

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NO
TRATAMENTO DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Beatriz Fausto de Souza

Pryscila Dytz

Orientadora Prof^a Ana Lúcia Ribeiro Salomon

BRASÍLIA, 2020.

Data de apresentação: 06/08/2020

Local: sala 1

Membros da banca: Pollyanna Ayub Ferreira de Rezende e Camila Araújo de Moura e Lima

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), um distúrbio endócrino complexo e heterogêneo, é considerada uma das mais comuns endocrinopatias que acometem mulheres em idade reprodutiva, onde aproximadamente uma em cada cinco mulheres é diagnosticada com essa síndrome (ARENTZ, 2017). Essas mulheres normalmente apresentam sintomas como infertilidade, ciclos menstruais irregulares e sinais clínicos de hiperandrogenismo (como acne, hirsutismo e alopecia androgênica). Além desses sintomas, a SOP também está associada a diversas complicações metabólicas, incluindo resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, hipertensão, e é fator de risco para síndrome metabólica, diabetes mellitus, carcinoma de endométrio, doença cardiovascular entre outros (MARTINS, 2009).

Segundo o consenso de Rotterdam (2003), após a exclusão de outras desordens relacionadas com anovulação e hiperandrogenismo, o diagnóstico de SOP pode ser feito quando a mulher possui pelo menos dois dos três seguintes critérios: oligoanovulação (menstruação com espaçamento de mais de 35 dias) ou anovulação (ausência da menstruação); hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico (aferido por exame bioquímico); e morfologia ovariana policística (os cistos nos ovários) (JANUSZEWSKI, 2019).

Não se sabe claramente qual a etiologia da SOP, mas existem algumas hipóteses que tentam explicar sua causa. Alguns pesquisadores sugerem que essa síndrome pode ser consequência de distúrbios durante a gestação (recém-nascido de baixo peso ou macrossômico) enquanto outros apontam existir algum fator genético, hereditário e a presença de polimorfismos de SNP (*single-nucleotide polymorphism*). Acredita-se que apenas a carga genética não seja suficiente para desencadear a SOP, mas sim que um conjunto de fatores genéticos e ambientais seriam responsáveis pela alteração no metabolismo dos carboidratos e hiperandrogenismo (MARTINS, 2009).

Embora a SOP não seja completamente reversível, há uma série de tratamentos que podem reduzir ou minimizar seus sintomas. O tratamento tradicional costumava ser feito com anticoncepcionais orais combinados e com medicamentos hipoglicemiantes, porém o uso dos anticoncepcionais como tratamento está caindo em desuso devido às grandes contraindicações ao uso do medicamento. E existem

também alternativas eficazes com tratamentos não-medicamentosos, como a modificação dos hábitos de vida e a utilização de alguns nutracêuticos (MARTINS, 2009).

Há uma crescente busca e interesse por tratamentos alternativos e, diante disso, vários estudos surgiram testando e analisando intervenções não farmacológicas no tratamento da síndrome dos ovários policísticos. Dentre as intervenções, as que mais se destacam entre os estudos são: dietas com controle de carboidrato e de carga glicêmica, suplementação de inositol, ômega 3, vitamina D, coenzima Q10, N-acetilcisteína, L-carnitina e mais atualmente, o crescente interesse pelos probióticos. Além de outras intervenções brevemente citadas em alguns estudos como a meditação, a acupuntura e ervas chinesas medicinais (PUNDIR, 2018).

Devido à importância de se aliar intervenções não farmacológicas com o tratamento medicamentoso em pacientes com SOP, o nutricionista desempenha papel fundamental no acompanhamento do caso clínico para um melhor resultado responsivo no controle dos efeitos da síndrome. Faz-se necessário que não só um médico acompanhe o desenvolvimento e evolução da síndrome, mas também o acompanhamento por um nutricionista, fornecendo uma dieta adequada e personalizada para cada paciente. Os motivos da realização desse estudo foram devido às evidências positivas de intervenções não farmacológicas apresentadas em diversos artigos, área a qual o nutricionista deve ter domínio e conhecimento atualizado.

Este trabalho teve como objetivo fornecer uma revisão a respeito dos avanços e das limitações atuais nos estudos sobre a SOP e avaliar a eficácia de diferentes tipos de intervenções não farmacológicas no tratamento desta síndrome.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o tema proposto: Intervenções não farmacológicas no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

Para obtenção dos dados e produção da pesquisa, foi realizada a verificação de fontes bibliográficas disponíveis, como publicações periódicas e impressos, onde o foco principal foram estudos extraídos de artigos de periódicos científicos. O PubMed foi utilizado como base de dados eletrônica para esta pesquisa, pois devido à liberação de acesso irrestrito dos artigos da plataforma em função da pandemia ocasionada pelo COVID-19, foi obtido um número suficiente de estudos para a elaboração deste artigo.

Foram selecionadas para análise apenas as publicações que responderam à questão deste estudo, publicadas no período de 2018 a 2020, no idioma inglês. Foram aceitos estudos feitos no modelo de ensaio clínico e ensaio clínico controlado em mulheres adultas, entre 18 e 44 anos, e as referências duplicadas foram excluídas.

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) usados para a busca de artigos de periódicos científicos foram: "Polycystic Ovarian Syndrome", "Polycystic Ovary Syndrome", Phytotherapy, "Functional Food". E também os descritores: PCOS e supplementation. Os filtros aplicados foram: "últimos 2 anos", "humanos" e "adultos 18-44 anos". Após essa busca inicial, os artigos foram selecionados manualmente de acordo com o título e resumo. Foram utilizados como fatores de exclusão: o uso de medicamentos concomitante à suplementação, estudos envolvendo pessoas com diabetes, com quadro de obesidade ou sobrepeso e estudos sobre a mudança do estilo de vida.

RESULTADOS (REVISÃO DE LITERATURA)

Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, primeiramente foram selecionados 289 artigos para a presente revisão. Em seguida foram aplicados os filtros, diminuindo o número de artigos encontrados para 34. Após essa busca inicial, os artigos foram selecionados manualmente de acordo com o título e resumo, o que resultou em 15 artigos.

