

VITAMINA D E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Caroliny Gonçalves Rodrigues Meireles¹, Nádyá dos Santos Moura², Francisca Diana da Silva Negreiros³, Márcia Alves Ferreira⁴, Ione Maria Ribeiro Soares Lopes⁵

¹Mestranda em Saúde da Mulher do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Email: carolinyrmeireles@gmail.com, ²Doutoranda em Enfermagem do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Email: nadyasantosm@yahoo.com.br, ³Doutoranda em Saúde Pública do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Email: negreiros.diana@gmail.com, ⁴Especialista em Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde do Programa de Pós-Graduação em Gestão do Trabalho e da Educação em Saúde da Universidade Estadual do Ceará (UECE) – Email: enfermeiramarcialves@hotmail.com, ⁵Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Email: ione.gin@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina, que afeta 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo, sendo caracterizada pela anovulação crônica, hiperandrogenismo e ovários policísticos à ultrassonografia (FAUSER et al., 2012). Trata-se, portanto, de um transtorno heterogêneo de excesso de androgênio com diferentes graus de disfunções reprodutivas e metabólicas (ASEMI et al., 2015).

Dentro desse contexto, a vitamina D apresenta uma relação com a fertilidade, visto que seu mecanismo de ação atua tanto em células reprodutivas como em células do sistema imune (SHAHROKHI; GHAFFARI; KAZEROUNI, 2016). Para Raja-Khan et al. (2014) a deficiência de vitamina D contribui para o desenvolvimento da SOP, promovendo, assim, a resistência à insulina que aumenta o risco de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, outros autores afirmam que mulheres com SOP podem apresentar um risco mais alto para desenvolver deficiência de vitamina D e não o contrário (GALLEA et al., 2014).

De acordo com Faraji et al. (2014) a deficiência de vitamina D em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos é provavelmente ocasionada pela obesidade das pacientes que possuem esta patologia. Porém, outras pesquisas mostram que a vitamina D está relacionada com o metabolismo da glicose, através da regulação da insulina, por meio de alterações na expressão do receptor da insulina e supressão de citocinas. Processo este que pode estar relacionado com a resistência à insulina durante a deficiência da vitamina D, ocasionando consequentemente a obesidade (ASEMI et al., 2015).

Percebe-se, portanto, que não há na literatura um consenso quanto à fisiopatologia da SOP e a deficiência de vitamina D, inclusive se há realmente distinção nos níveis séricos de vitamina D em mulheres com e sem esta doença. Logo, o presente estudo tem como objetivo compreender a relação da síndrome dos ovários policísticos e a deficiência de vitamina D e como está se estabelece, percebendo, assim, se há diferença nos níveis séricos de vitamina D em mulheres com e sem SOP, e se a deficiência de vitamina D ocasiona ou está relacionada a resistência à insulina em mulheres com SOP.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, visto que se tem como objetivo realizar a síntese de um determinado assunto, a partir do levantamento de vários estudos relacionados. Na primeira etapa da revisão, foram elaboradas as seguintes questões norteadoras: “Mulheres diagnosticadas com a Síndrome dos Ovários Policísticos apresentam deficiência de vitamina D quando comparadas às mulheres sem este diagnóstico? Como se estabelece a relação de causalidade da SOP e a deficiência de vitamina D?”

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine and National Institute of Health (PubMed), Scopus, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs) e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). O levantamento dos artigos foi realizado nos meses de agosto de 2016 a janeiro de 2017, utilizando-se os descritores controlados “Polycystic Ovary Syndrome” e “Vitamin D” e para cruzar os descritores utilizou-se o operador booleano “AND”: (“Polycystic Ovary Syndrome”) AND “Vitamin D”.

A amostra inicial foi de 744 artigos, sendo 77 identificados na base Pubmed, 23 na CINAHL, 644 na Scopus e nenhum na Lilacs. Em seguida, aplicaram-se os critérios estabelecidos para a inclusão dos artigos com a finalidade de refinar a busca: artigos originais nos idiomas inglês, português ou espanhol e que respondessem às perguntas norteadoras do estudo, apresentando uma descrição metodológica detalhada e apresentação consistente dos resultados. Além disso, não foi estabelecido restrição de filtro quanto ao ano de publicação dos artigos.

