

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE NUTRIÇÃO

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON

**TERAPIA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA
REVISÃO**

LAGES - SC
2020

CURSO DE NUTRIÇÃO

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON

**TERAPIA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA
REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
em Nutrição do Centro Universitário
Unifacvest como requisito para a obtenção do
grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Nádia Webber Dimer
Coorientador: Prof.^a Dr.^a Angélica Markus
Nicoletti

LAGES - SC
2020

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON

**TERAPIA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO**

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Centro Universitário FACVEST –
UNIFACVEST como requisito para a obtenção
do Grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nádia Webber Dimer
Coorientador: Prof.^a Dr.^a Angélica Markus
Nicoletti

Lages, SC 07/07/2020.

Nota 7,5

TERAPIA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE OVÁRIOS
(Assinatura do orientador do trabalho)
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO

Nádia Webber Dimer
Coordenadora do Curso de Nutrição

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nádia Webber Dimer
Coorientador: Prof.^a Dr.^a Angélica Markus
LAGES
2020

Este trabalho é dedicado ao meu marido que sempre me deu apoio e incentivo, permitindo assim, a realização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho só foi possível, graças à Deus que me deu paciência para enfrentar os desafios e sabedoria para resolver os problemas enfrentados, e orientação precisa recebida pelos professores envolvidos em toda a trajetória até a realização desse sonho.

TERAPIA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON ¹

PROF.^a DR.^a NÁDIA WEBBER DIMER ²

PROF.^a DR.^a ANGÉLICA MARKUS NICOLETTI ³

RESUMO

Este trabalho teve como intuito investigar as melhores condutas nutricionais utilizadas a fim de reverter e minimizar os quadros da Síndrome de Ovários Policísticos (SOP). A SOP, acomete muitas mulheres em idade fértil, tendo como características mais importantes: a anovulação, que se destaca como principal causa da infertilidade feminina; resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, que predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de diabetes mellitus, síndrome metabólica e doença cardiovascular. O tratamento desta síndrome, baseia-se nas mudanças no estilo de vida, que envolvem a alteração da dieta. Esta, se mostra relacionada com alterações hormonais, bem como a melhora da resistência à insulina, o que irá contribuir na prevenção de complicações que a longo prazo estão relacionadas com a SOP. Este estudo é baseado em uma revisão bibliográfica utilizando como fontes de pesquisa teses, artigos originais, artigos de revisão, consulta em bases de sites de pesquisa como PubMed, Scielo e Science direct. Para a pesquisa utilizou-se as seguintes palavras-chave: ovário policístico, síndrome de ovários policísticos e nutrição na síndrome de ovários policísticos. Como resultados, observou-se que a alimentação adequada com distribuição de macro e micronutrientes, consumo adequado de minerais e fibras alimentares juntamente com uma boa distribuição dos horários das refeições auxiliam na melhora da resistência à insulina e consequentemente melhora das complicações causadas pela SOP.

Palavras – chave: Síndrome de ovário policístico. Ovário policístico. Tratamento nutricional. Dietoterapia.

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduada em Nutrição pela Universidade do Extremo Sul Catarinense, Mestrado/ Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul (UNESC).

³ Graduada em Nutrição pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande Do Sul (UNIJUI). Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

NUTRITIONAL THERAPY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

LISSANDRA CAROLINE PASQUALI ZAMBON ¹

PROF^a. DR. ^a NÁDIA WEBBER DIMER ²

PROF^a. DR. ^a ANGÉLICA MARKUS NICOLETTI ³

ABSTRACT

This work aimed to investigate the best nutritional approaches used in order to reverse and minimize the symptoms of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). PCOS affects many women of childbearing age, with the most important characteristics: anovulation, which stands out as the main cause of female infertility; insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, which predisposes the individual to the development of diabetes mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular disease. The treatment of this syndrome is based on changes in lifestyle, which involve changing the diet. This is shown to be related to hormonal changes, as well as the improvement of insulin resistance, which will contribute to the prevention of complications that in the long term are related to PCOS. This study is based on a bibliographic review using as research sources theses, original articles, review articles, consultation on bases of research sites such as PubMed, Scielo and Science direct. For the research, the following keywords were used: polycystic ovary, polycystic ovary syndrome and nutrition in polycystic ovary syndrome. As a result, it was observed that adequate food with macro and micronutrient distribution, adequate consumption of minerals and dietary fibers together with a good distribution of meal times help to improve insulin resistance and consequently improve the complications caused by PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Polycystic ovary. Nutritional treatment. Diet therapy.

¹ Student of the Nutrition Course at Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduated in Nutrition from the University of the Extreme South of Santa Catarina, Master / Doctorate in Health Sciences from the University of the Extreme South (UNESC).

³ Graduated in Nutrition from the Regional University of the Northwest of the State of Rio Grande Do Sul (UNIJUI. Master in Food Science and Technology from the Federal University of Santa Maria (UFSM), PhD in Food Science and Technology from the Federal University of Pelotas (UFPEL).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Parâmetros hormonais e metabólicos nos grupos antes e depois de 3 meses de tratamento.....	24
Figura 2 - Interações entre grupo de estudo e obesidade em abundância bacteriana em nível de gênero.....	29

LISTA DE SIGLAS

ALA-	Ácido Alfa Linolênico
DHA-	Ácido Docosahexaenóico
DHEA-	Deidroepiandrosterona
DHEAS-	Sulfato de Deidroepiandrosterona
DM2-	Diabetes Mellitus tipo 2
EPA-	Eicosapentaenóico
FSH-	Hormônio Folículo Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
GSH-	Glutathiona Total
HDL-	Lipoproteína de Alta Densidade
HMG	Gonadotrofinas Menopausa Humana
IG-	Índice Glicêmico
IGFBP-1	Proteína Ligadora do Fator de Crescimento Semelhante à insulina tipo 1
IMC-	Índice de Massa Corporal
LAP-	Produto de Acumulação de Lipídeos
LDL-	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH-	Hormônio Luteinizante
MDA-	Malondialdeído
NIH-	National Institutes of Health
PCRs-	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
PTH-	Paratireóide
PUFA n-3-	Ácidos Graxos Poliinsaturados Ômega-3
RI-	Resistencia à Insulina
RNA-	Ácido Ribonucleico
SHBG-	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SOP-	Síndrome de Ovários Policísticos
TAC-	Capacidade Antioxidante Total
TSH-	Tireoestimulante
1,25 (OH) ₂ D -	1,25-di-hidroxitamina D
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Problema	9
1.2	Objetivos	10
1.2.1	Geral.....	10
1.2.2	Específico.....	10
1.3	Justificativa	10
1.4	Hipóteses	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	Definição da síndrome de ovários policísticos	12
2.2	Fisiopatologia da SOP	13
2.3	Distúrbios metabólicos associados à SOP	14
2.4	Diagnóstico	15
2.5	Tratamento	16
2.5.1	Tratamento medicamentoso, hormonal e cirúrgico.....	16
2.5.2	Tratamento nutricional e mudanças de estilo de vida.....	16
3	ASPECTOS METODOLÓGICOS	18
4	APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS	19
4.1	Principais tratamentos para SOP	19
4.2	Conduta nutricional na sop	19
4.3	Efeito do horário das refeições em pacientes com SOP	22
4.4	Efeito da utilização de vitaminas e minerais no tratamento da SOP	23
4.4.1	Cromo.....	23
4.4.2	Vitamina B12.....	25
4.4.3	Vitamina D e probióticos.....	25
4.4.4	Ômega 3.....	27
4.5	Microbiota	28
5	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Ovários Policísticos (SOP), cuja prevalência média é de 7% entre mulheres em idade fértil, tem sido considerada uma das endocrinopatias mais comuns, sendo descrita como uma desordem multigênica complexa, onde as principais características são: anovulação crônica e hiperandrogenismo. As consequências da SOP, se refletem em irregularidade menstrual, hirsutismo, acne, alopecia, seborreia, aumento da testosterona livre e amenorreia. Grande parte das mulheres diagnosticadas com SOP também apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória (MARCONDES, BARCELLOS e ROCHA, 2010; MOURA *et al.*, 2011).