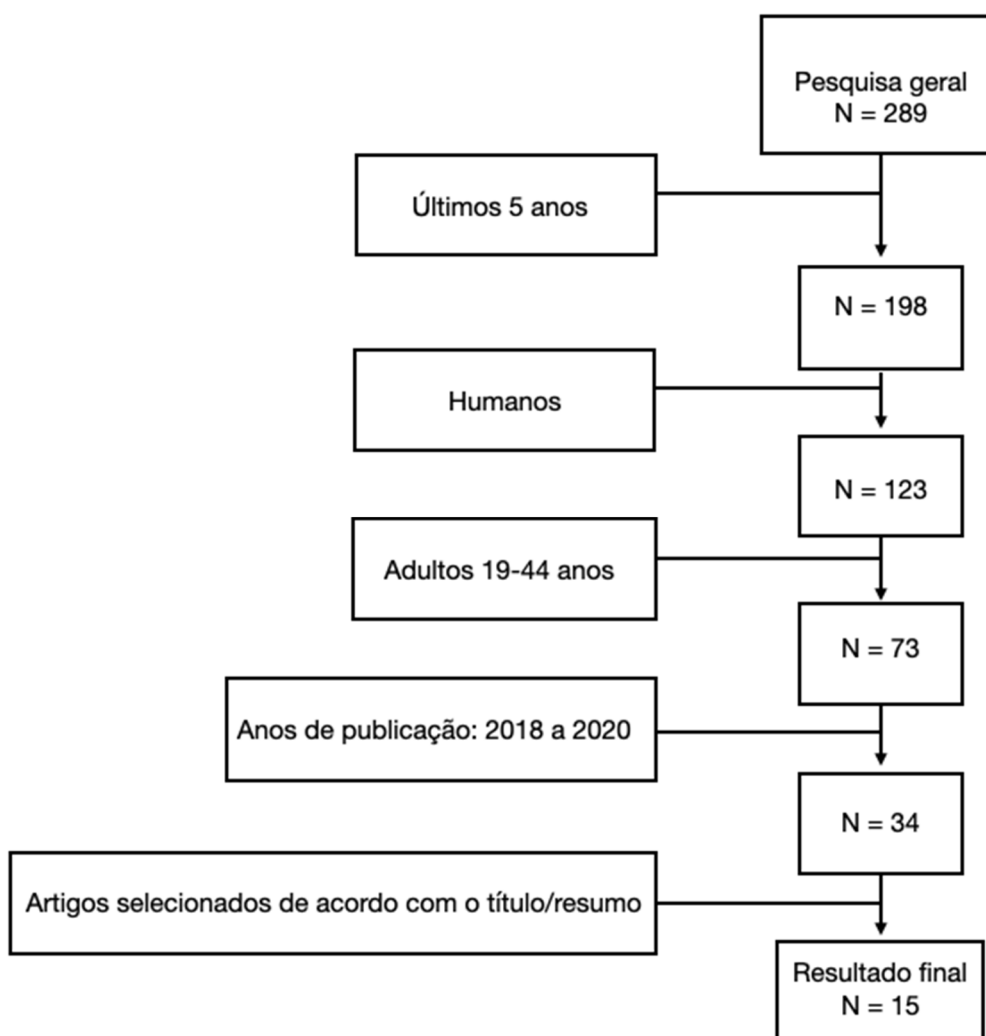


Figura 1. Descrição da seleção dos artigos.

REVISÃO DA LITERATURA

A etiologia da síndrome dos ovários policísticos (SOP) ainda permanece incerta, mas parece resultar de relações complexas entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais (HAJIMONFAREDNEJAD *et al*, 2017). As pacientes com SOP apresentam risco aumentado para anormalidades metabólicas como alterações no perfil glicêmico e dislipidemia, além de obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares (IZADI *et al*, 2019).

Evidências científicas crescentes mostram um papel central da resistência à insulina e da hiperinsulinemia compensatória na patogênese dessa síndrome. Mulheres com SOP são mais suscetíveis a condições relacionadas à resistência à insulina, como aumento de marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e dislipidemia. A resistência à insulina também parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento dos distúrbios cardiometabólicos associados à SOP (HAJIMONFAREDNEJAD *et al*, 2017 e JAMILIAN *et al.* , 2018).

Os tratamentos farmacêuticos convencionais indicados para mulheres com SOP, como os contraceptivos hormonais de via oral e agentes sensibilizadores de insulina (como a metformina), se mostram limitados pela prevalência de contra-indicações, ineficácia em algumas circunstâncias e muitas vezes são mal tolerados devido aos efeitos colaterais causados pelas medicações, como náuseas, vômitos e diarreia (HAJIMONFAREDNEJAD *et al*, 2017).

Os tratamentos não farmacológicos surgem como alternativa para diversas doenças crônicas, incluindo a SOP. Vários estudos têm relacionado os efeitos positivos da suplementação de nutrientes com respostas metabólicas. Alguns deles, indicam a suplementação isoladamente, porém, a maioria dos estudos trabalha com a associação de nutrientes, e ambos serão explorados neste trabalho.

Um trabalho conduzido por Jamilian *et al.* (2018), investigou os efeitos da suplementação de picolinato de cromo no controle glicêmico, marcadores de risco cardio-metabólico e biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres inférteis com SOP candidatas à fertilização in vitro (FIV). Participaram do estudo quarenta mulheres diagnosticadas com a síndrome dos ovários policísticos, candidatas à fertilização in vitro, com idades entre 18 e 40 anos. As participantes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos para tomar 200 µg/dia de picolinato de cromo ou placebo (n = 20 em cada grupo) durante 8 semanas.

Após a intervenção, em comparação com o placebo, a suplementação de cromo resultou em reduções significativas na glicose sanguínea de jejum ($p = 0,03$), níveis séricos de insulina ($p = 0,004$), HOMA1-IR ($p = 0,005$) e em um aumento significativo no índice quantitativo de sensibilidade à insulina (QUICKI) ($p = 0,03$). Além disso, a suplementação de cromo também diminuiu significativamente os triglicerídeos séricos ($p = 0,004$), VLDL ($p = 0,004$) e os valores totais de colesterol ($p = 0,03$) em comparação com o placebo. A suplementação de cromo também foi associada a um aumento significativo na capacidade antioxidante total plasmática (TAC) ($p < 0,001$) e a uma redução significativa nos valores de malondialdeído (MDA) ($p = 0,001$) em comparação com o placebo. Com esses resultados, os autores afirmam que a suplementação de cromo por 8 semanas apresentou efeitos benéficos no controle glicêmico, em biomarcadores de risco cardio-metabólico e no estresse oxidativo de mulheres com SOP.

