

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**ESMERALDA VICENTE FIGUEIREDO
NILZA CARMELITA DA SILVA
RAYNARA KAROLAYNE DA SILVA**

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA SÍNDROME
DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**RECIFE - PE
2021**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA SÍNDROME
DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**ESMERALDA VICENTE FIGUEIREDO
NILZA CARMELITA DA SILVA
RAYNARA KAROLAYNE DA SILVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial, para
conclusão do curso de Bacharelado em
Nutrição do Centro Universitário
Brasileiro, sob a orientação da
professora MSc.

Viviane Lima.

RECIFE - PE

2021

S586s

Silva, Raynara Kerolayne da
Suplementação de vitamina D na síndrome de ovários
policísticos. / Raynara Kerolayne da Silva; Nilza Carmelita da Silva;
Esmeralda Vicente de Figueiredo. - Recife: O Autor, 2021.
27 p.

Orientador(a): Viviane do Nascimento Lima.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro
Universitário Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Nutrição, 2021.

1.Síndrome de Ovários Policísticos. 2.Tratamentos.
3.Alimentação. 4.Vitamina D. I. Centro Universitário Brasileiro -
Unibra. II. Título.

CDU: 612.39

ESMERALDA VICENTE FIGUEIREDO NILZA
CARMELITA DA SILVA
RAYNARA KAROLAYNE DA SILVA

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Artigo aprovado como requisito parcial para obtenção do título de Graduado em Nutrição, pelo Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, por uma comissão examinadora formada pelos seguintes professores:

Prof.^a MSc. Viviane Lima
Professora Orientadora

Prof.^o Esp. Josicleibson Nunes Pereira
Examinador Interno

Examinadora Externa

Recife, ___/___/___

NOTA: _____

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por ter guiado nossos passos para que tivéssemos força para alcançar nossos objetivos.

Agradecemos aos nossos pais por todo apoio e dedicação, principalmente durante a nossa jornada acadêmica.

Aos nossos familiares que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste sonho.

Aos nossos professores por passar seus conhecimentos e por toda paciência, em especial a nossa professora orientadora, Viviane Lima.

Aos nossos colegas de sala pelos ensinamentos e pela equipe que formamos nesses anos de muita vivência.

Enfim, a todos que foram essenciais para que nós pudéssemos hoje nos tornar nutricionistas.

RESUMO

Tradicionalmente, o tratamento para Síndrome do Ovário Policístico é feito com anticoncepcionais orais combinados e medicamentos hipoglicemiantes, no entanto, são observados diversos efeitos adversos inerentes ao uso dessa terapêutica, especialmente relacionado ao uso dos anticoncepcionais. Dessa forma, o objetivo principal desse trabalho é avaliar a importância da suplementação de vitamina D na SOP. Foi realizada uma revisão de literatura sistematizada nas plataformas:

Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (Scielo), utilizando como critérios de inclusão artigos disponíveis em versão completa, publicados entre 2017 e 2021, no idioma português, e compatível com a temática proposta por este estudo. Feita a seleção foi possível identificar 10 artigos. Verificou-se que a suplementação de vitamina D pode melhorar diversas características metabólicas negativas relacionadas à SOP, tais como, níveis glicêmicos, parâmetros lipídicos, melhora na regularidade menstrual, resposta insulínica, entre outros. Da mesma forma, que a carência da vitamina D pode estar associada com o agravamento desses indicadores. Constatou-se haver uma correlação estatística entre a carência da vitamina D com a SOP, e com a obesidade. Dessa forma, manter um estilo de vida saudável, com uma alimentação balanceada e com a suplementação de vitamina D pode melhorar os sintomas da SOP. No entanto, os autores pesquisados chamam atenção para a necessidade de mais estudos que corroborem esses resultados.

Palavras-chave: Síndrome de Ovário Policístico. Tratamentos. Alimentação. Vitamina D.

