas: axilas, virilha, pescoço, cotovelos, joelhos, tornozelos, ancas (região lateral do corpo), palmas das mãos e solas dos pés.

3.4 Síndrome do Ovário Policístico Vs. Glicemia

O estado glicêmico da mulher com SOP deve ser avaliado na primeira consulta e reavaliado após um a três anos conforme o risco para desenvolver diabetes *mellitus* segundo as recomendações das diretrizes internacionais de 2018 para a SOP. Além disso, a síndrome é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus*, independente da obesidade de acordo com as diretrizes internacionais (TEEDE *et al.*, 2018).

Segundo Teede *et al.* (2018), o teste oral de tolerância à glicose, a glicemia plasmática de jejum ou a hemoglobina glicada deveriam ser feitas para avaliar o estado glicêmico da paciente com SOP. Além disso, os investigadores destas recomendações afirmam que o teste oral de tolerância à glicose deve ser realizado principalmente nas mulheres de alto risco para o desenvolvimento do diabetes *mellitus*, sendo considerada a mulher de alto risco aquelas com: a) índice de massa corporal $> 25 \text{ kg/m}^2$ ou $> 23 \text{ kg/m}^2$ quando for asiática oriental; b) história de intolerância à glicose ou diagnóstico recente; c) diabetes gestacional; d) história familiar de diabetes *mellitus* do tipo 2; e) hipertensão arterial sistêmica.

O diagnóstico de diabetes *mellitus* é considerado quando a glicemia de jejum for maior do que 126 mg/dL ou o teste de tolerância à glicose após 2 h da ingestão de 75 g de glicose for superior a 200 mg/dL de acordo com Andersen e Glinborg (2018).

3.5 Selênio: Características, funções e fontes

Na literatura, as principais funções atribuídas ao selênio incluem a capacidade antioxidante, a participação na conversão do T4 (tiroxina) em T3 (triiodotironina), proteção contra a ação negativa de metais pesados e xenobióticos, redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis e aumento da resistência do sistema imunológico (BRASIL, 2009).

Segundo Wang *et al.* (2017), o organismo é capaz de absorver no intestino delgado formas orgânicas e inorgânicas de selênio, podendo ser distribuído no corpo nos diversos tecidos, influenciando assim, em funções biológicas diversas, com destaque para a síntese de selenoproteínas, proteínas que incorporam especificamente a selenocisteína na sua cadeia de aminoácidos, sendo, a maioria, enzimas com funções catalíticas. Como exemplo pode-se citar: GPX (Glutathione peroxidase), TrxR (Tiorredoxina redutase) e IDD (Iodotironina desiodase); sendo essas enzimas importantes antioxidantes intracelulares, prevenindo lesões oxidativas e

diminuindo a produção de radicais livres. Por esse efeito, a suplementação de selênio nas doenças metabólicas tem sido alvo de discussão em estudos (WANG *et al.*, 2017).

De acordo com a International Life Sciences Institute do Brasil-ILSI (2009), a quantidade de selênio em alimentos é muito variável entre diferentes regiões e países. Sua concentração nos solos é responsável por um ciclo que afeta tanto animais que consomem as pastagens quanto alimentos vegetais, nos quais a quantidade do mineral é inteiramente dependente do solo. Além disso, a quantidade de proteínas também influencia a concentração de selênio no alimento, uma vez que o mineral pode se incorporar a estas no lugar do enxofre.

Alimentos como a castanha-do-Pará e o rim bovino são considerados as melhores fontes de selênio. Carne bovina, frango, peixe e ovos, além de serem ricos em proteínas, também apresentam quantidades importantes de selênio e em muitos locais são a principal fonte alimentar do mineral (BRASIL, 2009; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). Leite e derivados também podem fornecer boas quantidades do mineral, dependendo da espécie animal e do conteúdo de gordura, onde aqueles com maior quantidade de gordura apresentam as menores concentrações do mineral. Frutas e verduras em geral são pobres em selênio, com exceção daqueles vegetais denominados “acumuladores” de selênio, como alho, mostarda-indiana, brócolis, couve-de-bruxelas, couve-rábano, couve-flor, repolho, cebola e alguns cogumelos, os quais podem fornecer quantidades importantes do mineral quando consumidos adequadamente. Nozes no geral também são consideradas boas fontes de selênio (BRASIL, 2009; NAVARRO-ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2018). Em 2016, Wang *et al* mostraram como principais fontes de selênio: cereais, chá preto, leite, cogumelos, soja, feijão, brotos de bambu, castanha do Brasil (castanha do Pará) e brócolis.

É importante um controle dos níveis séricos de selênio visto que o mesmo pode ser tóxico quando se encontra em quantidades elevadas e o intervalo entre sua deficiência e sua toxicidade é considerado curto (PANCHAL *et al.*, 2017). A toxicidade do selênio é dependente de diversos fatores, entre eles, do composto e do método de administração utilizados, do tempo de exposição, do estado fisiológico e da idade do indivíduo, e da interação com outros compostos (BRASIL, 2009). Além da fragilidade e perda de unhas e de cabelos, a intoxicação por selênio também pode causar alterações gastrintestinais, erupções cutâneas, odor de alho na respiração, fadiga, irritabilidade e anormalidades do sistema nervoso. Também podem ocorrer alterações no funcionamento do sistema endócrino, na síntese de hormônios da tireóide e de hormônios relacionados ao crescimento (NAVARRO-

ALARCON; CABRERA-VIQUE, 2008). De acordo com o *National Institutes for Health* (2001), a RDA (*Recommended Dietary Allowance*) estabelecida de 55 µg/dia para adultos, 60 µg/ dia em gestantes e 70 µg/dia na lactação com limite adicional de até 400 µg/dia não apresentou efeitos adversos.

3.6 Selênio e Síndrome do Ovário Policístico

A hipótese de que o selênio traria efeitos positivos para pacientes com SOP surge do consenso existente na literatura de que pessoas com diabetes *mellitus* são beneficiados com a suplementação do mineral e por sua atividade antioxidante, importância na função imune e modulação da resposta inflamatória, podendo ser relacionado a desordens metabólicas envolvendo estresse oxidativo, incluindo a SOP (HOSSEINZADEH *et al.*, 2015) e da possível proteção cardiovascular.