A primeira descrição da SOP, foi no ano de 1935, onde Stein e Leventhal, observaram que amenorréia, obesidade e hirsutismo estavam relacionados com os ovários policísticos. Observaram também que os ovários apresentavam cor esbranquiçada, volume aumentado, estroma denso e hipertrófico (MARCONDES, BARCELLOS e ROCHA, 2010).

1.1 PROBLEMA

A SOP, apesar de considerada como um distúrbio em mulheres em idade reprodutiva, também pode acometer as mulheres, em qualquer momento de sua vida (GUR, KARADENIZ e TURA, 2014).

Esta síndrome, causa distúrbios metabólicos originados da resistência à insulina e da obesidade, tornando o desenvolvimento de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 os principais fatores de risco (MELO *et al.*, 2011).

Nesse sentido, repercussões metabólicas importantes como a resistência à insulina, tem-se manifestado em grande parte das mulheres com SOP, independente do peso das portadoras. Entretanto, estudos sugestionam que está resistência à insulina, tem vertente genética, desencadeada pela obesidade instalada em decorrência do estilo de vida (MOURA *et al.*, 2011).

A etiologia da SOP não é muito conhecida, e pode ser multifatorial envolvendo genética, causas metabólicas e neuroendócrinas. Pode até ser uma doença de distúrbio metabólico e não de origem ovariana. Portanto, o que conhecemos é que existe a produção em excesso de andrógenos ovarianos, assim sendo necessário mais estudos para entender a fisiopatologia da doença (GUO *et al.*, 2016).

Neste contexto, o questionamento levantado por esta pesquisa consistiu em: Se levarmos em consideração as características da SOP e fazer uma relação com o estado nutricional dessas mulheres, é possível o sucesso do tratamento através de uma alimentação adequada?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Geral

Investigar as condutas nutricionais utilizadas no tratamento da SOP em mulheres.

1.2.2 Específicos

- Entender os efeitos que a SOP pode causar na saúde das mulheres;
- Conhecer as melhores condutas nutricionais usadas na SOP;
- Avaliar o efeito da utilização de vitaminas e minerais no tratamento da SOP;
- Entender a necessidade e a relação dos macronutrientes da dieta com a ocorrência da SOP;
- Pesquisar a existência de uma conduta nutricional para reverter o quadro de infertilidade em mulheres com SOP.

1.3 JUSTIFICATIVA

Mulheres que apresentam a SOP podem comprometer a saúde, devido às complicações reprodutivas e metabólicas envolvidas, entre estas: acne, síndrome metabólica, disfunção menstrual, hirsutismo, infertilidade, neoplasia endometrial, presença de fator de risco para hipertensão arterial, desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (FARIA *et al.*, 2012).

As modificações no estilo de vida, tem sido apontada nas pesquisas como sendo uma alternativa de tratamento de baixo custo, sem acarretar efeitos adversos. Estas modificações, dizem respeito a estruturação adequada da dieta, prática de exercícios físicos e a perda de peso. Mediante estas modificações, somadas a melhora da resistência insulínica,

observa-se à melhora das alterações hormonais, juntamente com o restabelecimento da ovulação, da fertilidade e regulação do ciclo menstrual (TEEDE *et al.*, 2018).

Sendo assim, elucidar o papel da dieta nesta síndrome é de suma importância e corrobora para definir orientações de condutas nutricionais desenvolvidas a fim de melhorar a qualidade de vida de mulheres acometidas por este problema.

1.4 HIPÓTESES

As alterações metabólicas causadas pelas SOP incluindo a resistência à insulina, podem ser revertidos adequando a dieta e levando em consideração índice glicêmico (IG) dos alimentos, macro e micronutrientes em quantidades equilibradas para garantir uma melhora na qualidade de vida para essas mulheres.

A redução do peso de mulheres acometidas pela SOP, age como fator positivo na melhora desta síndrome.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO DA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A SOP, é uma síndrome que se manifesta geralmente em mulheres durante sua condição de vida reprodutiva. De acordo com a *National Institutes of Health* (NIH), a definição clínica da SOP seria consequência de um quadro de anovulação crônica, disfunção menstrual e produção em excesso de andrógenos (MARCONDES, BARCELLOS e ROCHA, 2010).

Definida como uma endocrinopatia, de difícil diagnóstico, com manifestações clínicas diversas, sua etiologia ainda não se encontra totalmente elucidada. Alguns estudos apontam para a existência de anormalidades no eixo hipotálamo-hipofisário, esteroidogênese e resistência insulínica. As anormalidades eixo hipotálamo-hipofisário acontecem em decorrência à uma desorganização na liberação do hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), sendo uma secreção maior de LH e menor de FSH, essas alterações resultam em um aumento na produção de andrógenos que acontecem na célula da teca no ovário desencadeando ciclos anovulatórios. No entanto essas alterações são de origem secundária causada pelos níveis de androstenediona circulante aumentados, que aumentam a conversão periférica em testosterona. A esteroidogênese é caracterizada por altas concentrações de testosterona e deidroepiandrosterona (DHEA) circulantes de origem adrenal ou ovariana, desta forma ocasiona o aumento da produção de estradiol através das células granulosas ovarianas, essa disfunção está associado ao excesso de andrógenos. A resistência insulínica que resulta na hiperinsulinemia, determina um aumento tanto na produção dos andrógenos como no de sua porção biologicamente ativa. Os androgênios em excesso provocam uma desregulação dos hormônios femininos e traz consequências como aumento dos níveis de estrógenos, infertilidade e irregularidade menstrual (MOURA *et al.*, 2011).

Com base nestes aspectos e considerando a necessidade de parâmetros atuais sobre a SOP no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta síndrome, o Ministério da Saúde, aprovou em julho de 2019, um protocolo clínico, juntamente com diretrizes terapêuticas da SOP (BRASIL, 2019).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA SOP

Vários fatores estão envolvidos na gênese, da SOP. Com o passar dos anos, e desenvolvimento de novos estudos sobre esta síndrome, deixou-se de avaliá-la apenas como um problema reprodutivo nas mulheres, também encontrou-se envolvido com a ocorrência de SOP componentes genéticos, fatores metabólicos, distúrbios endócrinos, entre os quais estão a resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo II (DMII), além de fatores ambientais (dieta e atividade física) (MOURA *et al.*, 2011; ROSA-E-SILVA, 2018).

A existência de inúmeros casos de SOP em famílias e parentes do sexo feminino e masculino podem mostrar estigmas da síndrome. Quando ocorre a exposição intrauterina de androgênios no pré-natal, essa exposição pode ocasionar alterações na programação central da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e tende a aumentar a secreção de LH durante a puberdade, desta forma estudos associam que casos de SOP estão presentes durante a puberdade e posteriormente na vida adulta algumas destas mulheres podem desenvolver a síndrome e tem grande associação à obesidade (DUMESIC *et al.*, 2015; ROSA-E-SILVA, 2018).

Na SOP a fisiopatologia compreende depressão do funcionamento hipotalâmico, onde há uma desordem na frequência dos pulsos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) gerando uma secreção anormal de gonadotropina causando LH elevado e secreção de FSH baixo ou normal (DUMESIC *et al.*, 2015).