ABSTRACT

Traditionally, the treatment for Polycystic Ovary Syndrome is made with combined oral contraceptives and hypoglycemic drugs, however, several adverse effects inherent to the use of this therapy are observed, especially related to the use of contraceptives. Thus, the main objective of this work is to evaluate the importance of vitamin D supplementation in PCOS. A systematic literature review was carried out on the platforms: Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Academic Google using as inclusion criteria articles available in full version, published between 2017 and 2021, in Portuguese, and compatible with the theme proposed by this study. After the selection, it was possible to identify 10 articles. It was found that vitamin D supplementation can improve several negative metabolic characteristics related to PCOS, such as blood glucose levels, lipid parameters, improvement in menstrual regularity, insulin response, among others. Likewise, vitamin D deficiency may be associated with the worsening of these indicators. A statistical correlation was found between vitamin D deficiency and PCOS and obesity. Therefore, maintaining a healthy lifestyle, eating a balanced diet and supplementing with vitamin D can improve PCOS symptoms. However, the authors surveyed draw attention to the need for further studies to corroborate these results.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Treatments. Food. D vitamin.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 7 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 9 |
| 2.1 Conceito e Epidemiologia da Síndrome de Ovários Policísticos | 9 |
| 2.2 Tratamento da Síndrome de Ovários Policísticos | 10 |
| 2.3 Vitamina D..... | 11 |
| 2.4 Vitamina D na Síndrome de Ovários Policísticos | 14 |
| 3 METODOLOGIA | 14 |
| 3.1 Desenho de estudo..... | 14 |
| 3.2 Critérios de inclusão e exclusão | 14 |
| 3.3 Procedimentos ou Coleta de Dados | 14 |
| 3.4 Processamento e análise dos dados | 15 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 16 |
| 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 23 |
| REFERÊNCIAS..... | 24 |

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia que geralmente acomete mulheres na idade fértil e sua prevalência varia entre 6 a 16%, a depender da população estudada, além do critério diagnóstico empregado. A SOP possui uma etiologia bem definida, no entanto, está frequentemente relacionada à resistência à insulina (RI), obesidade, hiperandrogenemia, inflamação crônica e estresse oxidativo (JAVED et al., 2019).

As principais manifestações são hirsutismo, amenorreia, acne, seborreia, alopecia, irregularidade menstrual, obesidade e cistos ovarianos. Quando não é feito o tratamento adequado, as portadoras dessa síndrome apresentam alterações hormonais que favorece o desenvolvimento de diversas complicações e aumentam o risco de infertilidade. As portadoras geralmente ovulam com maior frequência e apresentam ciclos irregulares (KOKOSAR et al., 2016; LERCHBAUM; OBERMAYER-PIETSCH, 2012).

Entre as características clínicas mais marcantes desta síndrome, destacam-se a presença de hiperandrogenismo, com diferentes graus de manifestação clínica e a anovulação crônica. (SANTOS et al., 2019).

Alguns estudos revelam diferentes mecanismos envolvidos na patogênese da SOP, no entanto, ainda há controvérsias a respeito da sua definição clínica. Esclarecer a fisiopatologia dessa síndrome visa favorecer a criação de critérios diagnósticos, bem como a intervenção terapêutica adequada no tratamento da infertilidade dos distúrbios androgênicos da doença (FANG et al., 2017).

Quando se trata do ponto de vista reprodutivo, observa-se a importância da concentração plasmática de vitamina D e sua correlação com a infertilidade. Portanto, o tratamento das mulheres com SOP deve objetivar a regularização da menstruação e recuperação da fertilidade, na qual a vitamina D desempenha um papel fundamental. Portanto, os níveis plasmáticos adequados desse micronutriente representa uma relevante estratégia no tratamento da SOP (KUMAR et al., 2016).

A vitamina D apresenta função importante em diversos processos metabólicos, além de exercer possível influência no processo reprodutivo, especialmente na fisiologia reprodutiva da mulher. Dessa forma, distúrbios desse micronutriente podem interferir na fertilidade do sexo feminino como ocorre na endometriose e na SOP. Além

disso, a carência de vitamina D influencia negativamente a homeostase da glicose, doença cardiovascular (DCV), câncer, patologias autoimunes, alterações psicológicas (SANTOS et al 2019; GOB et al., 2016).

Estudos recentes mostram que a vitamina D além de sua função no metabolismo ósseo, também atua em diversos tecidos, e que seus receptores são encontrados no tecido adiposo, muscular, células pancreáticas assim como no citoplasma das células granulosas do ovário, sugerindo assim seu papel na fertilidade. Sabe-se que a SOP pode causar deficiência de vitamina D, justificando os sintomas reprodutivos dessa doença (ARAUJO, 2019).

O tratamento da SOP direciona-se na regulação do ciclo menstrual, recuperação da fertilidade e prevenção de prováveis complicações, e a suplementação vitamina D pode exercer um papel fundamental nesse tratamento (GOB et al., 2016).