Chaabane *et al.* (2016) mostraram que a suplementação de selênio trouxe efeitos benéficos reduzindo a peroxidação lipídica, LDL-colesterol, índice aterogênico e aumentou as concentrações de vitamina C e HDL-colesterol, achado que foi bastante interessante, visto que o perfil lipídico alterado e o risco cardiovascular são bem presentes em pacientes com a SOP, sobretudo as que apresentam sobrepeso/obesidade. Wang *et al.* (2014), mostraram efeitos positivos do selênio com ação mimética à insulina para melhoria de pacientes diabéticos com ressalva para altas dosagens (cerca de 438µg/kg/dia).

Mesmo sem o mecanismo de ação na SOP completamente esclarecido na literatura, ensaios clínicos randomizados publicados recentemente mostram alterações em parâmetros relacionados à SOP como níveis de glicemia, insulina e resistência à insulina indicada por níveis de HOMA-IR e HOMA-β além de melhora na fertilidade feminina e masculina como mostrado no estudo feito por Pieczynska e Grajeta em 2015. A redução da hiperinsulinemia pode auxiliar na elevação da proteína ligadora (carreadora) dos esteróides sexuais (SHBG) e reduzir a hiperandrogenemia. Além disso, há consenso de que a identificação e o tratamento da resistência insulínica e/ou intolerância à glicose seriam uma forma de prevenir o diabetes *mellitus* e diminuir o risco de doença cardiovascular (SOARES JÚNIOR; BARACAT, 2014).

Por outro lado, um estudo experimental (WANG *et al.*, 2014) demonstrou efeito negativo da suplementação de selênio com aumento da glicose em jejum e pós-prandial associando altas doses com intolerância à glicose e resistência à insulina em estudo conduzido por 6 semanas em ratos.

Estudos de revisão já mostram o efeito de micronutrientes, como o selênio, na melhoria do metabolismo da glicose, com ação na ativação da insulina ou apresentando efeito mimético, relacionando-se assim com a diminuição do risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica, evento encontrado em aproximadamente 50% das mulheres com SOP, segundo a FEBRASGO (2018); e diabéticos, situação igualmente frequente em pacientes com SOP (PANCHAL, 2017).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Verificar, com base na literatura, os efeitos da suplementação de selênio nos parâmetros glicêmicos da síndrome do ovário policístico.

4.2 Objetivos Específicos

- Verificar os principais marcadores glicêmicos afetados com a administração de selênio;
- Identificar a forma de administração e dosagem que demonstram efeitos na síndrome do ovário policístico;
- Avaliar o tempo de uso do selênio que proporcionam as modificações glicêmicas.

5 MÉTODOS

Estudo de revisão sistemática da literatura conduzido nas bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine*), PUBMED, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Eletronic Library On Line*) e Bireme. As buscas foram realizadas no período de Janeiro a Maio de 2019.

A pergunta condutora utilizada na pesquisa foi elaborada por meio da estratégia PICOS, sendo apresentada da seguinte forma: “A suplementação de selênio é associada à melhora do perfil glicêmico e do quadro clínico de mulheres diagnosticadas com SOP?”. A decisão de incluir a associação com modulação do perfil glicêmico e do quadro clínico da doença na revisão se deu porque essas direções são importantes para o entendimento aprofundado do tema, portanto, a pesquisa incluiu trabalhos que abordam essas vertentes.

A busca teve como palavras chaves: *Polycystic ovary syndrome*, *selenium* e *insulin resistance*, adaptando-se dependendo da base de dados, onde foram utilizado buscas também combinando duas das três palavras chaves para ampliação da busca por artigos e a estratégia de busca adotada para utilização nas bases de dados foi: [((polycystic ovary syndrome) AND selenium) AND insulin resistance].

Os critérios de inclusão dos estudos primários foram determinados previamente, sendo englobados ensaios clínicos randomizados, realizados com mulheres com SOP utilizando a suplementação de selênio, publicados nos idiomas português, espanhol ou inglês, com delimitação temporal de publicações entre os últimos 10 anos.

Os critérios de exclusão foram determinados previamente, sendo excluídos artigos que não eram ensaios clínico randomizados, estudos fora do recorte temporal, estudos experimentais, estudos que não analisaram o perfil glicêmico com a suplementação de selênio.

Foi utilizado o Protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), conforme exposto na **figura 6**, para relatar a seleção dos estudos. Dois pesquisadores independentes realizaram as buscas e identificaram os potenciais estudos primários, sendo aplicado o índice Kappa (κ) para verificação da concordância inter-avaliadores com relação à inclusão ou à não-inclusão dos estudos na revisão sistemática.

A extração dos dados foi feita no *Microsoft Excel* versão 2007 em um protocolo elaborado pelos pesquisadores para coleta de informações como a dosagem, duração do tratamento e forma de administração do selênio, tamanho da amostra, quantificação de casos e controles com efeito após o tratamento, objetivos e limitações relatadas nos estudos

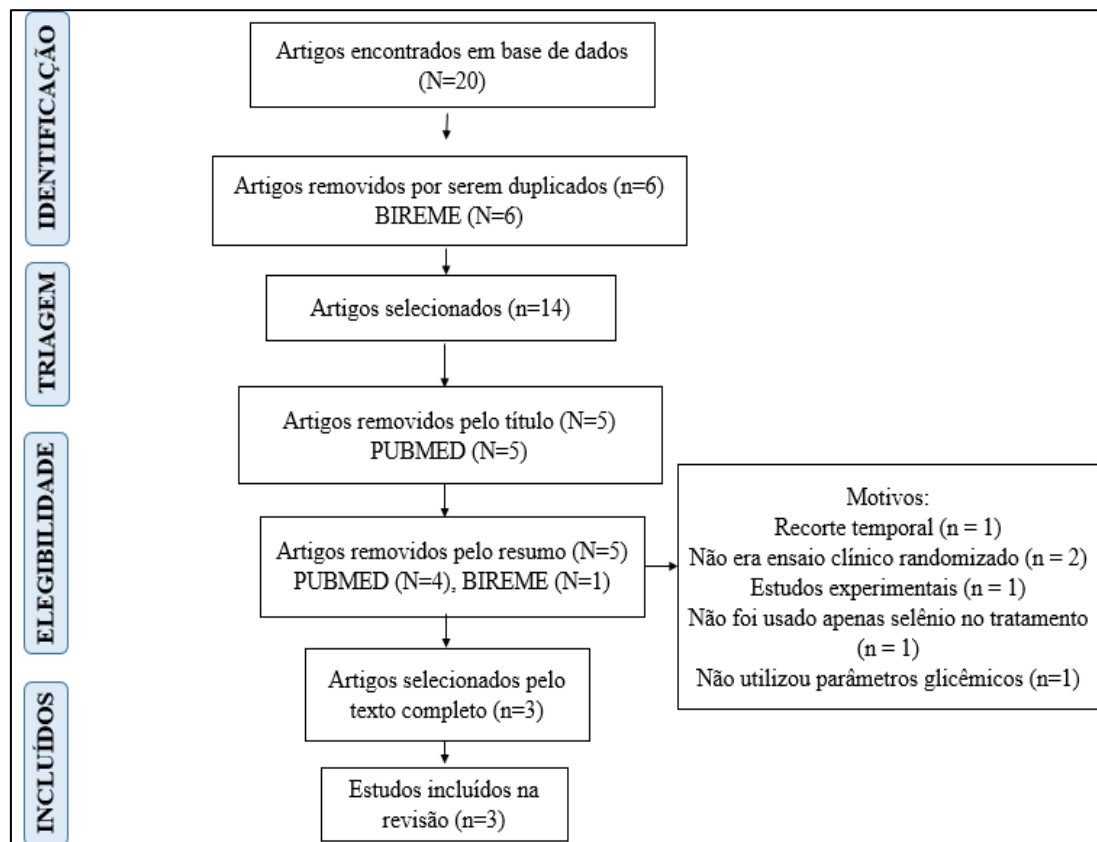
analisados. Posteriormente, foi utilizado o *checklist* proposto por *Downs and Black* (1998), para avaliação da qualidade dos artigos selecionados para compor a presente revisão. Além disso foi feita a revisão das referências dos artigos selecionados com intuito de abranger mais estudos para a revisão.