Essa produção elevada de LH provoca uma hiperatividade das células teca presentes no ovário que produzirão androgênios em excesso, o qual influencia a testosterona onde não há a conversão proporcional deste androgênio em estradiol. Para que haja um desenvolvimento folicular normal é necessário que os níveis de LH, FSH, insulina e fator de crescimento estejam em sintonia, esses aspectos alterados causam a foliculogênese ovariana. Os níveis de FSH reduzidos dificulta o crescimento completo do folículo até sua fase madura, isso torna o ovário policístico. Outro fator importante na fisiopatologia da SOP é a resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, tanto nos músculos como no tecido adiposo. A insulina circulante tem ação simultânea ao LH nas células teca, que estimula a produção dos andrógenos. Já no fígado é responsável pela diminuição da produção da proteína carreadora de androgênios (SHBG), assim resultando no aumento das concentrações de testosterona livres (ROSA-E-SILVA, 2018).

Quanto a morfologia dos ovários policísticos na SOP, está se encontra alterada, sendo os ovários caracterizados pela presença de 12 ou mais folículos, seu volume ovariano

está em aproximadamente 10 ml ou até mesmo mais, e apresentam diâmetro entre 2 e 9 mm. A morfologia do ovário policístico é caracterizada pelo excesso de andrógenos que é a possível causa capaz de acelerar a progressão do desenvolvimento precoce folicular (HOMBURG, 2009).

Sendo assim torna-se necessário avaliar o paciente com SOP como um todo, levando em consideração que os acontecimentos biológicos, psicológicos, sociais e ambientais são todos interdependentes, desta forma sendo necessário um olhar de vários profissionais, como médico, nutricionista, educador físico e psicólogo (ROSA-E-SILVA, 2018).

2.3 DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À SOP

Estudiosos acreditam que a SOP esteja relacionada com o metabolismo de carboidratos já que os portadores apresentam resistência à insulina, entretanto o sedentarismo e a dieta inadequada contribuem para piorar a hiperinsulinemia. Quando há um aumento da concentração androgênica na circulação, aumenta a probabilidade de a mulher desenvolver intolerância a glicose, resistência à insulina e DM2 (SOARES JÚNIOR, BARACAT e BARACA, 2018).

A etnia e fatores genéticos também estão associados com os distúrbios metabólicos, muitas mulheres que apresentam SOP encontram-se obesas ou com excesso de peso. A obesidade parece ter forte relação com a síndrome metabólica, e risco de desenvolver doença hepática gordurosa não alcoólica. A síndrome de ovários policísticos é muito comum em diversas raças e etnias. Existem variações na expressão fenotípica da SOP em mulheres norte-americanas e do Sul, incluindo as canadenses, européias, latinas, hispânicas, afro-americanas, asiáticas, chinesas, caribenhas e mulheres do Oriente Médio. Mulheres com SOP de ascendência hispânicas apresentam maior risco para síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2, enquanto as africanas estão mais propensas a desenvolver hipertensão e fatores de risco para doença cardiovascular (DUMESIC *et al.*, 2015).

A hiperinsulinemia também contribui para o desenvolvimento de dislipidemia, pois o excesso de androgênios produzidos por conta da insulina em excesso influencia o metabolismo lipídico causando uma liberação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em excesso que por sua vez reduz os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), diminui a ação de lipoproteínas-lipase e aumento da ação de lipase hepática esse mecanismo contribui para que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) se transforme em pequenas

partículas com menor densidade, além de contribuir na manutenção de um estado de lipemia e com lipoproteínas ricas em colesterol circulantes. Essas anormalidades são associadas a síndrome metabólica, pois apresentam maior risco para desenvolver doenças cardíacas, outras condições como obesidade também estão associadas a síndrome metabólica (SOARES JÚNIOR, BARACAT e BARACA, 2018).

Aparentemente uma dieta hipocalórica rica em proteínas, com baixo índice de glicemia, pode ser benéfica para redução do peso corporal e, conseqüentemente, melhora das alterações associadas com a síndrome. Sendo assim, a presente pesquisa tem como objetivo geral investigar como a prevenção e a qualidade de vida podem beneficiar mulheres com síndrome dos ovários policísticos, e como objetivos específicos, identificar as melhores estratégias nutricionais para prevenção e tratamento da SOP; identificar as melhores estratégias de suplementação nutricional para o tratamento da SOP. Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, que trata de publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual (SANTOS *et al.*, 2019).

2.4 DIAGNÓSTICO

No que se diz respeito às características da SOP, é comum encontrarmos disfunção menstrual, hiperandrogenemia e hiperandrogenismo, conseqüentemente levando a um quadro de anovulação crônica hiperandrogênica e excesso androgênico (MARCONDES, BARCELLOS e ROCHA, 2010).

De acordo com NIH a SOP se dá por conta de hiperandrogenismo e anovulação crônica, devido a presença de excesso androgênico e disfunção menstrual, portanto a partir de 2003 o *European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine* (Consenso de Rotterdam) determinou que para diagnosticar uma mulher com a síndrome, ela precisa apresentar pelo menos dois dos três critérios estabelecidos, oligo e/ou anovulação; evidências clínicas ou laboratoriais de hiperandrogenismo; presença de ovários policísticos à ultrassonografia. Para *Position Statement* da AE-PCOS Society, considera obrigatória a presença de andrógenos em excesso, também salientou que a combinação dessas características apresenta risco para anormalidades metabólicas e resistência à insulina. Sendo assim todos esses consensos juntos conseguem expandir o número de fenótipos possíveis na

síndrome. O hiperandrogenismo traz manifestações clínicas como a acne, hirsutismo e a alopecia androgênica (MARCONDES, BARCELLOS e ROCHA, 2010).

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 Tratamento medicamentoso, hormonal e cirúrgico

Uma das opções terapêuticas mais discutidas nos últimos tempos é a utilização de medicamentos para o tratamento onde a metformina é utilizada como agente insulino-sensibilizante. A metformina é uma droga que diminui tanto a hiperinsulinemia como a hiperandrogenemia, ela age diretamente na esteroidogênese nos ovários já que diminui os níveis de insulina e aumenta SHBG. É sugerida como primeira linha de tratamento para mulheres que apresentam hirsutismo, síndrome metabólica e distúrbios reprodutivos. Já para mulheres que não desejam engravidar, a principal opção de tratamento para hiperandrogenismo é a combinação de estrógeno-progesterona que também pode ajudar no hirsutismo e acne. Os anticoncepcionais orais contêm progestágeno e etinil-estradiol, há uma diminuição na produção dos andrógenos pelos ovários e aumenta a produção da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), devido a ação do estrógeno que suprime o LH, desta maneira também reduz a testosterona livre. Outra opção é a flutamida que é utilizada no tratamento da acne, hirsutismo e alopecia. Esta, age como um anti-andrógeno que tem a capacidade de bloquear a ação dos andrógenos através da inibição dos receptores e é capaz de diminuir a produção de andrógenos (MOURA *et al.*, 2011).

O tratamento cirúrgico com laparoscopia é uma intervenção cirúrgica considerada de segunda linha de tratamento, no qual os riscos consistem em destruição do tecido ovariano (TEEDE *et al.*, 2018).