Diante dessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo central analisar, através de uma revisão sistemática da literatura, a influência da suplementação de vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito e Epidemiologia da Síndrome de Ovários Policísticos

Com prevalência variando de 6 a 16%, a depender da população em estudo e do critério empregado no diagnóstico, a Síndrome dos Ovários Policísticos é uma das afecções clínicas mais frequentes entre as disfunções endócrinas que afetam mulheres na idade reprodutiva. Dentre as principais características clínicas da SOP destacam-se a anovulação crônica e a presença de hiperandrogenismo em diferentes graus de manifestação clínica (BOZDAG et al., 2016).

A SOP foi descrita pela primeira vez por Stein-Leventhal em 1935, quando se referiu à relação entre amenorreia e a forma policística ovariana. A partir de então muito foi descoberto e publicado relacionado a esta síndrome, no entanto, ainda não há um consenso quando se trata dos seus critérios diagnósticos. Esse dissenso fez com que várias sociedades acadêmicas se manifestassem com propostas de métodos diagnósticos através de consensos baseados em dados disponíveis na época (ROSA e SILVA, 2018). O quadro 1 retrata diferentes critérios diagnósticos propostos para a SOP.

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos de SOP

| PROTOCOLO | CRITÉRIO | CONDIÇÃO |
|------------------------|---|---|
| NIH (1990) | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA); Oligo-amenorreia; Critérios Ultrassonográficos. | HA (hiperandrogenismo) e oligo-amenorreia obrigatórios, ultrassonografia (US) opcional. |
| Rotterdam (2003; 2012) | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA); Oligo-amenorreia; Critérios Ultrassonográficos. | Presença de pelo menos 2 dos 3 critérios, nenhum obrigatório. |
| AE-PCOS Society (2009) | Hiperandrogenismo Clínico e/ou Laboratorial (HA); Oligo-amenorreia; Critérios Ultrassonográficos | Obrigatório HA associado a mais um dos 2 critérios, nenhum obrigatório |

Fonte: ROSA e SILVA, 2018

Vale ressaltar que a etiopatogenia da SOP é multifatorial e não plenamente conhecida, porém diversas outras doenças que também causam hiperandrogenismo podem mimetizar o mesmo quadro clínico, tais como neoplasias produtoras de androgênio e demais disfunções endócrinas. Tendo em vista que a SOP é uma doença funcional, na qual ocorre uma série de disfunções nos sistemas endócrino, metabólico e reprodutivo, o diagnóstico diferencial com outras doenças que também causam hiperandrogenismo torna-se obrigatório, pois a conduta terapêutica nestes casos é completamente diferente (LEGRO et al., 2013; KOKOSAR et al., 2016).

A SOP é a desordem hormonal mais frequente que acomete de 15 a 20% das mulheres com infertilidade, que apresentam idade reprodutiva. Estima-se que, são mais de 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade, sendo 4 milhões americanas, e, aproximadamente, três milhões de mulheres portadoras dessa doença no Brasil. A SOP é responsável por 72 a 82% das causas de hiperandrogenismo (ROSA e SILVA, 2018).

Apesar do efeito negativo dessa síndrome sobre a saúde das mulheres, sua etiologia ainda não está bem compreendida, no entanto, sabe-se que fatores genéticos e ambientais estão relacionados com o seu desenvolvimento. Entre as implicações da doença, citam-se: reprodutiva, endocrinológica, dermatológica, cardíaca, ginecológica e psicológica. Os sintomas apresentam variabilidade, desde infertilidade por disfunção ovulatória, sintomas androgênicos ou distúrbios menstruais. Além disso, sabe-se que a obesidade se apresenta em elevadas frequências nas portadoras de SOP (BOZDAG et al., 2016; DUMESIC et al., 2015).

2.2 Tratamento da Síndrome de Ovários Policísticos

O tratamento da SOP é multifacetado, pois envolve tratamento não medicamentoso e medicamentoso. O tratamento primeiro baseia-se na modificação do estilo de vida. Deve ser recomendado para todas as portadoras da síndrome e inclui medidas como: cessação do tabagismo, do uso abusivo de álcool, prática regular de atividade física e reeducação alimentar. Como boa parte das pacientes com SOP apresentam sobrepeso ou obesidade e, muitas vezes, apresentam comorbidades metabólicas relacionadas a essa condição, recomenda-se a redução do peso corporal (NADERPOOR et al., 2015).

A recomendação para todas as pacientes com SOP que apresentam comorbidades metabólicas como dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão, apneia do sono e hiperglicemia não deve ser diferente da usada para a população em geral. Ou seja, devem ser utilizadas as recomendações para o tratamento segundo as diretrizes para cada uma dessas condições. Por isso, vale ressaltar a necessidade de acompanhamento por equipe multiprofissional (ROSA e SILVA, 2018).