Trabalhando com uma população semelhante, Dastorani *et al* (2018), avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D no controle glicêmico, em marcadores de anormalidades cardiometabólicas e na expressão gênica do metabolismo da insulina e de lipídios em mulheres inférteis diagnosticadas com SOP e candidatas a fertilização in vitro. As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos de intervenção para receber 50.000 UI de vitamina D ($n = 20$) ou placebo ($n = 20$) a cada duas semanas, durante 8 semanas. Após a intervenção, a suplementação de vitamina D levou a uma redução significativa no hormônio anti-mulleriano sérico ($p = 0,02$) e nos níveis de insulina de jejum ($p = 0,007$), HOMA1-IR ($p = 0,008$), bem como um aumento significativo no índice QUICKI ($p = 0,04$) em comparação com o placebo. Além disso, a ingestão de vitamina D diminuiu significativamente os níveis séricos de colesterol total ($P = 0,03$) e LDL-c ($p = 0,04$) em relação ao placebo. Não houve efeito significativo da suplementação de vitamina D na glicemia de jejum e em outros parâmetros do perfil lipídico.

Os resultados do estudo de Dastorani *et al* (2018) demonstraram os efeitos benéficos da suplementação de 50.000 UI de vitamina D a cada duas semanas, durante 8 semanas, na melhoria do metabolismo da insulina e alguns dos marcadores do perfil lipídico entre mulheres inférteis diagnosticadas com SOP candidatas à fertilização in vitro. Esses benefícios podem não ser evidentes ao se ter níveis suficientes de vitamina D (20 a 30 ng/mL).

Os autores relatam existir uma associação significativa entre os níveis séricos de vitamina D e a função reprodutiva. O papel do receptor da vitamina D (VDR) na fertilidade tem sido bastante estudado, uma vez que o VDR está localizado em diferentes tecidos reprodutivos, incluindo ovários, útero e placenta. A suplementação de vitamina D tem sido recomendada como um complemento terapêutico potencial para a disfunção ovulatória e distúrbios metabólicos observados em mulheres com SOP, visando uma melhoria na fisiologia do ovário. (DASTORANI *et al*, 2018).

Trummer, *et al.* (2018), também investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D no perfil glicêmico e em outros parâmetros metabólicos e endócrinos, incluindo níveis séricos de testosterona e frequência menstrual. Participaram do estudo mulheres que possuíam idade ≥ 18 anos, diagnóstico de SOP e concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D <75 nmol/L. Um total de 180 participantes foi dividido em uma proporção de 2:1 entre grupo intervenção e grupo placebo, mas apenas 123 pacientes completaram o estudo. As participantes do grupo de intervenção receberam 20.000 UI de colecalciferol semanalmente (equivalente a 50 gotas oleosas) durante 24 semanas, enquanto as participantes do grupo placebo receberam 50 gotas oleosas sem colecalciferol pelo mesmo período.

De acordo com os resultados, após as 24 semanas, a suplementação de colecalciferol reduziu significativamente a glicose plasmática após 60 minutos durante o teste de tolerância à glicose por via oral (TOTG) ($p = 0,010$). No final do estudo, 49,4% dos participantes do grupo da vitamina D e 42,1% dos participantes do grupo placebo apresentaram melhora da regularidade menstrual quando comparados à visita de triagem, sem evidenciar diferença estatística ($p = 0,552$ entre os grupos).

Em relação aos parâmetros do metabolismo ósseo e mineral, a suplementação de vitamina D aumentou significativamente as concentrações séricas de 25 (OH) Vitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25 (OH) 2D], enquanto diminuiu significativamente os níveis séricos de paratormônio (PTH). Mas os autores afirmam que não foram encontrados efeitos significativos da suplementação de vitamina D na área sob a curva de glicose (AUCgluc) ou em outros parâmetros metabólicos e endócrinos, com exceção de uma diminuição significativa da glicose plasmática após 60 minutos durante o TOTG. A pequena diferença encontrada em alguns parâmetros, como a melhora da regularidade menstrual, pode se dever ao fato de

que a cápsula oleosa, utilizada como placebo, poderia conter alguns ácidos graxos importantes nesse sentido, como borragem e prímula, que não foram mencionados no artigo.

Além da resistência à insulina e da deficiência de vitamina D, o aumento da gordura visceral é uma outra consequência comum entre as mulheres com SOP. Estudos mostram que mulheres com SOP têm maior prevalência de adiposidade central e que o tecido adiposo desempenha um papel crucial no desenvolvimento e manutenção da SOP (SEYYED ABOOTORABIA, M. *et al*, 2018). Nesse sentido, Seyyed Abootorabia, *et al* (2018), avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D na resistência à insulina, gordura visceral e adiponectina na hipovitaminose D em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Para o estudo, foram selecionados 44 indivíduos com SOP e deficiência de vitamina D (níveis séricos de 25 (OH) D inferiores a 20 ng/mL). As participantes foram distribuídas aleatoriamente ao grupo de vitamina D ou grupo placebo e receberam 50.000 UI de vitamina D3 oral ou placebo, uma vez por semana, durante 8 semanas.

O estudo mostrou que a suplementação de vitamina D por 8 semanas entre mulheres com SOP e deficiência de vitamina D levou a uma redução significativa no nível de glicemia de jejum ($p = 0,001$) e a um aumento significativo no valor de HOMA-B ($p = 0,014$), adiponectina ($p = 0,001$) e vitamina D sérica ($p = 0,001$), em comparação ao grupo placebo.

O aumento dos níveis circulantes de adiponectina no grupo da vitamina D em comparação ao grupo do placebo é um achado importante apontado pelos autores deste estudo. A adiponectina circulante é um fator anti-inflamatório expresso especificamente nas células adiposas humanas, que desempenha um papel importante na sensibilidade à insulina e controle inflamatório, melhorando assim a sintomatologia da SOP. (SEYYED ABOOTORABIA, M. *et al*, 2018).

Evidências atuais sugerem que baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a altos níveis de hormônios androgênicos em mulheres com SOP. Foi relatado por Hahn et al. (2006) e por Velija-Asimi (2014) que há uma relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D (25 (OH) D) e testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) entre mulheres com SOP. Níveis mais baixos de vitamina D também foram demonstrados entre mulheres com hirsutismo quando comparadas a indivíduos

saudáveis, e ainda, mulheres com hirsutismo e SOP apresentam níveis mais baixos de 25 (OH) D em comparação com mulheres com SOP sem hirsutismo (KARADAG *et al*, 2018). Nesse sentido, Karadag *et al* (2018) buscaram determinar os efeitos da suplementação de vitamina D na sensibilidade à insulina e nos níveis de androgênios (testosterona, androstenediona e DHEAS) em pacientes com SOP e com deficiência de vitamina D. As participantes cujo IMC era <30 kg/m² receberam, por via oral, 50.000 UI de colecalciferol semanalmente durante 8 semanas como terapia de carga. Após esse período, as participantes receberam 1500 UI de colecalciferol por dia, como terapia de manutenção, durante 4 semanas.