2.5.2 Tratamento nutricional e mudança de estilo de vida

É recomendado que pacientes com SOP mantenham uma dieta equilibrada, rica em frutas e vegetais, legumes, grãos, fibras, peixes, carnes magras, e em indivíduos obesos é recomendado uma redução das calorias consumidas diariamente. Faz-se necessário evitar o consumo de carboidratos simples tais como massas, açúcares e bebidas doces para que seja possível normalizar o quadro de hiperglicemia. Junto a melhora da dieta, recomenda-se praticar

atividade física de 3 a 5 vezes na semana com duração de no mínimo 30 minutos, pois também ajuda a melhorar a resistência à insulina, neste caso recomenda-se caminhada, natação, entre outras atividades (MARCHESAN e SPRITZER, 2018).

3 ASPECTOS METODOLÓGICOS

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, nas bases de dados Scielo, Science Direct, Lume, PubMed, Bireme, contemplando artigos originais, artigos de revisão, publicados entre 2010 a 2020. Esta pesquisa foi desenvolvida no período de Fevereiro de 2019 á Julho de 2020. As palavras chaves que foram utilizadas para a pesquisa foram: Síndrome de ovário policístico, ovário policístico, tratamento nutricional na SOP, dietoterapia na síndrome de ovário policístico.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

4.1 PRINCIPAIS TRATAMENTO PARA SOP

Geralmente mulheres que apresentam SOP são obesas e tendem a pesar mais a longo do tempo comparado com mulheres sem SOP. Também parecem ter apetite maior e consequentemente comem mais alimentos densos em gordura, principalmente saturada, com alto IG e consomem pouca fibra. Por esse motivo sugere-se a redução da resistência à insulina (RI) como tratamento principal da SOP, além de melhorar a função ovulatória e diminuir os níveis de testosterona livre. Algumas intervenções como ingestão adequada de ácidos graxos n-3, distribuição de carboidratos, suplementação de vitamina D, horário e frequência das refeições oferecem benefícios para o metabolismo da glicose e regulação hormonal. Além da mudança de estilo de vida, há o tratamento farmacológico (PAPAVASILIOU e PAPAKONSTANTINO, 2017).

4.2 CONDUTA NUTRICIONAL NA SOP

Um estudo avaliou o consumo alimentar de 54 pacientes com SOP, através do consumo alimentar registrado em recordatório alimentar de 24 horas e questionário de frequência alimentar. Neste estudo, identificou-se que as participantes ingeriram uma média de 1.339,74 kcal, quantidade essa considerada insuficiente para 73,6% delas, bem como, o consumo de carboidratos, proteínas, cálcio, ferro e fibras também se encontravam insuficientes. Dentre as avaliadas, 70% das mulheres tinham o hábito de “beliscar” entre as refeições e os alimentos escolhidos por elas eram biscoitos, massas, doces, salgadinhos, balas e carnes. Através do questionário de frequência alimentar observou-se que o consumo de frutas, legumes e verduras eram insuficientes, por outro lado o consumo de café e sucos artificiais eram elevados. Os achados deste estudo evidenciam a importância do tratamento nutricional na síndrome assim como o tratamento das alterações metabólicas associadas (CALIXTO *et al.*, 2012).

A Dieta pode interferir nas condições endócrinas e metabólicas presentes na SOP, uma vez que a alimentação é capaz de regular o metabolismo dos esteroides e a secreção de LH. Consumir alimentos pobres em fibras ocasionam por exemplo o aumento das concentrações de androgênios circulantes e estrogênios. Já o consumo de lipídeos em excesso

demonstra uma redução dos níveis de SHBG que por consequência aumenta a disponibilidade de estrogênios e andrógenos no tecido alvo (SANTOS *et al.*, 2019).

Entre os métodos utilizados na mudança de estilo de vida, tais como dieta e exercício físico tem sido considerados como primeira linha de tratamento para mulheres com SOP. A perda de peso entre 5% e 10% em mulheres com sobrepeso e obesidade podem restaurar alterações hormonais, diminuição dos níveis séricos de insulina, melhorar o perfil lipídico e outros fatores com o hirsutismo e anovulação, assim prevalece a gravidez e diminui riscos à saúde (MARCHESAN e SPRITZER, 2018).

Intervenções na dieta e na prática de exercícios físicos em mulheres com sobrepeso e obesidade com SOP, foram métodos utilizados para determinar quais intervenções são mais favoráveis nas características metabólicas da doença. Um estudo randomizado com duração de 4 meses, avaliou o IMC, composição corporal, proteína C-reativa, pressão arterial, marcadores de resistência à insulina e níveis de lipídeos sanguíneos em mulheres com sobrepeso e obesidade com SOP. Neste estudo foram separados 3 grupos: um com dieta controlada, outro com dieta e exercício físico controlados e outro apenas com exercício físico controlado. As dietas foram concebidas por nutricionista de maneira individual para cada pessoa e foi recomendado um déficit calórico de ≥ 600 kcal/dia contendo 55% - 60% de carboidratos, 10% - 15% de proteína e 25% - 30% de gordura, sendo 10% de gordura saturada. A dieta foi separada por 3 refeições principais e 2 ou 3 lanches. A ingestão de nutrientes, e fibras também foram calculadas individualmente. No grupo com exercício físico, cada pessoa teve um ajuste individualmente nas atividades com supervisão de um fisioterapeuta. Todos os grupos mostraram diminuição do IMC, porém o grupo da dieta apresentou maior redução em comparação com os outros grupos. A gordura total corpórea diminuiu significativamente apenas no grupo da dieta. Todos os grupos tiveram melhora no padrão menstrual e níveis de testosterona livre diminuída. A pressão arterial diastólica não mostrou alterações, enquanto a pressão arterial sistólica diminuiu em todos os grupos. Houve diminuição da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) em todos os grupos, porém o grupo do exercício mostrou maior diminuição do que os outros. Os níveis de lipídeos no sangue reduziram no grupo dieta e dieta com exercício físico. A resistência à insulina foi maior reduzida no grupo da dieta do que nos outros grupos. O estudo nos mostra que o aumento do consumo de fibras foi o maior responsável pela diminuição do IMC e a redução do consumo dos ácidos graxos trans melhora os níveis insulinogênico, e esse consumo está relacionado com um efeito positivo na ovulação das portadoras da SOP (NYBACKA *et al.*, 2011).

A prática de exercícios físicos, mesmo quando não apresenta perda de peso, é capaz de melhorar os índices de resistência insulínica e dislipidemia nas pacientes com a síndrome, sendo que atividades com caminhada, natação, andar de bicicleta, pular corda, subir escadas, tarefas domésticas ou até jardinagem podem ser orientadas de 3 a 5 vezes por semana por um tempo de no mínimo 30 a 45 minutos. Essas pacientes devem ser incentivadas a aumentar o número de passos diário, isso pode contribuir para uma redução dos fatores metabólicos que estão associados a SOP (MARCHESAN e SPRITZER, 2018).

Além disso o fenótipo metabólico das mulheres com SOP inclui a hiperinsulinemia com disfunção nas células beta-pancreáticas na obesidade e RI, estas disfunções metabólicas são antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A hiperinsulinemia é responsável por estimular a produção de andrógenos e a secreção pelas células foliculares por consequência reduz a concentração de globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), o que eleva os andrógenos livres e piora ainda mais os sintomas da SOP, assim existe uma forte relação entre a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia. A coincidência considerável entre as particularidades reprodutivas e metabólicas da SOP participam na disfunção do tecido adiposo como uma característica fundamental da síndrome. É relevante ressaltar que ambas as mulheres, tanto as eutróficas quanto as com obesidade, têm a morfologia e a função do tecido adiposo anormais, como evidenciado pela redução da secreção de adiponectina, esses fatores estão fortemente relacionados com a RI (KOKOSAR *et al.*, 2016).