Quadro 2 - As principais abordagens para o tratamento medicamentoso da SOP.

| TIPO DA ABORDAGEM | CARACTERÍSTICAS |
|------------------------------|--|
| Irregularidade Menstrual | São utilizados anticoncepcionais hormonais combinados como primeira linha de tratamento de mulheres com a síndrome e que não desejam engravidar, bem como apresentem irregularidade menstrual com ou sem hirsutismo. Essa abordagem caracteriza-se pela supressão androgênica, proteção endometrial e regularização dos ciclos menstruais. |
| Hiperandrogenismo clínico | Recomenda-se utilizar um antiandrogênico, associado a anticoncepcionais hormonais combinados. Geralmente há associação do antiandrogênico com a metformina nas pacientes que apresentam distúrbios metabólicos. O fármaco de primeira escolha é o acetato de ciproterona. |
| Sensibilizadores da insulina | A metformina é a droga mais usada e seu uso passou a ser mais estudado após a comprovação de que a resistência insulínica desempenhava um relevante papel na fisiopatologia da SOP. |

Fonte: TEEDE et al., 2018

2.3 Vitamina D

De benefício na mensuração da 25(OH)D devido ao alto custo, porém, segundo a Endocrine Society, para alcançar a melhor saúde óssea, é recomendável a suplementação de crianças até 1 ano com pelo menos 400 UI/dia; entre 1 e 70 anos, pelo menos 600 UI/dia, enquanto, acima dos 70 anos, 800 UI/dia (41).

Em 2011, o Institute of Medicine dos Estados Unidos, órgão que regulamenta as tabelas de referências de ingestão dietética (DRIs) para a população geral, aumentou a recomendação diária para 600 UI para indivíduos entre 1 e 70 anos e para 800 UI para aqueles com > 70.

De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas.

Para adultos, doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

A vitamina D (calciferol) é sintetizada na pele por via não enzimática, pela ação da radiação ultravioleta B (UV-B), no entanto, se a exposição à luz solar não for adequada, torna-se essencial o fornecimento da vitamina por meio de fontes alimentares. As formas da vitamina D conhecidamente disponíveis na natureza são: ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃). Entretanto, quando a fonte para a vitamina D não é especificada, preconiza-se que possa existir a mistura dos dois tipos (COZZOLINO, 2016).

Para que possa desempenhar suas funções, a vitamina D precisa ser transformada em seu metabólito ativo, que é o 1,25(OH)₂D₃ (também conhecido como calcitriol). O calcitriol regula a expressão de um grande número de genes que codificam proteínas como as transportadoras de cálcio e da matriz óssea. A vitamina D também modula a expressão de genes que codificam proteínas ligadas à proliferação e à diferenciação de células como queratinócitos, enterócitos células ósseas (ALSHAHRANI; ALJOHANI, 2013).

A principal função metabólica da vitamina D é a regulação das concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo. Essa regulação ocorre pela maior eficiência de absorção desses micronutrientes no intestino delgado e pela regulação da atividade das células ósseas (osteoblastos e osteoclastos). Dessa forma, o calcitriol atua aumentando a absorção intestinal e reduzindo a excreção de cálcio, por meio do

aumento da reabsorção desse mineral nos túbulos distais dos néfrons pela sua mobilização nos ossos (COZZOLINO, 2016).

Apesar da regulação dos níveis de cálcio e fósforo serem as principais funções biológicas da vitamina D, sabe-se que ela apresenta outras funções metabólicas, como inibição da proliferação celular no cérebro, mamas, cólon, rins, pele, pâncreas e benefícios no tratamento da SOP (SCOTT et al., 2016).

Há muita discussão a respeito da relação entre fontes alimentares de vitamina D e quantidades sintetizadas por meio da exposição solar, visto que acredita-se na maior eficácia da síntese cutânea que a ingestão alimentar. No entanto, diversos fatores devem ser considerados, por exemplo, recomendações médicas de mínima exposição solar (por doenças de base). Por isso, a ingestão alimentar torna-se muito importante nesses casos. A tabela 1 relaciona alguns valores de vitamina D em alimentos.