As pacientes com SOP apresentam níveis de glicemia sérica média significativamente mais alta ($p < 0,008$), insulina em jejum ($p < 0,008$), valores de HOMA1-IR ($p < 0,008$) e valores mais baixos do índice de Matsuda (índice que avalia a sensibilidade fisiológica à insulina a partir dos dados obtidos pelo teste de tolerância à glicose oral) ($p < 0,008$) do que os controles. Após o tratamento, no grupo com SOP, os níveis séricos médios de glicose em jejum e HOMA1-IR diminuíram significativamente ($p < 0,008$ vs $p < 0,008$) e os valores de Matsuda ISI aumentaram significativamente ($P < 0,008$). Os níveis de Matsuda ISI foram negativamente correlacionados com o nível de testosterona ($r = -0,357$), androstenediona ($r = -401$), colesterol total ($r = -562$) e SHBG ($r = -431$). Os níveis séricos de SHBG foram negativamente correlacionados com o nível de testosterona ($r = -231$), androstenediona ($r = -271$) e insulina em jejum ($r = -277$), mostrando que a suplementação de vitamina D pode reduzir os níveis séricos de androgênios e aumentar a sensibilidade à insulina em indivíduos com SOP e deficiência de vitamina D.

De acordo com Jamilian M *et al*. (2018), devido a disfunção androgênica e ao excesso de tecido adiposo, a inflamação crônica também pode estar envolvida na patogênese da SOP. Os autores sugerem que, devido a sua ação imunomoduladora e anti-inflamatória, a administração concomitante de vitamina D e ômega-3 pode melhorar o perfil hormonal, disfunções metabólicas, inflamação e disfunção endotelial em mulheres com SOP. Dessa forma, Jamilian M *et al*. (2018), avaliaram os efeitos de um tratamento combinado de vitamina D e ômega-3 nos parâmetros clínicos, metabólicos e genéticos em mulheres diagnosticadas com síndrome dos ovários policísticos. O estudo foi conduzido entre 60 mulheres com SOP, com idades

entre 18 e 40 anos. As participantes foram distribuídas aleatoriamente para tomar 50.000 UI de vitamina D3 a cada duas semanas mais 2 g por dia de ácidos graxos ômega-3 a partir de óleo de peixe ou então placebo (n = 30 em cada grupo) durante 12 semanas.

Como resultado, a co-suplementação de vitamina D e ômega-3 reduziu significativamente os níveis séricos totais de testosterona (p = 0,02) em comparação com o placebo. Além disso, a administração concomitante de vitamina D e ácidos graxos ômega-3 reduziu significativamente os níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) (p = 0,001) e os níveis de malondialdeído (p <0,001) e aumentou significativamente o TAC plasmático (p = 0,003) em comparação com o grupo placebo. Com esses resultados, os autores afirmam que esses resultados apoiam os papéis anti-inflamatórios e imunomoduladores da suplementação combinada de vitamina D e ômega-3.

Diversos estudos relatam ainda que indivíduos com SOP possuem níveis significativamente mais altos de PCR-us e que tais níveis aumentados foram associados com maior volume de massa gorda, hiperinsulinemia e resistência à insulina na SOP (MAKTABI *et al*, 2018). Levando isso em conta, Maktabi *et al* (2018) avaliaram os efeitos da suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D nos perfis hormonais, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.

Nesse estudo, quarenta mulheres diagnosticadas com SOP foram randomizadas em dois grupos e tratadas com 100 mg de magnésio, 4 mg de zinco, 400 mg de cálcio e 200 UI de vitamina D ou placebo (n = 30 em cada grupo) duas vezes por dia durante 12 semanas. Após a intervenção, a suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D resultou em reduções significativas no hirsutismo (p <0,001), PCR-us (p <0,001) e malondialdeído plasmático (p = 0,01) e um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de TAC (p = 0,04), em relação ao grupo controle. Com esses resultados, os autores afirmam que a co-suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D apresentou efeitos benéficos no perfil hormonal, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo.

Ebrahimi *et al* (2018), testaram os efeitos da co-suplementação de magnésio e zinco nos biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo e na expressão gênica relacionada à inflamação em mulheres com SOP. As participantes desse estudo foram randomizadas em dois grupos para tomar 250 mg de óxido de

magnésio mais 220 mg de sulfato de zinco (contendo 50 mg de zinco elementar) ou placebo duas vezes por dia durante 12 semanas. A suplementação de zinco e magnésio, após a intervenção, mostrou efeitos benéficos na proteína C reativa sérica (PCR-us) ($p = 0,001$), proteína carbonil plasmática (PCO) ($p = 0,002$), capacidade antioxidante total (TAC) ($P = 0,03$) e na expressão gênica de interleucina-1 (IL-1) ($p = 0,007$) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ($p = 0,03$), ou seja, uma melhora no perfil inflamatório e antioxidante dessas mulheres.

Segundo os autores, o magnésio pode diminuir o estresse oxidativo através da redução da produção de espécies reativas de oxigênio e do aumento da atividade da glutatona-peroxidase. O zinco também contribui para o papel antioxidante, devido a sua capacidade de competir com os metais ferro e cobre pelos locais de ligação na membrana celular. Os íons de ferro e cobre catalisam a produção de peróxidos lipídicos e, portanto, a substituição desses metais por zinco na membrana plasmática pode inibir os peróxidos lipídicos em condições de resistência à insulina (EBRAHIMI *et al*, 2018).

Nesse mesmo sentido, Jamilian *et al.* (2019) investigaram o efeito da co-suplementação de magnésio e vitamina E nos perfis metabólicos de mulheres com SOP. Sessenta mulheres diagnosticadas com a síndrome foram randomizadas em dois grupos para ingerir 250 mg/dia de magnésio na forma de óxido de magnésio e 400 mg/dia de vitamina E ou placebo ($n = 30$ em cada grupo). Após a intervenção de 12 semanas de co-suplementação de magnésio e vitamina E, houve uma redução significativa dos níveis séricos de insulina ($p = 0,003$) e HOMA1-IR ($p = 0,002$) e um aumento significativo no magnésio sérico ($p = 0,002$) e no QUICKI (Índice quantitativo de sensibilidade à insulina) ($p = 0,003$), em comparação com o grupo placebo. Além disso, a suplementação de magnésio e vitamina E diminuiu significativamente os triglicérides séricos ($p = 0,001$) e as concentrações de VLDL-c em comparação com o placebo ($p = 0,01$).