Para metanálise dos resultados utilizou-se o efeito fixo e *random* para obtenção da *Forest Plot*, a qual foi construída a partir do programa MedCalc *statistical software* versão 19.0.3. Foram apresentados os *Odds Ratios* (OR), e seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC_{95%}), da associação entre a suplementação de selênio e a melhoria dos parâmetros glicêmicos na SOP, onde adotou-se o nível de significância de 5% para verificação de significância estatística ($p < 0,05$). Em adição, a heterogeneidade dos estudos foi analisada através da inconsistência (I^2) relacionada à proporção de variação na estimativa do efeito, sendo considerada a presença de heterogeneidade quando I^2 fosse maior que 75% (STERNE et al, 2011).

Todo o protocolo de busca foi cadastrado e aceito pela PROSPERO (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas) obtendo número de registro: CRD42019124418. O parecer da PROSPERO encontra-se no ANEXO 1.

Com os dados apresentados nesta pesquisa, será construído um artigo de revisão sistemática e metanálise que será submetido na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, onde as normas estão expressas no ANEXO 2.

Figura 6 - - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos- Protocolo PRISMA



Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

6 RESULTADOS

Durante a busca, na PUBMED foram encontrados 13 estudos no total, onde 8 artigos foram incluídos após a avaliação dos títulos; destes, 5 foram excluídos após leitura do resumo, após a constatação que 1 não abordava apenas a suplementação com selênio (dados não foram apresentados de forma isolada para o selênio), 1 não media parâmetros específicos de resistência à insulina, 2 estudos não caracterizavam ensaios clínicos randomizados e 1 não foi com humanos; sendo utilizados, portanto, 3 estudos para a análise dos resultados. Em outras bases de dados, como Scielo não foram encontrados artigos que fossem incluídos no tema, enquanto na BIREME foram encontrados 7 estudos, dos quais 6 eram repetidos dos encontrados na PUBMED e 1 não contemplou o critério temporal para inclusão na revisão sistemática. A avaliação da concordância entre os dois pesquisadores para a seleção dos artigos originais em todas as etapas evidenciou uma concordância perfeita ($\kappa=1,0$).

A partir da pontuação obtida pelo *checklist Downs and Black* (1998), onde os artigos poderiam obter a pontuação máxima de 32, foi observado que os três artigos pontuaram 27 pontos, sendo considerada uma boa pontuação. Os artigos analisados perderam pontos nas questões relativas à validação externa, onde são analisados o tamanho da amostra e sua representatividade em relação à população total do local de estudo.

As características dos artigos incluídos nesta revisão estão apresentadas na tabela 1. Todas as investigações selecionadas analisaram se a suplementação de selênio estaria relacionada com a melhora de marcadores de resistência à insulina, típico de pacientes com SOP.

De uma maneira geral, a amostra avaliada nos artigos foi composta por mulheres diagnosticadas com SOP em idade fértil, com faixa etária entre 18 e 40 anos, apresentando IMC (Índice de Massa Corporal) variando entre 25 e 28,39 kg/m².

Todos os estudos incluídos nesta revisão apresentaram a mesma dosagem de suplementação de selênio, no valor de 200 µg/dia e dois dos três estudos incluídos apresentaram o mesmo tempo de tratamento, totalizando 8 semanas. Um estudo, particularmente, utilizou 12 semanas de tratamento e obteve um resultado negativo no índice HOMA-IR, parâmetro diagnóstico para a resistência à insulina.

De acordo com Modarres *et al.* (2017), a dosagem de selênio em 200µg diariamente proporcionou mudanças na expressão gênica de pacientes com SOP relacionadas ao perfil

glicídico, com aumento do PPA-Y e diminuição da expressão de GLUT-1 comparado ao grupo placebo.

Jamillian *et al.* (2015), mostraram que a mesma dosagem de selênio provocou efeitos benéficos em relação à resistência à insulina com diminuição de HOMA-IR, HOMA- β e diminuição adicional significativa dos níveis de triglicerídeos do grupo tratamento em comparação ao grupo placebo.

Hosseinzadeh *et al.* (2015) trouxeram um ensaio clínico onde o selênio possivelmente teria efeito negativo sobre marcadores de glicose e resistência à insulina, sendo evidenciado aumento do índice de HOMA-IR no grupo tratamento em comparação ao grupo placebo. Os autores não observaram mudanças significativas em relação a outros parâmetros analisados no estudo.

A variação no índice HOMA-IR foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para todos os estudos avaliados, considerando a comparação da suplementação de selênio e placebo entre os grupos de casos e controles (tabela 2).