Para que se pudesse identificar os artigos que melhor auxiliassem na compreensão da relação da SOP com os níveis séricos de vitamina D, foi realizado uma seleção em que inicialmente foi lido apenas o título do artigo, posteriormente o “abstract” e então, o artigo na íntegra. A amostra final consistiu em 7 artigos: 2 provenientes da base Pubmed, 4 da Scopus e 1 CINAHL. Os estudos selecionados foram categorizados e extraídas deles as informações necessárias, as quais foram organizadas e incorporadas em um quadro. Os artigos passaram por uma avaliação e análise crítica, seguida pela interpretação dos resultados, discussão e recomendações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro 1, são apresentados os resultados das publicações quanto à identificação do título, ano, país, método, nível de evidência e amostra.

Quadro 1: Caracterização dos artigos segundo título, ano, país, método, nível de evidência e amostra.

TÍTULO/PERIÓDICO	ANO/PAÍS	MÉTODO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	AMOSTRA
Efect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis	2015	Revisão Sistemática	I	NA*
Intrinsic factors rather than vitamin D deficiency are related to insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome	2014 Não está explícito no estudo	Transversal	IV	140

Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome	2014 Coreia	Transversal	IV	147
Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: A case control study	2015 Irã	Caso- controle	III	70
Comparison of 25-hydroxyvitamin D and Calcium Levels between Polycystic Ovarian Syndrome and Normal Women	2015 Irã	Transversal	IV	242
Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome	2009 Não está explícito no estudo	Transversal	IV	206
Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis	2015	Revisão Sistemática	I	NA

*NA = Não se Aplica

No quadro 2, são apresentados os resultados das publicações quanto à caracterização dos artigos segundo autor, resultado e critérios de diagnóstico.

Quadro 2: Caracterização dos artigos segundo autor, resultado e critérios de diagnóstico.

AUTOR	RESULTADO	CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO
JIA, X.; et al.	A concentração sérica de vitamina D está associada ao risco de SOP. No entanto, não conseguiram detectar o efeito da suplementação de vitamina D3 na SOP.	Rotterdam
SAHIN, S.; et.	Não há correlação entre os níveis de 25-OH-Vit D e a resistência à insulina em mulheres com SOP; A resistência à insulina está relacionada aos níveis de proteína C reativa, hormônio luteinizante e testosterona total em mulheres com SOP.	Rotterdam
KIM, J. J.; et al. Coreia 2014	Não identificou diferença no nível absoluto de vitamina D ou na prevalência da deficiência da vitamina D entre mulheres com SOP e o grupo controle; Também não identificaram relação entre o perfil metabólico e hormonal com os níveis de vitamina D em pacientes com SOP e o grupo controle.	Rotterdam
MAHMOUDI, T.; et al. Irã 2015	As variantes do gene VDR pareciam ser marcadores de susceptibilidade a SOP diminuída. Nossos resultados também sugeriram que a variante do gene INSR poderia afetar o nível sérico de insulina em mulheres com SOP. No entanto, estudos adicionais são necessários para	National Institute of Child Health and Human Development criteria

	confirmar os achados e esclarecer os mecanismos biológicos pelos quais esses polimorfismos influenciam o risco de SOP.	
ASHRAF, M. Irã 2015	Associação entre vitamina D e síndrome metabólica, mas também um perigo real de pandemia de deficiência grave de vitamina D que é considerada como ameaças reais para as mulheres em idade reprodutiva. Embora uma associação direta entre SOP e vitamina D não tenha sido encontrada.	Rotterdam
WEHR, E.; et al. Não é relatado no estudo. 2009	Não houve correlação de 25 (OH) D com testosterona total ou testosterona livre. Não encontramos nenhuma diferença entre mulheres com SOP em relação aos níveis de 25 (OH) D.	Rotterdam
HE, C.; et al. 2015.	Deficiência de vitamina D é comum entre as mulheres afetadas por SOP; não há nenhuma evidência de que a Deficiência de vitamina D está causalmente ligada ao desenvolvimento de SOP; a desregulação do metabolismo da vitamina D pode ser uma consequência da SOP.	Não é relatado no estudo

A prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres com SOP ainda é incerta, os níveis séricos diminuídos de 25 (OH) D em mulheres com esta síndrome que são retratados em alguns estudos ainda são inconsistentes (TSAKOVA; GATEVA; KAMENOV, 2012). Este dado corrobora com os encontrados por este estudo, visto que os estudos existentes sobre este tema ainda são muito inconclusivos.