Shokrpour, *et al.* (2019) também avaliaram os efeitos da co-suplementação de magnésio e vitamina E no status hormonal, nos biomarcadores de inflamação e no estresse oxidativo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Sessenta mulheres diagnosticadas com SOP foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos para receber 250 mg/dia de óxido de magnésio mais 400 UI/dia de vitamina E ou placebo ($n = 30$ em cada grupo) por 12 semanas. Após a intervenção, a co-

suplementação de magnésio e vitamina E reduziu significativamente o hirsutismo ($p = 0,02$) e a PCR sérica ($p = 0,01$). Também foi relatada ação benéfica significativa no nível sérico de magnésio ($p < 0,001$), óxido nítrico plasmático ($p = 0,001$) e níveis de TAC ($p < 0,001$) em comparação com o placebo. Os níveis séricos de testosterona total, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), glutatona plasmática e malondialdeído não se alteraram significativamente com a co-suplementação de magnésio e vitamina E.

A coenzima Q10 (CoQ10), além de desempenhar uma função importante na produção de energia celular, é um nutriente que também atua como antioxidante, através da eliminação de radicais livres e na inibição da oxidação de lipídios e proteínas. Com isso em foco, Rahmani *et al*, (2018), avaliaram os efeitos da ingestão da coenzima Q10 na expressão gênica relacionada à insulina, lipídios e inflamação em mulheres com SOP. Após 12 semanas de intervenção, os autores relataram que a ingestão de CoQ10, em comparação com o placebo, aumentou a expressão gênica de PPAR-c ($p = 0,01$) e desregulou a expressão gênica de IL-1 ($p = 0,03$), IL-8 ($p = 0,001$) e TNF-a ($p < 0,001$), mas não influenciou a expressão gênica do fator de transformação do crescimento beta (TGF-b) em indivíduos com SOP. Segundo os autores, devido à sua atividade antioxidante e de eliminação de radicais livres, a CoQ10 pode reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres, o que por sua vez pode afetar a expressão gênica do TNF-a através da via NF- κ B (fator nuclear kappa B - é fator de transcrição envolvido no controle da expressão de genes ligados à resposta inflamatória). Esses resultados demonstraram que a ingestão de CoQ10 por 12 semanas, entre pacientes com SOP, apresentou efeitos benéficos em algumas expressões gênicas relacionadas à insulina, lipídios e inflamação.

Atualmente, há um crescente interesse e um aumento dos estudos sobre o uso de probióticos em pacientes com doenças metabólicas. Segundo Karamali *et al* (2018), essa atenção atual voltada à suplementação dos probióticos advém dos resultados de estudos que sugerem que a disbiose da microbiota intestinal implica em várias doenças como o diabetes, a obesidade e doenças cardiovasculares.

Por esse motivo, os referidos autores investigaram os efeitos da suplementação de probióticos nos perfis hormonais, nos biomarcadores de inflamação e do estresse oxidativo em mulheres com SOP. Conduziram um estudo

randomizado duplo cego e controlado por placebo por 12 semanas entre 60 mulheres com SOP com idades entre 18 e 40 anos. As candidatas foram separadas entre o grupo placebo (n=30) e o grupo que recebeu a suplementação de probióticos (n=30).

A suplementação de probiótico continha *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/g cada). Não foram relatados efeitos colaterais após o consumo dos probióticos e nenhuma diferença na ingestão de macro e micronutrientes da dieta foi observada.

O estudo mostrou que a suplementação dos probióticos aumentou significativamente o nível sérico de globulina de ligação à hormônios sexuais (SHBG) ($P < 0.001$), da capacidade antioxidante total do plasma ($p = 0.04$) e diminuiu significativamente a taxa de testosterona total ($p = 0.03$), modificou a taxa de Ferriman-Gallwey (mF-G) ($p < 0.001$), a taxa de proteína C-reativa de alta sensibilidade ($p < 0.001$) e a concentração plasmática de malondialdeído ($p < 0.001$).

Nessa mesma linha de pensamento, um estudo conduzido por Jamilian M *et al* (2018), elegeu sessenta mulheres com SOP entre 18 e 40 anos que foram divididas entre grupo placebo ($n = 30$), e o grupo ($n=30$) que consumiu 8×10^9 UFC/dia de probióticos, sendo: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum* e *Bifidobacterium bifidum plus* e 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de suplementação de selênio, por 12 semanas.

Os resultados do estudo mostraram que, em relação ao grupo placebo, o grupo que ingeriu probióticos e selênio teve uma melhora nos índices de depressão, ansiedade e estresse, que foram mensurados pelo inventário de depressão de beck (BDI), questionário geral de saúde-28 (GHQ-28) e a escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS). Reduziram-se os níveis de testosterona total, hirsutismo, proteína C-reativa de alta sensibilidade e níveis de malondialdeído, bem como aumentaram significativamente a capacidade antioxidante total e a glutathiona total.

Os autores pontuaram que segundo estudos anteriores, os mecanismos especulados pelos quais os probióticos podem melhorar os perfis hormonais resultam do equilíbrio da microbiota intestinal, melhoramento da digestão e absorção dos nutrientes da dieta, aumentando a sensibilidade à insulina e a interação do eixo intestino-cérebro. Já os impactos da suplementação de selênio podem ser

explicados pela diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio e pela elevação da atividade enzimática antioxidante.

Um estudo conduzido por Nasri *et al* (2018), testou a suplementação de simbióticos, que são suplementos nutricionais que combinam probióticos e prebióticos de forma sinérgica (KARIMI *et al*, 2018). Nesse estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo, 60 mulheres entre 18 e 40 anos com SOP foram divididas em dois grupos (n=30). O primeiro grupo recebeu a suplementação de simbiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/g cada) e 0.8 g de inulina, e o segundo grupo recebeu o placebo por 12 semanas. Não houve diferença significativa observada na ingestão de macro e micronutrientes entre os grupos

Comparado com o grupo placebo, o grupo que consumiu simbiótico apresentou um aumento significativo no nível sérico de globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) ($p = 0.01$), óxido nítrico plasmático ($p = 0,006$) e uma diminuição nos escores de mF-G ($p = 0,01$) e no nível sérico de hs-CRP ($p = 0,02$). Além disso, em comparação com o placebo, apresentou também uma redução significativa nos níveis séricos de insulina ($p = 0,003$) e de HOMA-IR ($p = 0,003$).