A metanálise identificada pela *forest plot* está apresentada na **figura 7**. Os resultados mostraram que dois dos três estudos incluídos apresentaram ausência de efeitos para o grupo dos casos, e a análise global demonstrou que a suplementação de selênio não confirmou melhorias nos parâmetros glicêmicos de mulheres com SOP, sendo encontrados maiores resultados no grupo controle, em comparação aos casos ($OR=2,96$ [$IC_{95\%}:1,67;5,24$]; $p < 0,001$). Os resultados da metanálise demonstraram uma inconsistência (I^2) de 95,5% e $P_{heterogeneidade} < 0,0001$.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão e valor de escore da avaliação da qualidade dos artigos utilizados para a revisão sistemática e metanálise.

Autor, ano/Local	N	Forma de suplementação	Dosagem	Tempo	Efeitos	Desfecho	Limitações	Escore
<i>Hosseinzadeh et al (2015/Irã)</i>	60	Comprimido enriquecido	200µg/dia	12 semanas	Maior elevação de HOMA-IR e resistência à insulina no grupo tratamento	12 semanas de tratamento trouxe aumento negativo sobre resistência à insulina	Falta de financiamento	27
<i>Modarres et al (2017/Irã)</i>	40	Comprimido enriquecido	200µg/dia	8 semanas	Aumento da expressão gênica de PPA-Y, redução de GLUT-1 no grupo tratamento.	Efeito benéfico para expressão gênica de marcadores como PPA-Y.	Amostra pequena. Falta de análise do nível sérico de selênio no início do estudo	27
<i>Jamiliam et al (2015/Irã)</i>	70	Comprimido enriquecido	200µg/dia	8 semanas	Diminuição da insulina, HOMA-IR, HOMA-β e diminuição significativa de triglicerídeos no grupo tratamento.	Efeitos benéficos sobre insulina, HOMA-IR e HOMA-β e perfil lipídico.	Não informado	27 pontos

Escore: Pontuação da qualidade dos artigos, segundo recomendações propostas por *Downs and Black*.

Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

Tabela 2 - Médias de idade, índice de massa corporal e variação do índice HOMA-IR após o tratamento nas mulheres com SOP avaliadas nos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise.

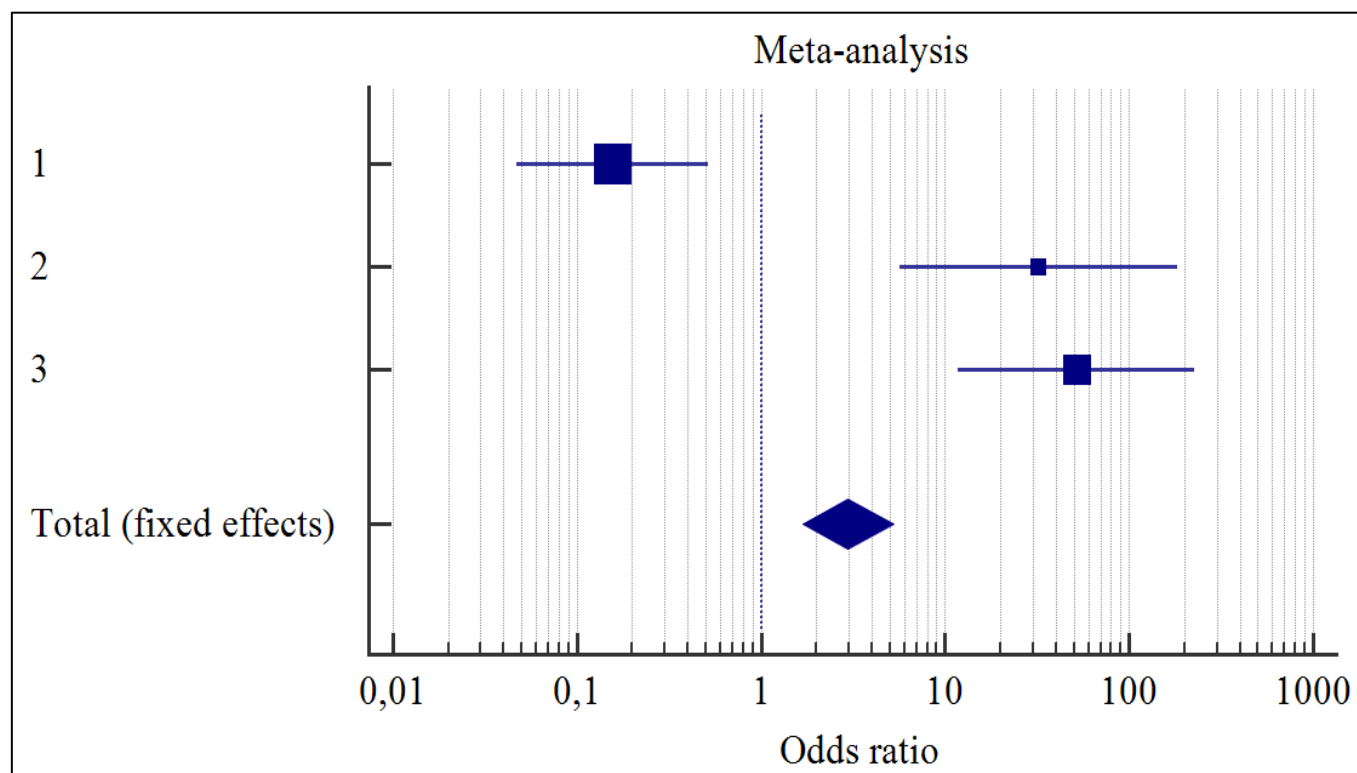
Autor, ano	Média de idade (tratamento vs. placebo)	Média de IMC (tratamento vs. placebo)	Variação do HOMA-IR (tratamento vs. placebo)
<i>Hosseinzadeh et al (2015)</i>	29.23 ± 0.96 vs. 28.90 ± 1.17	27.4 ± 0.88 vs. 28.39 ± 0.72	2.05 ± 0.39 vs. -1.81 ± 0.25*
<i>Modarres et al (2017)</i>	31.1 ± 4.7 vs. 31.4 ± 3.6	26.5 ± 4.1 vs. 27.3 ± 2.6	-1.07 ± 0.20 vs. + 0.87 ± 0.18*
<i>Jamiliam, et al (2015)</i>	25.4±5.1 vs. 25.7±4.8	25.0 ±3.7 vs. 25.2 ±4.1	-1.15±1.81 vs. +0.42±3.09*

IMC= Índice de massa corporal; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

*p-valor<0,05; p-valor<0,01.

Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

Figura 7 - Forest Plot da associação entre a suplementação de selênio vs. placebo e parâmetros glicêmicos em mulheres com SOP.



Fonte: SANTOS, T. M., 2019.