A insulina é o mediador de reserva de energia, já a hiperinsulinemia se torna comum na SOP. Não se tem o conhecimento se é pela produção em excesso de insulina ou diminuição da depuração da insulina, ou pelos dois motivos. Os níveis aumentados de insulina podem causar a insensibilidade das células alvo ao longo do tempo, o que piora a hiperinsulinemia e eleva o potencial para a disfunção das células beta-pancreáticas. Deste modo, pesquisas nos mostram que os métodos que limitam ou diminuem a hiperinsulinemia nas portadoras resistentes à insulina têm capacidade para tratar ou prevenir a obesidade e doenças associadas à SOP (PHY *et al.*, 2015).

A obesidade é uma característica principal da síndrome metabólica, e está relacionada a um aumento da RI. A RI por sua vez, também tem demonstrado que é responsável pelo desenvolvimento dos ovários policísticos, embora a principal causa seja a obesidade. Com isso, os determinantes patogênicos da SOP incluem a RI e a disfunção das células beta-pancreáticas, por conta disso, mulheres com SOP tem maior risco de desenvolver DM2 (KUMAR *et al.*, 2016).

A hiperinsulinemia é uma consequência da resistência insulínica que causa uma produção em excesso dos andrógenos e aumenta sua porção biologicamente ativa. Esse aumento acontece devido as alterações nos receptores de insulina e das enzimas responsáveis por regular a produção de andrógenos nos ovários e adrenal. Os efeitos causados pela hiperinsulinemia são: acelerar a lipogênese (aumenta a produção de ácidos graxos livres); redução dos níveis de SHBG e aumento níveis LH e FSH (MOURA *et al.*, 2011).

Um estudo realizado em 2016 avaliou a associação entre o produto de acumulação de lipídeos (LAP) e hirsutismo em mulheres portadoras de SOP. Dividiram os pacientes em dois grupos: um com SOP e LAP normalmente e outro grupo com SOP e LAP alterada, e compararam o hirsutismo. O grupo com LAP alterada apresentou maior IMC e maiores critérios para síndrome metabólica, o acúmulo de gordura aconteceu principalmente na região do abdome e entre as vísceras e se dá por conta da resistência à insulina. O estudo concluiu que o hirsutismo se correlacionou com LAP alterado aumentando o risco de doenças cardiovasculares e resistência à insulina no grupo com LAP alterada na SOP (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

No geral, dietas que visam uma perda de peso por conta de uma diminuição energética diária apresenta uma melhoria da função ovariana e metabólica capaz de melhorar a anovulação e o hiperandrogenismo das mulheres portadoras da SOP. Por tanto é essencial avaliar nutricionalmente essas mulheres e entender o seu consumo alimentar, para que assim possa ser implementada uma melhor estratégia nutricional (SANTOS *et al.*, 2019).

4.3 EFEITO DO HORÁRIO DAS REFEIÇÕES EM PACIENTES COM SOP

Um estudo teve como objetivo avaliar uma dieta com café da manhã com alto teor calórico objetivando identificar os efeitos desta refeição na melhora do hiperandrogenismo, sensibilidade à insulina, redução da hiperatividade e melhora da ovulação, comparando com uma dieta oferecida onde o jantar continha alto teor calórico. A pesquisa avaliou 60 mulheres magras, com Índice de Massa Corporal (IMC) de $23,7\text{Kg/m}^3$ e com idade entre 25-39 anos, diagnosticadas com SOP. O ensaio teve duração de 12 semanas, onde as mulheres recebiam uma dieta com 1.800kcal isocalórica, todas com a mesma composição: 124g de carboidratos, 62g de gordura e 191g de proteína (aproximadamente 1,4g/kg). No grupo de mulheres que receberam o café da manhã com alto teor calórico participaram 29 mulheres e consumiram 980Kcal nesta refeição, 640kcal no almoço, e 190 kcal no jantar. Já o grupo com alto teor calórico no jantar participaram 31 mulheres e apenas se inverteu a ordem do teor de kcal das

refeições, sendo que o jantar passou a ser o mais calórico. As participantes da pesquisa registraram seu consumo alimentar em um diário, o qual era revisado por nutricionista a cada duas semanas. Dentro deste mesmo intervalo de tempo, eram avaliadas a circunferência da cintura, pressão arterial e massa corporal. Ao final do estudo observou-se os seguintes resultados: Não se observou significativas mudanças no IMC, circunferência da cintura e adiposidade, contudo, o grupo que recebeu maior teor calórico no café da manhã apresentou uma diminuição das concentrações séricas de insulina e glicemia de jejum. Já quanto ao grupo que recebeu maior teor calórico no jantar, não foram observadas alteração na glicemia e insulina em jejum. Desta maneira, o grupo de maior consumo calórico pela manhã também apresentou significativamente mais ovulações do que o grupo de maior consumo calórico noturno. Esta distribuição nas refeições esta associada a saciedade que leva a sensação de sustentação já pela manhã assim diminui o apetite pela regulação do hormônio grelina, isso demonstra um menor consumo energético ao longo do dia. O horário das refeições pode causar desalinhamento circadiano sendo capaz de afetar de modo negativo vários hormônios responsáveis pelo controle metabólico inclusive a resposta da glicose e insulina em jejum. Desta maneira um maior consumo calórico no café da manhã melhora o marcapasso circadiano e os índices de resistência á insulina que levam a uma diminuição da atividade ovariana, e resulta na redução da produção de testosterona (JAKUBOWICZ, *et al.*,2013).

A termogênese causada após uma refeição foi avaliada, para isso foi realizado um estudo cruzado randomizado onde o desfecho primário foi avaliar as alterações da taxa metabólica de repouso em jejum após a refeição da manhã comparado a da noite, participaram 20 pessoas entre 20 a 35 anos. O estudo observou que a termogênese induzida pela dieta teve um aumento de 90,5 kcal após as refeições realizadas pela manhã (BO *et al.*, 2015).

4.4 EFEITO DA UTILIZAÇÃO DE VITAMINAS E MINERAIS NO TRATAMENTO DA SOP

4.4.1 Cromo

O cromo sinaliza a insulina e causa aumento da sensibilidade da insulina. Pode atuar interferindo a absorção de ferro, sendo assim diminui os estoques de ferro que estão relacionados com doenças cardiovasculares e diabetes. Um ensaio clínico randomizado teve como objetivo comparara os efeitos da utilização de picolinato de cromo, que é um

oligoelemento presente na dieta combinado com o ácido picolinato, versus metformina em indivíduos com SOP resistentes ao citrato de clomifeno. O estudo avaliou 92 pacientes diagnosticadas com SOP com resistência ao citrato clomifeno por um período de 3 meses, todos seguiram o mesmo protocolo de exercícios e dieta. Os pacientes foram divididos aleatoriamente por dois grupos, um grupo que recebia metformina e outro grupo que recebia picolinato de cromo. Um médico cego para o estudo coletou e calculou os dados de IMC dos participantes. Após 3 meses de tratamento, perceberam que os pacientes do grupo que recebeu metformina apresentaram efeitos adversos como: náuseas, diarreia, vômito, dores abdominais, em comparação os pacientes que receberam picolinato de cromo que apresentaram dores de cabeça e perda de apetite. Este estudo concluiu que a utilização de picolinato de cromo em pacientes com SOP diminuiu os níveis de insulina e glicemia em jejum, também apresentou aumento na sensibilidade à insulina. Por outro lado, não apresentou efeitos hormonais, inclusive a testosterona (AMOOEE *et al.*, 2013).

A Figura 1 que segue apresenta os parâmetros hormonais e metabólicos nos grupos antes e depois de 3 meses de tratamento.