Tabela 1 - Conteúdo de vitamina B12 em 100g de alguns alimentos

| Alimento | Porção (g) | Vitamina D (µg) | Vitamina D (UI) |
|--|------------|--------------------|-----------------|
| Óleo de fígado de bacalhau | 13,5 | 34 | 1.360 |
| Óleo de salmão | 13,5 | 13,6 | 544 |
| Ostras cruas | 100 | 8 | 320 |
| Peixes | 100 | 2,2 | 88 |
| Leite Fortificado | 244 | 2,45 | 100 |
| Ovo cozido | 50 | 0,65 | 26 |
| Carnes frango, peru, porco ou vísceras | 100 | 0,3 | 12 |
| Carne bovina | 100 | 0,18 | 7 |
| Manteiga | 13 | 0,2 | 8 |
| logurte | 245 | 0,1 | 4 |
| Queijo cheddar | 28 | 0,09 | 3,6 |

Fonte: COZZOLINO, 2016

2.4 Vitamina D na Síndrome de Ovários Policísticos

Há uma significativa preocupação com o tratamento adjuvante na SOP. Foi verificado que as mulheres com essa síndrome apresentam uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, bem como correlações da concentração sérica de calcitriol com diversos sintomas metabólicos, como hiperandrogenismo. Isso sugere que a vitamina D pode desempenhar um importante papel na patogênese da SOP (MISHRA et al., 2016).

A orientação terapêutica na SOP é baseada em medidas relacionadas a mudanças do estilo de vida, tais como a orientação dietética e exercícios físicos, que contribuem com a perda de peso. Assim, constata-se que uma pequena redução do peso (5%) é capaz de reduzir o hiperandrogenismo e o padrão de anovulação presentes nas portadoras dessa doença. Portanto, para nortear estratégias de intervenção nutricional, torna-se fundamental a avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar e dietético das portadoras de SOP (FANG et al., 2017; PAL et al., 2016).

3 METODOLOGIA

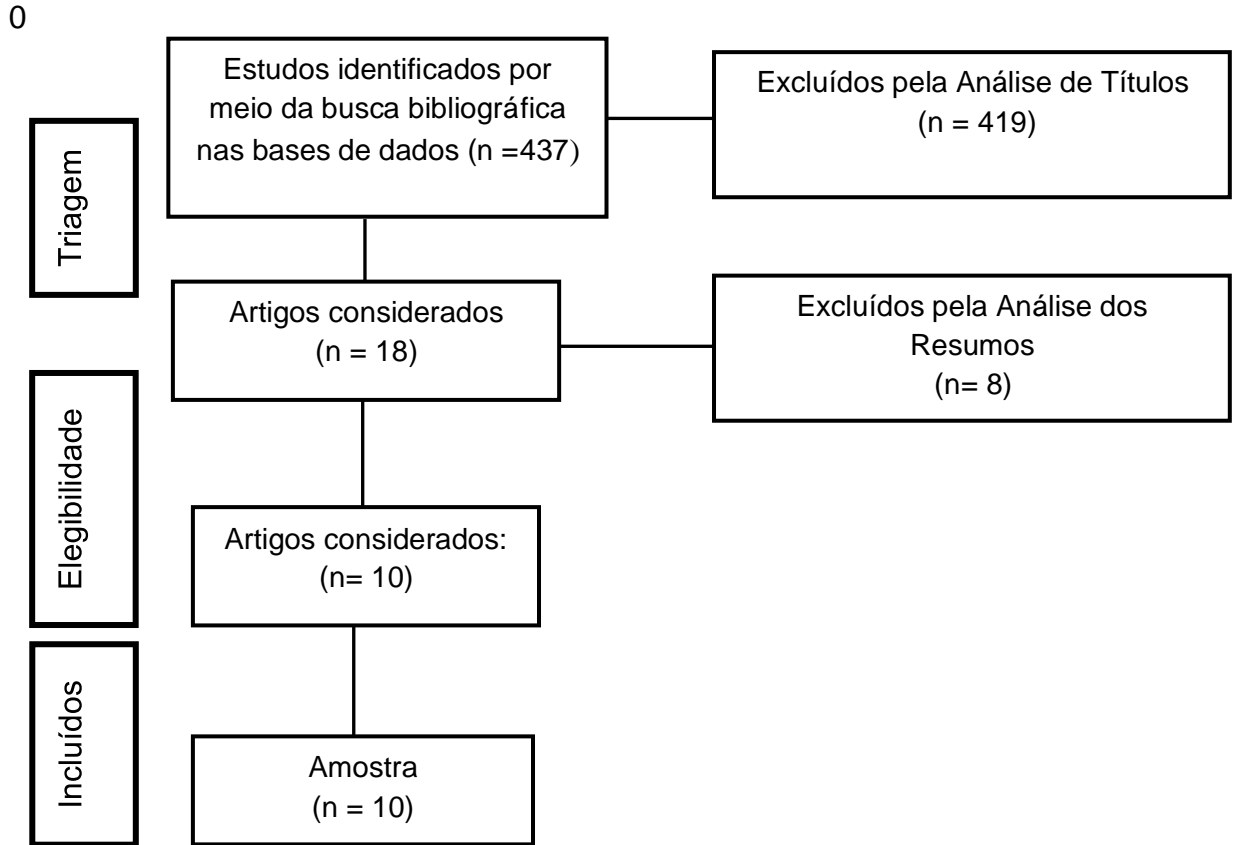
A pesquisa foi realizada através de uma revisão sistemática da literatura, que consiste em coletar artigos que abordem a temática proposta por este estudo: “Tratamento da Síndrome de Ovários Policísticos com suplementação de vitamina D”, fazendo uso de procedimentos metodológicos previamente definidos, os quais serão descritos nas seções subsequentes.