De acordo com Anagnostis, Karras e Goulis (2013) estudos mostram a associação da vitamina D com a fertilidade, portanto podendo estar relacionada com o desfecho de algumas patologias, como a endometriose e a síndrome dos ovários policísticos. No entanto, a SOP apresenta na sua fisiopatologia comumente a hiperinsulinemia e a obesidade que fazem parte do distúrbio no complexo endócrino. Portanto, a resistência à insulina é comum na SOP, não sendo ocasionada pela deficiência de vitamina D como alguns dos estudos levantados na revisão sugerem.

Discordando destes achados o Programa Nacional de Saúde e Nutrição identificou uma associação entre os níveis séricos de 25 (OH) D e o desenvolvimento da síndrome metabólica. Como também refere que a concentração de vitamina D se relaciona inversamente com o risco de hiperglicemia e a resistência insulínica (NESTLER et al., 2012). De acordo com Asemi et al. (2015) referem que mulheres com SOP são mais suscetíveis a severas complicações, que incluem resistência à insulina, hiperinsulinemia e dislipidemia. E com a suplementação de cálcio e vitamina D por oito semanas, as mulheres com SOP apresentaram uma mudança significativa na concentração de insulina.

Yildizhan et al. (2009), identificou em seu estudo que mulheres obesas com SOP apresentam níveis de vitamina D inferiores aos de mulheres não obesas com SOP e que a deficiência de 25 (OH) D está relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina dessas pacientes, prejudicando, assim, a tolerância a glicose dessas mulheres.

Em uma revisão sistemática realizada por Krul-Poel et al. (2013), os autores concluíram que a relação entre a vitamina D e os distúrbios metabólicos em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos permanece obscuro, que apesar de a literatura relatar que se estabelece uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a resistência à insulina em mulheres com SOP, estes estudos ainda são muito heterogêneos dificultando, assim, uma conclusão.

Em contrapartida, outros estudos já pesquisam o efeito da suplementação de cálcio e Vitamina D nas mulheres com SOP, percebendo que esta terapêutica melhora o ambiente hormonal e sequelas relacionadas a síndrome. Mas, sugere também que sejam desenvolvidos outros estudos para uma melhor compreensão desses benefícios (PAL et al., 2012). Muscogiuri et al. (2014) afirmam que devido a variabilidade dos fenótipos das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos e a heterogeneidade dos estudos disponíveis é difícil tirar conclusões e sugere a realização de ensaios clínicos com populações bem definidas.

CONCLUSÃO

Percebe-se que há muitos estudos realizados na temática, entretanto não há uma conclusão única que seja compartilhada entre os autores, pelo contrário alguns chegam a ser contraditórios. Portanto, conclui-se que os níveis de vitamina D em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos ainda é um assunto controverso, em que alguns autores defendem que não há diferença entre os níveis de vitamina D em mulheres com e sem SOP, como também que a deficiência desta vitamina não está relacionada à resistência à insulina.

Logo, é imperativo aguardar novos estudos com níveis de evidências maiores para que se compreenda como se estabelece a relação entre a síndrome do ovário policístico e a deficiência de vitamina D e se esclareça as dúvidas, tendo como objetivo prestar uma assistência mais qualificada e direcionada.