Figura 1 – Parâmetros hormonais e metabólicos nos grupos antes e depois de 3 meses de tratamento.

Variável (n = 46)	Picolinato de cromo			Metformina		
	Antes (n = 46)	Depois (n = 46)	valor p	Antes (n = 46)	Depois de	valor p
IMC (kg / m ²)	28,52 ± 1,61	27,31 ± 1,58	0,086	29,24 ± 1,11	27,07 ± 1,57	0,041
Testosterona (ng / ml)	0,86 ± 0,07	0,74 ± 0,1	0,151	0,83 ± 0,09	0,69 ± 0,1	0,002
Testosterona livre (ng / ml)	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,8	0,295	2,6 ± 1,3	1,4 ± 1,3	0,031
LH (mUI / ml)	9,26 ± 1,17	8,34 ± 1,39	0,168	9,41 ± 1,1	8,78 ± 1,27	0,312
FSH (mUI / ml)	6,68 ± 1,08	6,52 ± 0,94	0,078	6,67 ± 0,94	6,19 ± 0,81	0,095
LH / FSH	1,33 ± 0,37	1,27 ± 0,22	0,093	1,35 ± 0,38	1,41 ± 0,3	0,106
TSH (µg / dL)	3,35 ± 1,5	2,98 ± 1,3	0,078	3,22 ± 2,6	3,38 ± 1,8	0,235
Prolactina (ng / dL)	171,5 ± 123,4	226,8 ± 128,6	0,062	167,3 ± 112,9	222,52 ± 139,9	0,051
SFB (mg / dL)	84,5 ± 8,88	76,2 ± 16,92	0,042	83,86 ± 9,27	75,2 ± 13,82	0,031
Insulina em jejum (µU / ml)	17,17 ± 4,03	14,9 ± 3,87	0,001	16,2 ± 3,65	14,69 ± 2,78	0,001
QUICKI	0,317 ± 0,008	0,328 ± 0,016	0,014	0,319 ± 0,007	0,328 ± 0,005	0,029
GTT anormal (%)	2 (4,3%)	1 (2,2%)	0,03	1 (2,2%)	0 (0%)	0,01

Teste t emparelhado. Os valores são expressos como a média ± DP. Alteração significativa da linha de base em cada grupo (p <0,05).

IMC: índice de massa corporal.

FBS: glicemia de jejum.

FSH: hormônio folicular estimulante. GTT:

Teste de tolerância à glicose.

LH: hormônio luteinizante.

TSH: hormônio estimulante da tireóide.

QUICKI: Índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina.

Fonte: AMOOEE *et al.*, 2013.

Outro estudo com 100 participantes realizado entre abril de 2013 e dezembro de 2014, avaliou por 6 meses os participantes do grupo 1 (50 pessoas) que foram alocados aleatoriamente e administrado 1000 µg de picolinato de cromo dividido em doses de 5 comprimidos com 200 µg enquanto o placebo teve uma dosagem parecida. Essa intervenção não mostrou alterações significativas no açúcar no sangue em jejum, porém mulheres do grupo 1 reduziram significativamente o insulina sérica em jejum e aumento de insulina glicêmica em jejum, também demonstrou aumento das taxas de ovulação e um ciclo menstrual regular, a infertilidade era presente nessas mulheres e houve um pequeno aumento não significativo das taxas de gravidez além de diminuir IMC juntamente com uma pequena queda da testosterona sérica também não significativo, houve ainda uma melhora na insulina em jejum e na RI (ASHOUSH *et al.*, 2016).

4.4.2 Vitamina B12

Um estudo recente avaliou um grupo com 61 pacientes diagnosticados com SOP em comparação com 61 pacientes do grupo de controle com ciclos normais e sem características de hiperandrogenismo. Todos os pacientes passaram por avaliação antropométrica e coleta de sangue. Foi utilizado um imunoenensaio eletroquimiluminescente para medir as concentrações séricas de LH, FSH, testosterona e prolactina. Este estudo revelou que existe uma relação entre a residência à insulina, obesidade em pacientes com SOP e a vitamina B12, pois encontrou-se em menores concentrações séricas que estão associadas ao aumento das concentrações de homocisteína. O estudo também indica que um dos fatores que afetam as concentrações de vitamina B12 em pacientes com SOP é a RI independente do estado nutricional ser obesos ou não. Especularam que se os níveis de vitamina B12 estiver baixo, irá bloquear o folato como 5-metiltetrahidrofolato, evitar a produção de metionina a partir da homocisteína, desta maneira diminui a síntese protéica e a deposição do tecido magro nas pacientes com SOP. O estudo concluiu que as baixas concentrações séricas de vitamina B12 estão relacionadas com RI elevada nos pacientes com SOP (KAYA, CENGIZ e SATIROGLU, 2009)

4.4.3 Vitamina D e probióticos

Sabemos que uma das funções da vitamina D é regular a ação da aromatase, enzima que converte a androstenediona e testosterona em estrona e estradiol. Ao mesmo tempo,

folículos de mulheres com SOP, a expressão gênica da aromatase se encontra diminuída em comparação aos folículos de mulheres sem SOP. Sendo assim, a deficiência de vitamina D em mulheres diagnosticadas com SOP poderia agravar os sintomas hiperandrogênicos da síndrome (SANDER *et al.*, 2011).

A vitamina D atua na homeostase da glicose e no pâncreas há receptores de vitamina D que catalisa em 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25 (OH)₂D) e é capaz de ativar a transcrição do gene do receptor de insulina, ela também melhora o transporte de glicose e estimula o receptor de insulina. Este mesmo estudo sugere que em animais a vitamina D previne a tolerância a glicose pelos efeitos na produção de insulina e na sensibilidade. Porém ainda precisa-se levar em consideração fatores como etnia, idade, obesidade, dieta e atividade física (ALVES e ASHRAF, 2010).

Um estudo recente mostra a co-suplementação de probióticos e vitamina D em mulheres com SOP. Foram administradas 50.000 UI de vitamina D a cada duas semanas e 8 x 10⁹/dia de probiótico espécie *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus fermentum* durante 12 semanas. Esta administração mostrou efeito benéfico na saúde mental, já que a vitamina D contribui para o desenvolvimento do cérebro, neuromodulação e neuroproteção. Benefícios no decréscimo nos níveis séricos de testosterona total, podem estar relacionados com o efeito da vitamina D na atividade de enzimas da via esteroidogênese. Hirsutismo mostrou benefícios já que a suplementação de probiótico podem aumentar a sensibilidade à insulina, assim melhora a absorção dos nutrientes e resulta uma melhora nos perfis androgênicos. Este estudo mostra redução dos níveis séricos de PCR-as e de malondialdeído (MDA), mostra um aumento nos níveis plasmáticos de capacidade antioxidante total (TAC) e glutathiona total (GSH) (OSTADMOHAMMADI *et al.*, 2019).

Um estudo em mulheres com SOP avaliou o efeito da suplementação de 300.000 UI de vitamina D por 3 semanas e observou que 46% das mulheres obtiveram efeito positivo e engravidaram, além de apresentar diminuição de testosterona livre e diminuição dos níveis séricos de insulina também tiveram melhora do hiperandrogenismo (SELIMOGLU *et al.*, 2010).

Outro estudo suplementou 20.000 UI de colecalciferol por um período de 24 semanas e verificaram que houve melhoras na anovulação em 50% das mulheres, observaram também que houve uma diminuição de testosterona livre, glicose em jejum e triglicerídeos e aumento de LDL e SHBG (WEHR, PIEBER e OBERMAYER, 2011).