7 DISCUSSÃO

Pacientes com SOP possuem maior susceptibilidade a desenvolver resistência à insulina e diabetes *mellitus* independente de obesidade, segundo Teedee *et al.*, 2018. Além de anormalidades glicêmicas é comum o aparecimento de sintomas como hirsutismo, acne e anormalidades metabólicas como o aumento de marcadores inflamatórios, hipertensão, alterações no perfil lipídico como aumento de lipoproteínas (VLDL, LDL) e triglicerídeos, o que consequentemente, gera uma maior tendência a desenvolver doenças cardiovasculares (BARGIOTA; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2012).

Apesar da ausência de efeitos nesta metanálise, alguns estudos mostraram que o selênio pode atuar como insulino-mimético devido ao seu papel na regulação de enzimas da cascata de sinalização da insulina, na expressão de enzimas lipogênicas e no metabolismo de carboidratos no fígado (CHEN *et al.*, 2015; MAO; TENG, 2013).

Um estudo de revisão feito em 2018 por Fontenelle *et al.*, sobre o papel do selênio na resistência à insulina mostrou que a ação do mineral na patogênese não está completamente elucidado porém acredita-se que os principais mecanismos envolvem a regulação de concentrações intracelulares de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) no metabolismo lipídico e glicídico.

Além disso, mudanças nas concentrações de selênio contribuem significativamente no desenvolvimento da resistência à insulina (FENG, 2015). Pesquisas anteriores (BAHMANI *et al.*, 2016; FARROKHIAN *et al.*, 2016), elucidaram que a suplementação dietética com selênio pode reduzir concentrações séricas de insulina e o índice de resistência à insulina, indicado pelo HOMA-IR.

Hosseinzadeh *et al.* (2015) trouxeram um ensaio clínico onde o selênio possivelmente teria efeito negativo sobre os marcadores de glicose e de resistência à insulina, devido ao aumento do índice de HOMA-IR maior no grupo tratamento em comparação ao grupo placebo, e não observaram mudanças significativas em relação a outros parâmetros observados no estudo. Contudo, um viés pode ser considerado para este resultado, como por exemplo a ausência das dosagens do selênio sérico. Além disso, pode-se observar que o tratamento foi feito por 12 semanas, diferentemente dos estudos que relataram efeitos positivos no grupo tratamento, podendo assim, o tratamento com selênio ter efeito semelhante ao tóxico, exacerbando os níveis glicêmicos na SOP.

Outros autores (WANG *et al.*, 2014) também mostram efeitos negativos relacionados à intolerância à glicose e resistência à insulina quando o mineral é administrado em altas

dosagens, superiores aos limites estabelecidos pelas diretrizes internacionais, abrindo a discussão para o cuidado com a administração do selênio em pacientes com SOP em busca de segurança terapêutica e maior evidência científica para validação do tratamento. Segundo Rayman (2012), quando há ingestão suficiente, gerando concentração sérica em torno de 80-120µg/L, o selênio atua como antioxidante e insulino-mimético, favorecendo a síntese e ação da insulina. Porém, quando há concentração sérica superior a 120µg/L o estado redox das células se torna desequilibrado, podendo comprometer interações químicas envolvidas na cascata de sinalização da insulina (RAYMAN, 2012).

Como já visto nesta revisão, o controle dos níveis séricos de selênio é importante para evitar efeito tóxico devido a sua janela terapêutica ser pequena, comparada a outros minerais como visto por Panchal *et al.* em 2017. A toxicidade do selênio é dependente de diversos fatores, entre eles, do composto e do método de administração utilizados, do tempo de exposição, do estado fisiológico, da idade do indivíduo e da interação com outros compostos (BRASIL, 2009).

Outros parâmetros podem ser considerados para análise de possíveis efeitos negativos e posterior controvérsia sobre o efeito do selênio na SOP, como os níveis séricos de selênio nas participantes dos estudos. Segundos os autores Jamilian *et al.*, 2015; Hosseinzadeh *et al.*, 2015 os estudos foram conduzidos em locais próximos (região de Teerã, no Irã), logo, as pacientes apresentavam características semelhantes, visto que eram de um mesmo país.

Contraditoriamente, sabe-se que mesmo dentro do mesmo território é possível perceber uma grande diversidade biológica principalmente considerando o estado de globalização e influência de várias culturas. Assim, apesar de permitir um ajuste metodológico, nenhum local pode ser considerado igual em relação a seus habitantes. Este fato leva ao questionamento sobre as características biológicas das pacientes analisadas e sobre como o organismo respondeu ao tratamento de forma particular.

De acordo com as recomendações internacionais de ingestão de selênio, a RDA (*Recommended Dietary Allowance* - Ingestão Diária Recomendada), mulheres com SOP possuem uma baixa ingestão do mineral em sua alimentação regular quando comparadas às mulheres saudáveis na mesma região (HOSSEINZADEH, 2015). Infere-se, dessa forma, que a baixa ingestão prévia dos alimentos ricos em selênio pode ser um dos motivos para que o tratamento não tenha alcançado o resultado esperado, pois as dosagens suplementadas

atuariam apenas compensando as reservas nutricionais aquém do necessário, e não proporcionando, inicialmente, respostas metabólicas.

Em relação aos efeitos na resistência à insulina, os estudos apontam resultados discutíveis, visto que não são unanimidade em relação ao efeito benéfico do selênio. É importante pontuar a dificuldade de se encontrar boa quantidade de estudos que abordem esse tema com ensaios clínicos randomizados em humanos. É preciso, portanto, que mais estudos clínicos sejam feitos, com amostras representativas para que se tenha maior segurança e evidência científica sobre o efeito positivo ou negativo do selênio em todos os parâmetros relacionados à síndrome, visto que até o ano de 2015 só era conhecido um estudo que abordasse a temática do efeito do selênio na SOP em relação a parâmetros glicêmicos, como indicado por Jalimiliam *et al.* (2015).

Os autores supracitados mostraram que a ação do selênio na SOP se configurou por melhora da função insulínica e melhora significativa de níveis de triglicerídeos e VLDL em grupo submetido ao tratamento com suplementação de selênio, porém sem efeito para outros parâmetros metabólicos. Este achado é importante visto que o quadro de hiperinsulinemia, presente em mulheres com SOP, gera um maior acúmulo de gordura corporal, alterando assim, o perfil lipídico. Como consequência, há maior síntese de citocinas inflamatórias que favorecem a resistência à insulina e risco de doenças (FREITAS *et al.*, 2014). Os mecanismos moleculares para o desenvolvimento de resistência à insulina relacionados à obesidade e/ ou sobrepeso vêm sendo pesquisados intensamente, assim evidências científicas relatam que o excesso de tecido adiposo e o consumo elevado de gorduras são capazes de sintetizar e ativar proteínas com ações inflamatórias que influenciam na via intracelular da insulina causando prejuízos na translocação do transportador de glicose (GLUT 4) para a membrana plasmática (HOLLAND *et al.*, 2011).