Observou-se também uma tendência da diminuição na testosterona total e na concentração plasmática de MDA. Não foram observados outros efeitos significativos em outro status hormonal e biomarcadores de estresse oxidativo entre os grupos.

Em combinação com a vitamina D, o uso de probióticos foi testado em mulheres com SOP por Ostadmohammadi *et al* (2019), em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo. Esse estudo durou 12 semanas e 60 mulheres entre 18 e 40 anos foram divididas entre grupo placebo e o grupo que consumiu 50,000 UI de vitamina D a cada 2 semanas e 8×10^9 UFC/dia de probiótico. A cápsula de probiótico continha quatro tipos de cepas: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC/g cada).

Os resultados após 12 semanas de intervenção foram que para o grupo que ingeriu a suplementação, houve melhora significativa no BDI (*beck depression inventory*) ($p = 0.04$), pontuações gerais do questionário de saúde ($p = 0.03$) e pontuação na escala de depressão, ansiedade e estresse ($P = 0.02$) em relação ao

grupo placebo. Também foi observada uma redução significativa de testosterona ($p < 0.001$), hirsutismo ($p < 0.001$), proteína c-reativa de alta sensibilidade ($p < 0.001$), e níveis de malondialdeído ($p = 0.001$). Houve um aumento significativo na capacidade antioxidante total ($p < 0.001$) e nos níveis de glutathione ($p = 0.02$), mas não afetou os níveis séricos de SHBG, níveis plasmáticos de óxido nítrico, acne e alopecia. Os autores concluíram também que houve melhora na saúde mental das pacientes.

O hirsutismo foi avaliado usando o sistema de pontuação modificado Ferriman-Gallwey (mFG). A saúde mental foi avaliada antes e depois da intervenção, conforme o inventário de depressão beck (BDI), questionário geral de saúde-28 (GHQ-28) e escala de depressão, ansiedade e estresse. A testosterona total sérica, a globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), a concentração sérica de 25-hydroxyvitamin D e o hs-CR foram quantificadas utilizando-se kits ELISA. Os níveis plasmáticos de óxido nítrico foram medidos usando o método Griess, a concentração de TAC pelo método Benzie e Strain, o GSH pelo método Beutler e a concentração de MDA pelo *thiobarbituric acid reactive substances spectrophotometric test* com CVs abaixo de 5%.

Quadro 1 - Resumo dos trabalhos sobre intervenções não farmacológicas no tratamento da síndrome dos ovários policísticos.

Autor/ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
Dastorani <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	40 mulheres com SOP, candidatas à fertilização in vitro, divididas em dois grupos: de intervenção (n = 20) ou placebo (n = 20)..	Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D no controle glicêmico, marcadores de anormalidades cardiometabólicas e expressão gênica do metabolismo da insulina e lipídios em mulheres inférteis diagnosticadas com SOP e candidatas a fertilização in vitro.	Redução significativa no AMH sérico (p = 0,02) e nos níveis de insulina (p = 0,007), HOMA-IR (p = 0,008), e um aumento significativo no QUICKI (p = 0,04) em comparação com o placebo. Diminuiu significativamente os níveis séricos de colesterol total (p = 0,03) e LDL-c (p = 0,04) em comparação com o placebo.
Ebrahimi <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 indivíduos com SOP diagnosticados de acordo com os critérios de Roterdã, com idades entre 18 e 40 anos.	Investigar os efeitos da co-suplementação de magnésio e zinco nos biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo e na expressão gênica relacionada à inflamação em mulheres com SOP.	A suplementação de zinco e magnésio mostrou efeitos benéficos na PCR-us (p = 0,001), PCO (p = 0,002), TAC (p = 0,03) e na expressão gênica de IL-1 (p = 0,007) e do TNF- α (p = 0,03)

Jamilian M <i>et al.</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo)	Determinar os efeitos da co-suplementação de probióticos e selênio nos parâmetros de saúde mental, perfis hormonais e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.	A co-suplementação de probióticos e selênio reduziu significativamente a testosterona total, hirsutismo, PCR-us e níveis de MDA e aumentou significativamente o TAC e os níveis de GSH em comparação com o placebo.
Jamilian M <i>et al.</i> , 2019.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	60 mulheres com SOP foram randomizadas em dois grupos, sendo eles o de intervenção ou placebo (n = 30 em cada grupo).	Investigar o efeito da co-suplementação de magnésio e vitamina E nos perfis metabólicos de mulheres com SOP.	Redução significativa dos níveis séricos de insulina (p = 0,003) e HOMA-IR (p = 0,002), triglicédeos séricos (p = 0,001) e as concentrações de VLDL-c (p = 0,01); e um aumento significativo no magnésio sérico (p = 0,002) e no QUICKI (p = 0,003), em comparação com o grupo placebo.

Jamilian M <i>et al.</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	40 mulheres com SOP candidatas a fertilização in vitro, divididas em dois grupos, sendo de intervenção (n = 20) ou placebo (n = 20).	Investigar os efeitos da suplementação de cromo no controle glicêmico, marcadores de risco cardio-metabólico e biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres inférteis com SOP candidatas para FIV.	Reduções significativas na FPG (p = 0,03), níveis séricos de insulina (p = 0,004), HOMA-IR (p = 0,005), MDA (p = 0,001), triglicerídeos séricos (p = 0,004), VLDL-c (p = 0,004) e os valores totais de colesterol (p = 0,03) e um aumento significativo no QUICKI (p = 0,03) e no TAC plasmático (p <0,001).
Jamilian M <i>et al.</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo).	Avaliar os efeitos de um tratamento combinado de vitamina D e ômega-3 nos parâmetros clínicos, metabólicos e genéticos em mulheres com SOP.	Redução significativa nos níveis séricos totais de testosterona (p = 0,02), nos níveis PCR-us (p = 0,001) e os níveis de MDA (p <0,001) e aumento significativo do TAC plasmático (p = 0,003) em comparação com o grupo placebo.
Karadag <i>et al.</i> , 2018.	Este estudo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	67 pacientes no grupo de intervenção (n=67) e 54 pacientes no grupo placebo (n=54).	Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D na sensibilidade à insulina e nos níveis de androgênio em pacientes com	Os níveis séricos médios de glicose em jejum e HOMA-IR diminuíram significativamente (p <0,008 vs p <0,008) e os valores de Matsuda ISI

			PCOS com deficiência de vitamina D.	aumentaram significativamente ($p < 0,008$).
Karamali <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, foram divididas entre o grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo).	avaliar os efeitos da suplementação de probióticos no perfil hormonal e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.	Aumento significativo do SHBG ($p < 0.001$) e da TAC ($p = 0.04$). Redução significativa da testosterona total sérica ($p=0.03$). E modificou significativamente a pontuação de mF-G ($p < 0.001$), PCR-us ($p < 0.001$) e MDA ($p < 0.001$).
Maktabi <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, foram divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo)	Avaliar os efeitos da suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D nos perfis hormonais, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.	A suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D teve efeitos benéficos nos perfis hormonais, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.