Em uma intervenção com 13 mulheres com SOP foi suplementado de 400 a 12000 UI de vitamina D junto com 1500mg de metformina por dia, essa intervenção mostrou melhoras no desenvolvimento folicular e resultou em regulação dos ciclos menstruais. Sendo assim a suplementação de vitamina D parece ser eficaz no tratamento da SOP (FANG *et al.*, 2017).

Um estudo “in vitro” em humanos, apresentou atividades regulatórias da vitamina D nos ovários. Ela atua elevando a produção de progesterona, estradiol e estrona. Atua de maneira sinérgica com a insulina, estimulando a produção de estrógenos e inibindo a produção da proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGFBP-1) (PARIKH *et al.*, 2010)

Concluindo, em mulheres com SOP, as baixas concentrações séricas de vitamina D estão relacionadas à obesidade, distúrbios metabólicos e endócrinos (RANJZAD *et al.*, 2010).

A relação deste quadro pela suplementação com vitamina D pode melhorar os parâmetros metabólicos e a frequência menstrual das portadoras (WEHR *et al.*, 2011).

4.4.4 Ômega 3

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFA n-3) melhoram a sensibilidade à insulina, reduz triglicerídeos, reduz hiperinsulinemia, diminui a inflamação e a obesidade e reduz gordura hepática. Dessa maneira é aconselhado aumentar o consumo de PUFA n-3. Entretanto existe o PUFA n-3 ácido alfa linolênico (ALA) encontrado no óleo de linhaça, PUFA n-3 ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) de cadeia longa e encontrados em óleo de peixe. Este estudo comparou as medidas antropométricas, níveis de andrógenos em mulheres com SOP, homeostase da glicose e fatores de risco cardiovascular entre pacientes que usaram PUFA n-3 ALA versus PUFA n-3 EPA e DHA, utilizaram óleo de soja PUFA n-6 como controle. Avaliaram 62 mulheres com SOP com idade entre 20 e 45 anos com IMC de 25 a 45 kg / m², durante seis semanas de estudo. Foram separadas em grupos de óleo de soja, óleo de linhaça e óleo de peixe. Um nutricionista avaliou os registros alimentares de todos os pacientes no início e no final do estudo. No entanto percebeu-se que cada tipo de óleo exerce funções diferentes, o óleo de peixe e óleo de soja podem aumentar a hiperinsulinemia, minimizar a secreção precoce de insulina, e prejudicar a tolerância a à glicose. Já a utilização do óleo de linhaça não apresentou efeitos adversos (VARGAS *et al.*, 2011).

Em um estudo que avaliou diversas referencias, uma delas se refere a um estudo randomizado que avalia 54 mulheres diagnosticadas com SOP onde 27 participantes

suplementaram ômega 3 durante 12 semanas sendo 2 capsulas por dia de 1000mg cada. Após o estudo as mulheres que suplementaram o ômega 3 apresentaram diminuição dos níveis séricos de insulina, houve um aumento da sensibilidade à insulina. Outro estudo avaliou 45 mulheres com SOP, onde foi dosado 1500mg de ômega 3 por dia durante 6 meses. Neste caso houve uma melhora da resistência à insulina e se mostra como uma opção terapêutica eficaz comparado a outros tratamento para a SOP. Através de um ensaio clínico duplo-cego randomizado foi possível avaliar os efeitos do ômega 3 em 30 mulheres diagnosticadas com SOP por um período de 8 semanas, foi suplementado 4 capsulas diárias. Esta intervenção mostrou uma redução nos níveis séricos de glicose e redução da insulinemia, também reduziu o valor basal da glicemia (SILVA *et al.*, 2019).

4.5 MICROBIOTA

A microbiota intestinal tem influência na produção de hormônios sexuais como a testosterona. Entretanto, a microbiota intestinal de mulheres com SOP, devido os níveis de andrógenos estarem elevados, pode estar comprometida, ou seja, em disbiose. Isso acontece devido a dieta rica em açúcares e gorduras, os quais aumentam a permeabilidade do intestino, as bactérias gram-negativas produzem lipopolissacarídeo que penetra a parede intestinal com vazamento para a circulação, desta forma acontece um estado crônico de inflamação. Quando ativa o sistema imunológico atrapalha o receptor da insulina, o que conseqüentemente eleva o nível de insulina, desencadeando a produção de testosterona elevada, causando a SOP (GUO, *et al.*,2016).

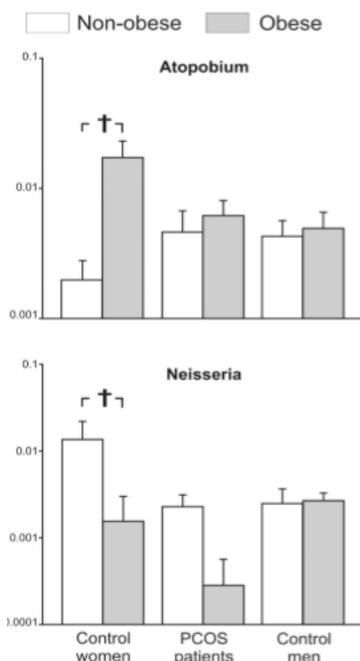
Um estudo realizado com 90 mulheres sendo elas 42 diagnosticadas com SOP identificou que as mulheres com a síndrome possuem uma diversidade de bactérias probióticas alfa reduzida comparado a mulheres saudáveis, e as alterações na microbiota tem forte relação com os níveis de testosterona total e assim mais pronunciado era o hirsutismo (TORRES *et al.*, 2018).

Também foi avaliado 33 mulheres com SOP entre janeiro e julho de 2014 e verificaram que a microbiota intestinal de mulheres com SOP estava alterada e isso está associado aos hormônios sexuais, eixo cérebro-intestino e parâmetros metabólicos, também observaram que as mulheres obesas com SOP mostravam ter uma disbiose mais grave da microbiota intestinal, além de terem aumentado os gêneros *Bacteroidese Escherichia / Shigella* que são gram-negativas. O distúrbio metabólico da SOP pode estar associado ao antígeno da

microbiota intestinal através do aumento de bactérias produtores de lipopolissacarídeos e redução das bactérias protetoras (LIU *et al.*, 2017).

Outro estudo avaliou a microbiota intestinal de mulheres com SOP, tendo em vista a influência dos hormônios sexuais, obesidade e sexo. Portanto participaram 46 pessoas sendo 15 homens saudáveis e o restante mulheres. Os pacientes realizaram exames de sangue e coleta de amostra fecal. Os resultados apresentaram que o IMC não teve diferença entre os grupos, hirsutismo foi maior em mulheres com SOP do que nas mulheres do grupo de controle e no grupo de homens não foi avaliado hirsutismo. Os homens apresentaram níveis mais altos de testosterona livre, testosterona total, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), relação cintura-quadril, e uma proporção maior de testosterona livre para estradiol do que as mulheres do grupo de controle. Por outro lado, as mulheres tinham níveis de SHBG e estradiol livre do que os homens do estudo. Já as mulheres com SOP avaliadas mostraram níveis mais altos de SHBG e androstenediona e aumento das concentrações de testosterona livre e aumento da relação testosterona livre e estradiol livre e androstenediona comparados com as mulheres do grupo de controle. Os pacientes obesos apresentaram mais abundância dos gêneros *Anaerofustis*, *Scardovia* e *Atopobium* e menos dos gêneros *Neisseria* e *Alloprevotella* (INSENSER *et al.*, 2018). Na Figura 3 pode-se observar as interações entre o grupo de estudo e obesidade em abundância bacteriana em nível de gênero (INSENSER *et al.*, 2018).