Razavi *et al.*, 2015, mostraram que o tratamento com selênio durante oito semanas, com dosagem de 200 µg/dia trouxe efeitos positivos na diminuição de sinais e sintomas da SOP no grupo tratamento, quando comparado ao grupo placebo, havendo redução da acne (46,9% do grupo tratamento comparado à 12,5% no grupo controle), hirsutismo, alopecia (40,6% grupo tratamento e 9,4% grupo controle), melhora de parâmetros relacionados à infertilidade medida por taxa de gravidez (18,8% grupo tratamento e 3% grupo controle). Entretanto, não houveram resultados significativos entre os grupos em parâmetros relacionados ao estresse oxidativo, medido pelo valor de óxido nítrico (NO).

A melhora da resistência insulínica associada à redução de peso mostra efeito positivo sobre a regulação do ciclo menstrual e sobre a fertilidade, podendo ter uma melhor resposta do que o emprego de fármacos (TEEDE *et al.*, 2018). A redução da hiperinsulinemia pode auxiliar na elevação da proteína carreadora dos esteróides sexuais (SHBG) e na redução da hiperandrogenemia. Além disso, há consenso que a identificação e devido tratamento da resistência à insulina/intolerância à glicose constituem uma boa forma de prevenção de Diabetes mellitus e risco cardiovascular (BARACAT; SOARES JÚNIOR, 2007; MARTINS, *et al.*, 2007; FEBRASGO, 2018).

A partir da interpretação da metanálise construída foi possível apontar que a suplementação de selênio não é essencial no controle de parâmetros glicêmicos na SOP devido aos resultados dos estudos mostrar benefício maior para o grupo controle. Portanto, existe o questionamento se a suplementação é de fato necessária ou se é mais viável que mulheres com SOP tenham uma ingestão adequada de selênio através de alimentos fonte, enriquecendo sua dieta com alimentação mais saudável visto que mudanças no padrão alimentar contribuem não só nos parâmetros glicêmicos, mas sim no quadro clínico como um todo, pois, segundo a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO, 2018) cerca de metade das mulheres com a SOP desenvolvem síndrome metabólica, que é influenciada diretamente pelo padrão alimentar.

De acordo com o estudo feito para esta revisão sistemática pôde-se perceber que ainda há controvérsias em relação aos efeitos da suplementação de selênio nos parâmetros relacionados à hiperglicemia na SOP. Entretanto, é consenso na literatura que, pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, a suplementação de selênio se torna benéfica, podendo estar associado ao tratamento de complicações relacionadas à hiperglicemia, comum na SOP. É preciso salientar que o papel do selênio na regulação da insulina depende da forma química, dosagem e tempo de exposição ao tratamento, mesmo que ainda seu mecanismo não esteja completamente estabelecido na literatura (FONTENELLE *et al.*, 2018); sendo, portanto, preciso mais estudos que expliquem a relação entre selênio e resistência à insulina em humanos.

Algumas limitações devem ser consideradas na leitura desta revisão, como a heterogeneidade dos estudos de base (I^2 acima de 75%), dificultando a interpretação dos resultados, o número reduzido de estudos disponíveis, as amostras pequenas, a falta de dosagem de selênio sérico nas mulheres estudadas, a ausência da análise do padrão dietético e a variabilidade temporal das investigações, também foram fatores que podem ter contribuído

para a alta heterogeneidade e para a ausência de efeitos da suplementação de selênio nas mulheres com SOP.

Apesar das limitações, foi possível refletir sobre os efeitos do selênio nos parâmetros glicêmicos da SOP, podendo compreender melhor as visões dos diferentes autores e dos estudos feitos até o momento da pesquisa. Foi importante observar que os ensaios clínicos randomizados incluídos para esta revisão e posterior metanálise utilizaram a mesma dosagem no tratamento (200 microgramas por dia), sendo realizados na mesma região geográfica.

Mais estudos do tipo ensaios clínicos randomizado, com maiores amostras, e em outros locais, devem ser feitos para um maior consenso sobre os efeitos da suplementação de selênio em relação à melhora dos parâmetros glicêmicos e também sobre a análise dos possíveis efeitos colaterais e toxicidade em relação à dosagem nas mulheres com SOP. Além disso, é importante a investigação dos efeitos deste micronutriente em outros parâmetros relacionados à SOP como as alterações lipídicas e marcadores de estresse oxidativo, para melhor elucidar os efeitos bioquímicos e gênicos na resistência à insulina da SOP.

8 CONCLUSÃO

Esta metanálise mostrou que a suplementação de selênio não se configura como importante no controle glicêmico relacionado à SOP, visto que resultou em maior benefício para o grupo controle dos estudos analisados.

Apesar dos achados do presente estudo, sabe-se que o efeito do selênio nos parâmetros glicêmicos e de resistência à insulina ainda não estão totalmente elucidados na literatura, sendo importante o surgimento de mais estudos que expliquem sua ação em humanos.

Salienta-se que o padrão dietético, com o maior consumo de alimentos ricos em nutrientes antioxidantes, deve ser estimulado para a modulação do estado inflamatório, bem como para a prevenção das complicações geradas pelo quadro de resistência à ação da insulina.