Nasri <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo).	Avaliar os efeitos da suplementação de simbiótico, no status hormonal, nos biomarcadores de inflamação e no estresse oxidativo de mulheres com SOP.	Aumento significativo no nível sérico SHBG (p = 0.01), NO plasmático (p = 0,006) e uma diminuição nos escores de mF-G (p = 0,01) e no nível sérico de PCR-us (p = 0,02). Redução significativa nos níveis séricos de insulina (p = 0,003) e de HOMA-IR (p = 0,003).
Ostadmohammedi <i>et al</i> , 2019.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo).	Determinar o efeito da co-suplementação de vitamina D e probiótico na saúde mental, hormonal e parâmetros inflamatórios e estresse oxidativo.	Redução significativa de testosterona (p < 0.001), hirsutismo (p < 0.001), PCR-us (p < 0.001), e níveis de MDA (p = 0.001). Aumento significativo TAC (p < 0.001) e nos níveis de glutatona (p = 0.02).
Rahmani <i>et al</i> , 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	40 mulheres com SOP, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 20 em cada grupo).	Avaliar os efeitos da ingestão da coenzima Q10 na expressão gênica relacionada à insulina, lipídios e inflamação em mulheres com SOP.	Aumentou a expressão gênica de PPAR-c (p = 0,01) e desregulou a expressão gênica de IL-1 (p = 0,03), IL-8 (p= 0,001) e TNF-a (p <0,001).

<p>Seyyed Abootorabia, M. <i>et al</i>, 2018.</p>	<p>Estudo randomizado, controlado por placebo.</p>	<p>44 mulheres com SOP, foram divididas entre grupo intervenção e grupo placebo. 36 pacientes completaram o estudo (n=36).</p>	<p>Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na resistência à insulina, gordura visceral e adiponectina na hipovitaminose D em mulheres com síndrome dos ovários policísticos.</p>	<p>Melhora da glicose em jejum (p = 0,001), HOMA-B (p = 0,014), Adiponectina (p = 0,001) e nível sérico de vitamina D (p = 0,001), em comparação ao placebo.</p>
<p>Shokrpour, <i>et al</i>. 2019.</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<p>60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, divididas entre grupo intervenção e grupo placebo (n = 30 em cada grupo).</p>	<p>determinar os efeitos da co-suplementação de magnésio e vitamina E no status hormonal e nos biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em mulheres com SOP.</p>	<p>Reduziu significativamente o hirsutismo (p = 0,02) e a PCR sérica (p = 0,01). Também foi relatada ação benéfica significativa no nível sérico de magnésio (p <0,001), NO plasmático (p = 0,001) e níveis de TAC (P <0,001) em comparação com o placebo.</p>

Trummer, <i>et al.</i> 2018.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	180 mulheres com SOP, foram divididas numa proporção de 2: 1 entre grupo intervenção e grupo placebo. 123 pacientes completaram o estudo (n=36).	investigar os efeitos da suplementação de vitamina D na área de glicose plasmática sob a curva e em outros parâmetros metabólicos e endócrinos.	A suplementação de vitamina D não teve efeito significativo nos parâmetros metabólicos e endócrinos na SOP com o exceção de glicose plasmática reduzida durante TOTG (p = 0,010).
---------------------------------	---	--	---	---

Legenda: SOP = síndrome dos ovários policísticos; PCR = Proteína C reativa; TAC = Capacidade antioxidante total; IL-1 = interleucina-1; TNF-a = fator de necrose tumoral alfa; AMH = hormônio anti-mulleriano; HOMA-IR = índice HOMA-IR; QUICKI = Índice quantitativo de sensibilidade à insulina; LDL-c = lipoproteína de baixa densidade colesterol; VLDL-c = lipoproteína de muita baixa densidade colesterol; FPG = glicose sanguínea de jejum; MDA = malondialdeído; GSH = glutatona; mFG = média da glicemia em jejum; PCR-us = Proteína C reativa ultra-sensível; IL-8 = interleucina 8; PPAR-c = receptor ativado por proliferador de peroxissomo c; HOMA-B = índice HOMA-B; NO = óxido nítrico; TOTG = teste oral de tolerância a glicose; PCO = proteína carbonil plasmática ; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após um breve panorama sobre os artigos mais atuais que testaram intervenções não farmacológicas em mulheres com SOP, pode-se afirmar que as suplementações aqui pormenorizadas apresentaram resultados benéficos em pelo menos um parâmetro delineado em cada estudo. Também foi possível verificar alguns dos avanços e das limitações atuais nos estudos sobre a SOP.

Ressalta-se que os protocolos adotados pelos estudos não foram exatamente iguais, havendo diferença entre dosagens, combinações de suplementação, horário de consumo, controle dietético ou não, diferença de etnias e nacionalidades. Contudo, o objetivo dos critérios de exclusão designados por nós, foi de se ater à maior similaridade possível entre os estudos, visando afastar a interferência de patologias ou a concomitância de medicamentos que poderiam causar viés nos resultados responsivos da suplementação não farmacológica em mulheres com SOP.

Os resultados mais relevantes abordados nos artigos, que poderão servir como escopo para futuros estudos e como possíveis intervenções a serem adotadas por um nutricionista, foram: a suplementação de picolinato de cromo apresentou bons resultados no controle glicêmico, no perfil lipídico e nos biomarcadores de estresse oxidativo. Os estudos de suplementação de vitamina D mostraram de uma forma geral bons resultados no controle glicêmico, em alguns parâmetros do perfil lipídico, melhora da regularidade menstrual, redução dos níveis séricos de androgênios. Já a suplementação concomitante de vitamina D e ômega-3 pode melhorar o perfil hormonal, disfunções metabólicas, inflamação e disfunção endotelial. É importante observar que segundo a resolução nº 656/2020 do CFN, o nutricionista pode suplementar uma dose diária de 4.000 UI de vitamina D e que, portanto, as dosagens acima desse valor utilizadas nos estudos só podem ser prescritas por um médico.

A suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D também apresentou efeitos benéficos no perfil hormonal, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. A co-suplementação de magnésio e zinco mostrou melhora no perfil inflamatório e antioxidante. Os estudos que utilizaram o magnésio suplementado com a vitamina E mostraram uma melhora na sensibilidade à insulina, no perfil lipídico e uma redução significativa do hirsutismo. A coenzima Q10 suplementada

apresentou efeitos benéficos em poucas expressões gênicas relacionadas à insulina, lipídios e inflamação. Algumas cepas de probióticos suplementadas apresentaram melhoras no perfil hormonal, nos biomarcadores de inflamação e de estresse oxidativo. Outras cepas suplementadas em concomitância com o selênio tiveram uma melhora nos índices de depressão, ansiedade e estresse, melhoras no perfil hormonal e no estresse oxidativo. Já a suplementação de simbióticos (de fibras e cepas variadas) proporcionou benefícios em alguns parâmetros de status hormonal e biomarcadores de estresse oxidativo, bem como a suplementação de probióticos juntamente com vitamina D apresentou uma melhora na saúde mental, em alguns parâmetros hormonais, na inflamação e no estresse oxidativo.

Devido a relevância do assunto abordado neste trabalho, ainda torna-se necessária a realização de outros estudos, com maiores amostras, para esclarecer as dúvidas quanto às melhores estratégias de intervenção na síndrome dos ovários policísticos.

REFERÊNCIAS

- ARENTZ, S., SMITH, C. A., ABBOTT, J., & BENSOUSSAN, A. *Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n. 500, p. 1-14, nov, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2011-x>. Acesso em: 30 ago. 2019.
- DASTORANI, M. et al. *The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization*. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 1, p. 94, 2018.
- EBRAHIMI, F. et al. *The effects of magnesium and zinc co-supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress, and gene expression related to inflammation in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial*. **Biological trace element research**, v. 184, n. 2, p. 300-307, 2018.
- HAHN, S. et al. *Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome*. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 114, n. 10, p. 577-583, 2006.
- HAJIMONFAREDNEJAD, M. et al. *Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial*. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 2, p. 276-283, 2018.
- IZADI, A. et al. *Hormonal and metabolic effects of coenzyme Q10 and/or vitamin E in patients with polycystic ovary syndrome*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 2, p. 319-327, 2019.
- JANUSZEWSKI, M., ISSAT, T., & JAKIMIUK, A., SANTOR-ZACZYNSKA, M., JAKIMIUK, A. *Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and D-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)*. **Ginekologia Polska**, v. 90, p. 7-10, jan, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0002>. Acesso em: 30 ago. 2019.
- JAMILIAN, M. et al. *The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome*. **Journal of ovarian research**, v. 11, n. 1, p. 80, 2018.
- JAMILIAN, M. et al. *The influences of chromium supplementation on glycemic control, markers of cardio-metabolic risk, and oxidative stress in infertile polycystic ovary syndrome women candidate for in vitro fertilization: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. **Biological trace element research**, v. 185, n. 1, p. 48-55, 2018.
- JAMILIAN, M. et al. *The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome*. **Journal of affective disorders**, v. 238, p. 32-38, 2018.

JAMILIAN, M.; SABZEVAR, N. K.; ASEMI, Z.. *The effect of magnesium and vitamin E co-supplementation on glycemic control and markers of cardio-metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **Hormone and Metabolic Research**, v. 51, n. 02, p. 100-105, 2019.

KARADAĞ, C.; YOLDEMIR, T.; YAVUZ, D. G. *Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients.* **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 44, n. 2, p. 270-277, 2018.

KARAMALI, M. et al. *Effects of probiotic supplementation on hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **Archives of Iranian medicine**, v. 21, n. 1, p. 1-7, 2018.

KARIMI, E. et al. *Effects of synbiotic supplementation on metabolic parameters and apelin in women with polycystic ovary syndrome: a randomised double-blind placebo-controlled trial.* **British Journal of Nutrition**, v. 119, n. 4, p. 398-406, 2018.

MAKTABI, M.; JAMILIAN, M.i; ASEMI, Z.. *Magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation improves hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **Biological trace element research**, v. 182, n. 1, p. 21-28, 2018.

MARTINS, M. A. et al. *Clínica médica, volume 1: atuação da clínica médica, sinais e sintomas de natureza sistêmica, medicina preventiva, saúde da mulher, envelhecimento e geriatria, medicina laboratorial na prática médica.* Barueri, SP: Manole, 2009. 1016 p.

NASRI, K. et al. *The effects of synbiotic supplementation on hormonal status, biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* **BMC Endocrine Disorders**, v. 18, n. 1, p. 21, 2018.

OSTADMOHAMMADI, V. et al. *Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome.* **Journal of ovarian research**, v. 12, n. 1, p. 5, 2019.

PUNDIR, J. et al. *Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome.* **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 2, p. 243-256, 2019. RAHMANI, Elham et al. *The effects of coenzyme Q10 supplementation on gene expression related to insulin, lipid and inflammation in patients with polycystic ovary syndrome.* **Gynecological Endocrinology**, v. 34, n. 3, p. 217-222, 2018.

RAHMANI, E. et al. *The effects of coenzyme Q10 supplementation on gene expression related to insulin, lipid and inflammation in patients with polycystic ovary syndrome.* **Gynecological Endocrinology**, v. 34, n. 3, p. 217-222, 2018.

ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).* **Human reproduction**, v. 19, n. 1, p. 41-47, 2004.

SEYYED ABOOTORABI, M. et al. *The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial.* **Gynecological Endocrinology**, v. 34, n. 6, p. 489-494, 2018.

SHOKRPOUR, M.; ASEMI, Z.. *The effects of magnesium and vitamin E co-supplementation on hormonal status and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome.* **Biological trace element research**, v. 191, n. 1, p. 54-60, 2019.

TRUMMER, C. et al. *Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: A randomized-controlled trial.* **European journal of nutrition**, v. 58, n. 5, 2019.

VELIJA-ASIMI, Z. *Evaluation of the association of vitamin D deficiency with gonadotropins and sex hormone in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome.* **Med Glas (Zenica)**, v. 11, n. 1, p. 170-176, 2014.