REFERÊNCIAS

- ANAGNOSTIS, P.; KARRAS, S.; GOULIS, D. G. **Vitamin D in human reproduction: a narrative review**. Int. J. Clin. Pract., v. 67, n. 3, p. 225-235, 2013.
- ASHRAF, M.; NOOSHIN, S.; MARZIEH, A.; REIHANEH, H.; LADAN, H.; SHAHIDEH, J. S. **Comparison of 25-hydroxyvitamin D and calcium levels between polycystic ovarian syndrome and normal women**. Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2015.
- ASEMI, Z. et al. **Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome**. Clinical Nutrition., v. 34, n. 16, p. 586-92, 2015.
- FARAJI, R.; SHARAMI, S. H.; ZAHIRI, Z.; ASGHARNI, M.; KAZEMNEJAD, E.; SADEGHI, S. **Evaluation of relation between anthropometric indices and vitamin D Concentrations in women with polycystic ovarian syndrome**. J. Family and Reproductive Health, v. 8, n. 3, p. 123-129, 2014.
- FAUSER, B. C. et al. **Consensus on womens's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM- Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group**. Fertil Steril., v. 97, n. 1, p. 28-38, 2012.
- GALLEA, M.; et al. **Insulin and body weight but not hyperandrogenism seem involved in seasonal serum 25-OH-vitamin D3 levels in subjects affected by PCOS**. Gynecological Endocrinology, v. 20, n. 10, p. 739-745.
- SHAHROKHI, A. Z.; GHAFARI, F.; KAZEROUNI, F. **Role of vitamin D in female reproduction**. Clinica Chimica Acta., v. 45, n. 5, p. 33-38, 2016.
- HE, C. et al. **Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis**. Nutrients., v. 7, n. 3, p. 4555-577, 2015.

- JIAN, X.; WANG, Y.; ZHANG, N.; GUO, L.; ZHEN, X. **Effect of vitamin D on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis.** J. Obstet. Gynaecol. Res., v. 41, n. 11, p. 1791-1802, 2015.
- KIM, J. J.; et al. **Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome.** Clin. Ex. Reprod. Med., v. 41, n. 2, p. 80-85, 2014.
- KRUL-POEL, Y. H. M.; SNACKEY, C.; LOUWERS, Y.; LIPS, P.; LAMBALK, C. B.; LAVEN, J. S. E.; SIMSEK, S. **The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review.** European Journal of Endocrinology, v. 169, n. 1, 853-865, 2013.
- MAHMOUDI, T.; et al. **Association of vitamin D receptor gene variants with polycystic ovary syndrome: a case control study.** Int. J. Reprod. Bio. Med., v. 13, n. 12, p. 793-800, 2015.
- MUSCOGIURI, G.; et al. **Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease.** European Journal of Endocrinology, v. 171, n. 3, p. 101-110, 2014.
- NESTLER, J. E.; et al. **A pilot study: effects of decreasing serum insulin with diazoxide on vitamin D levels in obese women with polycystic ovary syndrome.** Transactions of the American Clinical and Climatological Association, v. 123, v. 1, 209-220, 2012.
- PAL, L. et al. **Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome.** Gynecol Endocrinol., v. 28, p. 965-68, 2012.
- RAJA-KHAN, N.; et al. **High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial.** Fertility and Sterility, v. 101, n. 6, p. 1740-1746, 2014.
- SAHIN, S.; EROGLU, M.; SELCUK, S.; TURKGELDI, L. KOZALI; DAVUTOGLU, S.; MUHCU, M. **Intrinsic factors rather than vitamin D deficiency are related to insulin resistance in lean women with polycystic ovary syndrome.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences, v. 18, n. 1, p. 2851-2856, 2014.
- TSAKOVA, A. D.; GATEVA, A. T.; KAMENOV, Z. A. **25(OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity.** Int. J. Vitam. Nutr. Res., v. 82, p. 399-404, 2012.
- WEHR, E. et al. **Vitamin D deficiency in association with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome.** Eur. J. Endocrinol., v. 161, p. 575-82, 2009.
- YILDIZHAN, R.; KURDOGLU, M.; ADALI, E.; KOLUSARI, A.; YILDIZHAN, B.; SAHIN, H. G.; KAMACI, M. **Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome.** Arch. Gynecol. Obstet., v. 280, p. 559-563, 2009.