REFERÊNCIAS

- ALMONDES, K. G. S. *et al.* O papel das selenoproteínas no câncer. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 56, n.4, p.484-488, 2010.
- ANDERSEN, M. S.; GLINTBORG, D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS. A role of OGTT? **Eur J Endocrinol.**, Bristol, UK, v. 130, n. 1, p. 1-14, 2018.
- BARACAT, E.C.; SOARES-JUNIOR, J. M. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, São Paulo, v. 29, n. 3, p.:117-119, 2007.
- BARGIOTA, A.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. **Ther Adv Endocrinol Metab**, Los Angeles, v. 3, n. 1, p. 27-47, 2012.
- BAHMANI F, *et al.* Effect of selenium supplementation on glycemic control and lipid profiles in patients with diabetic nephropathy. **Biol Trace Elem**, Londres, v.172, n.2, p.282-289, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas:** elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
- CAROLO, A. L. *et al.* Nutritional counseling promotes changes in the dietary habits of overweight and obese adolescents with Polycystic ovary syndrome. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstétrica**, São Paulo, v. 39, p. 692-696, 2017.
- CIAMPELLI, M. *et al.* Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. **J Clin Endocrinol Metab**, Springfield, v. 25, n. 9, p. 1398–1406, 2005.
- CHEN, H. *et al.* Regulation of hepatic carbohydrate metabolism by selenium during diabetes. **Chem Biol Interact**, Amsterdam, v.1, n.232, p. 1-6, 2015.
- CONCHA, F. C. *et al.* Epigenética del síndrome de ovário poliquístico. **Revista Medicina del Chile**, Santiago, v. 14, n.5, p. 907-915, 2017.
- DANIEL, S. Síndrome do ovário Policístico- SOP. *In*: CAMBIAGHI, A. S. **Instituto Paulista de Ginecologia e obstetrícia**. São Paulo: Rovere Design, 2019.
Disponível em: <https://ipgo.com.br/sindrome-dos-ovarios-policisticos-sop/>. Acesso em: 18 mar. 2019.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. **Endocrinology Rev**, New York, v. 33, n.6, p. 981–1030, 2012.
- DIAMANTI-KANDARAKIS, E. *et al.* Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). **Journal Steroid Biochemistry Mol Biology**, New York, v. 109, n. 5, p.242–246, 2008.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. **Endocrinology Revista**, New York, v.33, n.6, p. 981–1030, 2012.

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **Journal of Epidemiology Community Health**, Londres, v. 52, n. 6, p. 377-84, 1998.

DUMESIC, D. A. *et al.* Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrinology**, New York, v.36, n. 5, p.487–525, 2016.

DUNAIF, A. *et al.* Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, Alexandria, v.38, n.9, p.1165–74, 1989.

FARIA, F. R. *et al.* Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.59, n.4, p.341–346, 2013.

FARROKHIAN, A. *et al.* Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. **Hormonal Metabolism Research**, Stuttgart, v. 48, n. 4, p.263-268, 2016.

FONTENELLE, L.C. *et al.* The role of selenium in insulin resistance. **Brazilian Journal of Pharmacology. Science**, São Paulo, v.54, n.1, p.01-39, 2018.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, São Paulo, v. 22, n.3, p. 139-147, 2014.

GOODMAN, N. F. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome -Part 2. **Endocrine Practice** ; v. 6, n.1, p.1415-1426, 2015.

HALLAJZADEH, J. *et al.* Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. **Journal Cardiovascular Research**, New York, v.10, n. 2, p.56-69, 2018.

HOLLAND, W. L. *et al.* Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. **The journal of clinical investigation**, New York, v. 121, n. 5, p.1858-1870, 2011.

MAO, J.; TENG, W. The relationship between selenoprotein P and glucose metabolism in experimental studies. **Nutrients**, Basel, v. 5, n.6, p.1937-1948, 2013.

MARCONDES, J. A.; BARCELLOS, C.R.G.; ROCHA, M.P. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira endocrinologia e metabolismo**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 11-34, 2011.

MELO, A. S. *et al.* Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. **Reproduction**, Cambridge, v. 150, n.1, p.11-24, 2015.

MOON, J. K.; SHIBAMOTO, T. Antioxidant assays for plant and food components. **Agricology Food Chemistry**, New York, v. 57, n. 5, p. 1655-1666, 2009.

NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: A review. **Science Total Enviroment**, Londres, v. 40, n. 3, p. 115-141, 2008.

NESTLER, J. E. *et al.* A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 72, n.1, p. 83–89, 1991.

NESTLER, J. E. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med**, Londres, v. 358, n.1, p.47–54, 2008.

NIG, H. Y. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. **Adolescent Health Medicine Therapeutics**, Auckland, v. 1, n. 8, p.1-10, 2016.

PANZIERA, F. *et al.* Avaliação da ingestão de minerais antioxidantes em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 49-58, 2011.

PIECZYNSKA, J. ; GRAJETA, H. The role of selenium in human conception and pregnancy.2015, **Journal Trace Elem. Medicine and Biology** , New york, v.29, n. 3, p. 31–38.

PONTES, A. ALMEIDA, B. S. **Síndrome do Ovário Policístico: Diagnóstico, tratamento e repercussões ao longo da vida**. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, 2016.
Disponível em: <http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2015/09/Ebook-SOP.pdf>.
Acesso em: 10 mar. 2019.

PORETSKY, L. *et al.* The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. **Endocrinology Revist.**, New York, v. 20, n. 4, p. 535–582, 1999.

RAYMAN, M. P. Selenium and human health. **Lancet**. Londres, v.379, n.9822, p. 1256-68, 2012.

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, M. A. C.; NOBRE, C. R. M. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 40-45, 2007.

SIVALINGAM, V.N. *et al.* Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. **Human Reproduction Update**. Londres, v. 20, n. 6, p. 853-68, 2015.

SOARES JÚNIOR, J. M.; BARACAT, M. C.; BARACAT, E. C. Repercussões metabólicas: quais, como e porque investigar? In: Síndrome dos ovários policísticos. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**, São Paulo, v. 3, n. 4, p.29-39, 2018..

SOARES JUNIOR, J. M.; SÁ, M. F.; BARACAT, E. C. Resistencia insulínica na síndrome dos ovários policísticos deve ser sempre tratada? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 47-49, 2014.

SKOV, V. *et al.* Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, [s. l.], v. 56, n. 9, p. 2349–2355, 2007.

SPRITZER, P. M. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 182-187, 2014.

STERNE, J.A.C. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, [s. l.], v. 343, p. d4002, 2011.

TEEDE, H. *et al.* International PCOS Network. Recommendations from the international 39 evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Humam Reproduction**, New York, v. 34, n. 9, p. 23-29, 2018.

TRUMBO, P. *et al.* Dietary reference intakes: vitamin a, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. **Journal American Diet Association**, New York, v. 101, n. 10, p. 294–301, 2001.

TURECK, C. *et al.* Avaliação da ingestão de nutrientes antioxidantes pela população brasileira e sua relação com o estado nutricional. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 30-42, Jan./Mar. 2017.

VALKO, M. *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int J Biochem Cell Biol**, Amsterdam, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

WANG, N. *et al.* Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. **Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Londres, v. 7, n. 4, 58-65, 2017.