Figura 2- Interações entre grupo de estudo e obesidade em abundância bacteriana em nível de gênero.



Fonte: INSENSER *et al.*, 2018.

Os resultados obtidos no estudo mostraram que a composição da microbiota intestinal pode ter efeitos combinados com a obesidade, concentrações de hormônios sexuais, e sexo (INSENER *et al.*, 2018).

5 CONCLUSÃO

Com base nas análises bibliográficas realizadas neste estudo, chegou-se as seguintes conclusões:

A saúde das mulheres portadoras de SOP pode estar comprometida, pois além das disfunções endócrinas associadas a síndrome, também existem os distúrbios metabólicos envolvidos que são: a resistência à insulina, hiperinsulinemia, DM2 e ainda doenças cardiovasculares.

Quando há mudanças no estilo de vida tais como a aderência a uma dieta equilibrada, é possível obter resultados positivos em relação aos quadros de complicações da SOP. Uma alimentação rica em fibras com uma disposição de refeições em horários estratégicos combinado com quantidades de macros e micronutrientes tais como vitaminas e minerais se mostram positivos no tratamento da síndrome. Logo uma perda de peso de 5 a 10% já é suficiente para restaurar alterações hormonais, diminuir os níveis séricos de insulina, melhorar o perfil lipídico e outros fatores.

A distribuição de macronutrientes da dieta sendo, 55% - 60% de carboidratos, 10% - 15% de proteína e 25% - 30% de gordura, sendo 10% de gordura saturada mostraram diminuição do IMC contribuindo para a melhora da síndrome

A redução do consumo dos ácidos graxos trans melhora os níveis insulínogênico, sendo assim mostra efeito positivo na ovulação das portadoras da SOP.

A suplementação de cromo sinaliza a insulina e causa aumento da sensibilidade da insulina, além de diminuir IMC. Já as baixas concentrações séricas de vitamina B12 estão relacionadas com RI elevada. O hirsutismo mostrou benefícios com a suplementação de probiótico, podendo aumentar a sensibilidade à insulina, assim melhora a absorção dos nutrientes e resultando na melhora nos perfis androgênicos.

A Vitamina D atua de forma sinérgica com a insulina, estimulando a produção de estrógenos e inibindo a produção da proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, além de melhorar a frequência menstrual e os parâmetros metabólicos das portadoras.

Uma microbiota intestinal saudável também atua na melhora da resistência à insulina que está presente na maioria das mulheres diagnosticadas com SOP independente do peso das portadoras.

Por fim, a melhora da composição corporal e redução do IMC através de um emagrecimento saudável, se mostra efetivo na melhora a longo prazo das demais complicações associadas a SOP e garante que as portadoras tenham uma qualidade de vida melhor, além de uma futura gestação.

REFERÊNCIAS

- ALVES, J. A.; ASHRAF, A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. **International Journal of Endocrinology**, 2010.
- AMOOEE, S. *et al.* Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOs: A double-blind randomized clinical trial. **Iran J. Reprod. Med**, v. 11, n. 8, p. 611-618, 2013.
- ASHOUSH, S. *et al.* Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. **J. Obstet. Gynaecol. Res**, v. 42, n. 3, p. 279–285, 2016.
- BO, S. *et al.* Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. **Int J Obes**, v. 39, p. 1689–1695, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº6 de 2 de julho de 2019. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de ovários policísticos no Diário Oficial da União nº 230, de 27 de Novembro de 2013, seção 1, páginas 146 a 150.
- CALIXTO, C. F. S. *et al.* Estado nutricional e consumo alimentar de pacientes portadoras de síndrome de ovários policísticos. **Rev. Min. Enferm**, v. 16, n. 2, p. 159-165, 2012.
- DUMESIC, D. A. *et al.* Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 5, p. 487–525, 2015.
- FANG, F. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Complement Ther Clin Pract**, v. 26, p. 53-60, 2017.
- FARIA, F. R. *et al.* Síndrome de ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 59, n. 4, p. 341-346, 2013.
- GUO, Y. *et al.* Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, 2016.
- GUR, E. B.; KARADENIZ, M.; TURAN, G. A. Fetal programming of polycystic ovary. **J. Diabetes mundo**, v. 6 n. 7, p. 936-942, 2015.
- HOMBURG, R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**, v. 24, n. 7, p. 1548–1555, 2009.
- INSENSER, M. *et al.* Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: Influence of sex, sex hormones, and obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 103n. 7, p. 2552–2562, 2018.

JAKUBOWICZ, D *et al.* Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Science**, v. 125, p. 423–432, 2013.

KAYA, C.; CENGIZ, S. D.; SATIROGLU, H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS. **Reprod. Biomed**, v. 19, n. 5, p. 721–726, 2009.

KOKOSAR, M. *et al.* Epigenetic and Transcriptional Alterations in Human Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome. **Sci Rep**, v. 6, p. 22883, 2016.

KUMAR, A. N. *et al.* Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Int J Fertil Steril**, v. 10, n. 1, p. 22-23, 2016.

LIU, R. *et al.* Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. **Front. Microbiol**, v. 8, p. 324, 2017.

MARCHESAN, L. B; SPRITZER, P. M. Abordagem do dismetabolismo lipídico. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. Cap. 6 p.68-77. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

MARCONDES, J. A. M.; BARCELLOS, C. R. G.; ROCHA, M. P. Dificuldades e armadilhas no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos. **Arq. Bras..Endocrinol. Metab**, v. 55, n.1, p. 6-15, 2011.

MELO, A. S. *et al.* Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**, v. 34, n. 1, p. 4-10, 2012.

MOURA, H. H. G. *et at.* Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. **An. Bras. Dermatol**, v. 86, n. 1, p.111-9, 2010.

NYBACKA, A. *et al.* Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 6, 2011.

OLIVEIRA, F. R. *et al.* Association between lipid accumulation product and hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. **Rev. Bras. Ginec. Obst**, v. 38, p. 71–76, 2016.

OSTADMOHAMMADI, V. *et al.* Vitamin D and probiotic cosupplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n. 5, 2019.

PAPAVASILIOU, K.; PAPAKONSTANTINO, E. Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome. **Nutrition and Dietary Supplements**, v. 9, p. 63-85, 2017.

PARIKH, G. *et al.* Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. **Horm Metab Res**, v. 42, p. 754–57, 2010.

PHY, J. L. *et al.* Low Starch/Low Dairy Diet Results in Successful Treatment of Obesity and Co-Morbidities Linked to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **J Obes Weight Loss Ther**, v. 5, n. 2, 2015.

RANJZAD, F. *et al.* Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. **J Assist Reprod Genet**, v. 28, n. 3, p. 225-32, 2010.

ROSA-E-SILVA, A. C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)**; 2018. Cap. 1.p.1-15. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, n.4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).

SANDER, V.A. *et al.* Alterations of folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 124, p. 58–64, 2011.

SANTOS, T. S. *et al.* Aspectos nutricionais e manejo alimentar em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, 2019.

SELIMOGLU, H. *et al.* The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. **J Endocrinol Invest**, v. 33, p. 234–238, 2010.

SILVA A. R. A. *et al.* Efeitos da suplementação de ômega 3 na resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico: revisão sistemática. **HU Revista**, v. 45, n. 2, p. 195-202, 2019

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

TEEDE, H. J. *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction and Clinical Endocrinology**, v. 110, n. 3, 2018.

TORRES, P. J. *et al.* Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, n. 4, p. 1502-1511, 2018.

VARGAS, L. *et al.* Metabolic and endocrine effects of long chain vs. Essential ômega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. **Metabolism**, v. 60, n. 12, p. 1711–1718, 2012.

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