WANG, X. *et al.* High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. **Toxicology Lett**, New York, v. 2, n. 24, p. 16-23, 2014.

WANG, X. *et al.* Magnetic effervescent tablet-assisted ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction of selenium for speciation in foods and beverages. **Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess**, Londres, v. 33, n. 3, p. 1190-1199, 2016.

WEI, J. *et al.* Associations between dietary antioxidant intake and metabolic syndrome. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 6, p. 76-87, 2015.

WROBEL, J. K.; POWER, R.; TOBOREK, M. Biological activity of selenium: revisited. **IUBMB Life**, New York, v. 68, n. 2, p. 97–105, 2016.

ANEXO A - PARECER DE REGISTRO DA PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Effects of selenium supplementation on the improvement of glycemic parameters in patients with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Thayná Santos, Izabel Andrade, Keila Dourado

Citation

Thayná Santos, Izabel Andrade, Keila Dourado. Effects of selenium supplementation on the improvement of glycemic parameters in patients with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PROSPERO 2019 CRD42019124418 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019124418

Review question

Does selenium supplementation have beneficial effects on glycemic parameters in polycystic ovarian syndrome (PCOS)?

Searches

A systematic review of the literature to be conducted in MEDLINE (National Library of Medicine), PubMed, LILACS (Scientific Electronic Library Online) and BIREME (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) databases. The searches will be carried out from August 2018 to July 2019, with a temporal delimitation of publications within the last 10 years.

Inclusion criteria will be: Randomized clinical trials, women with PCOS, selenium supplementation in PCOS, including Portuguese, Spanish and English. Articles that address clinical trials of patients with PCOS that have been submitted to selenium supplementation and association with improvement of clinical status and metabolic control of glycemic parameters will be considered.

Analysis of subgroups or subsets

The amount, age, nutritional status of the participants of each study in the form of tables will be shown.

Contact details for further information

Thayná Menezes

thay.meenezes@gmail.com

Organisational affiliation of the review

UFPE

<https://www.ufpe.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Miss Thayná Santos. UFPE

Professor Izabel Andrade. UFPE

Professor Keila Dourado. UFPE

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

15 January 2019

Anticipated completion date

10 May 2019

Funding sources/sponsors

UFPE

ANEXO B - NORMAS DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS DA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Escopo e Política:

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material publicado passa a ser propriedade intelectual da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo.

Avaliação dos manuscritos

Os manuscritos submetidos à revista são recebidos pelo Escritório Editorial, que realiza a conferência das documentações obrigatórias, bem como analisa se as normas editoriais contidas nas Instruções aos Autores foram cumpridas. Se o processo estiver em conformidade, o manuscrito será enviado ao Editor-Chefe que fará uma avaliação de mérito do manuscrito submetido. Se o Editor-Chefe concluir que o trabalho está em condições científicas e técnicas favoráveis, o manuscrito será encaminhado aos Editores Associados, que, por sua vez, designarão pareceristas (processo double mind) para avaliar o trabalho. Os pareceres dos revisores e as instruções do editor serão enviados para os autores para que eles tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas. Os autores devem reenviar o texto com as modificações sugeridas no prazo solicitado. Ao resubmeter o manuscrito, as correções solicitadas devem estar em destaque no texto (grifadas em amarelo). Em casos de não concordância com as sugestões, inclua as observações nos balões comentários. Seja assertivo e pontual com a inquirição, inclusive sustentando a hipótese com referências.

IMPORTANTE! Os Autores devem cumprir os prazos, visto que o não atendimento resultará atraso de sua publicação ou até mesmo no arquivamento do processo. Os autores podem solicitar em qualquer ponto do processo de análise e edição do texto a sustação do processo e a retirada do trabalho, exceto quando o manuscrito estiver aceito para publicação. Os conceitos e as declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

Preparando um manuscrito para submissão

Documentos obrigatórios para submissão

Ao submeter um manuscrito à RBGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido.

Documentação obrigatória para a submissão online:

Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada) Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão;

Carta de Apresentação (Cover Letter): deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;

Página de Título; Manuscrito. Página de Título;

Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras;

Nome completo, sem abreviações, dos autores (no máximo seis);

Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato);

Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual;

Agradecimentos: os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RBGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes, FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.

Contribuições: conforme os critérios de autoria científica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação

do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Manuscrito: Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos.

Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. Artigos de Revisão, incluindo comprehensive reviews metanálises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo e conclusões. Ver a seção "Instruções aos Autores" para informações quanto ao corpo do texto e página de título;

Cartas ao Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente; Editorial, somente a convite do editor.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve

ênfatisar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo de revisão sistemática

Dentre os itens a serem incluídos, estão o objetivo da revisão à pergunta formulada, a fonte de dados, os procedimentos de seleção dos estudos e de coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declarar o objetivo principal do artigo.

Fontes dos dados: Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações inclusive.

Seleção dos estudos: Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

Coleta de dados: Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

Síntese dos dados: Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

Conclusões: Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

Resumo informativo, do tipo não estruturado, de artigos de revisão, exceto revisão sistemática e estudos de caso

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (Limite de palavras: 150).

Palavras-chave

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Dentre os objetivos dos termos mencionados considera-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Por gentileza, escolha cinco descritores que representem o seu trabalho nestas plataformas.

Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4000 palavras, sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados não são contabilizados, bem como as Referências)

Introdução

A seção Introdução de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

Métodos, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estruture a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. Ao pensar na redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para pesquisar o tema. A seguir os delineamentos utilizados em pesquisa clínica ou epidemiológica e que deverão constar na seção Métodos do manuscrito enviado à RBGO:

IMPORTANTE!

A RBGO aderiu à iniciativa do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e da Rede EQUATOR destinadas ao aperfeiçoamento da apresentação dos resultados de pesquisas. Consulte as guias interacionais relacionadas:

Ensaio clínico randomizado:

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>

Estudos observacionais em epidemiologia:

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>

Revisões sistemáticas e metanálises:

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>

Estudos qualitativos:

<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqr/>

Resultados

O propósito da seção Resultados é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

ATENÇÃO!

As seções Métodos e Resultados nos Estudos de Casodevem ser substituídas pelo termo Descrição do Caso.

Discussão

Na seção Discussão enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

Conclusão

A seção Conclusão tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso,

incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Envio dos manuscritos

Os artigos deverão, obrigatoriamente, ser submetidos por via eletrônica, de acordo com as instruções publicadas no site <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>.

Não há taxa para submissão e avaliação de artigos.