A pesquisa foi realizada entre o período que se estende de Fevereiro de 2021 à novembro de 2021. E obteve como critérios de Inclusão: artigos disponíveis em versão completa, publicados entre os anos de 2017 a 2021, escritos no idioma português e que suas abordagens fossem compatíveis com o objetivo do estudo.

Como critérios de exclusão foram considerados: artigos não disponíveis em versão completa, publicados em outro ano antecedente ao de 2017, escrito em um idioma que não fosse o português, e que não estivesse em consonância com a proposta do presente artigo.

3.1 Processamento e análise dos dados

Figura 1 Processamento e análise dos dados da revisão sistemática



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 3 apresenta a categorização dos artigos sobre “Tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos com suplementação de Vitamina D”. Os artigos foram categorizados quanto ao ator e ano de publicação, aos objetivos apresentados, metodologia empregada e os principais resultados alcançados.

Tabela 3: Artigos selecionados sistematicamente com os descritores Síndrome dos Ovários Policísticos AND Vitamina D.

| Autor e Ano | Objetivo | Metodologia | Principais resultados |
|-----------------|---|---|--|
| Liocadio, 2017. | Correlacionar o papel da alimentação e a diminuição dos sintomas presentes em pacientes diagnosticadas com a Síndrome dos Ovários Policísticos. | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Pubmed, considerando artigos publicados entre os anos 2007 e 2017. | A ocorrência de SOP está intimamente relacionada com o excesso de peso e obesidade. A composição dietética tem forte influência sobre a expressão da sintomatologia da SOP. A diminuição do consumo de carboidrato parece estar associada à uma melhora no metabolismo da glicose. O consumo de lipídeos deve ser balanceado. Dietas ricas em Produtos de Glicação Avançada (AGEs) ¹ podem agravar o perfil metabólico e hormonal, bem como o estresse oxidativo na SOP. Além disso, a carência nutricional de cálcio, vitamina D, vitamina C, vitamina B12 e magnésio aparenta ter uma correlação com as características metabolicamente negativas da SOP. |
| Meireles, 2018. | Analisar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com a Síndrome dos Ovários Policísticos, comparando-os com os de mulheres saudáveis, ambas de diferentes Índices de Massa Corpórea. | Estudo transversal, realizado no ambulatório de Ginecologia e Endócrina e Reprodução Humana do Hospital Getúlio Vargas (HGV) e do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), no | Com média de idade de 29 anos, casadas, com ensino médio completo e que se declararam de cor parda. As mulheres do grupo SOP (peso normal e sobrepeso/obesas) apresentaram níveis de vitamina D inferiores aos das mulheres controle (não obesas e obesas), ressaltando que as sem SOP com peso normal possuíam níveis de vitamina D mais elevados do que em todas as outras grupos, o que permite afirmar que houve relação direta entre os níveis de vitamina D e a presença da SOP (p<0,02). |

¹ Dietas ricas em Produtos de Glicação Avançada (AGEs) são ricas em gorduras, como manteiga e margarina, carnes e queijos (especialmente o queijo parmesão), produtos industrializados, como cereais matinais, biscoitos e batatas do tipo chips ou *fast food*, que de acordo com Liocadio (2017) costumam ser comuns esse tipo de dieta em países ocidentais e que para o tratamento da SOP devem ser evitadas, embora sejam necessários mais estudos a cerca da temática.

| | | | |
|----------------|---|---|---|
| | | período de dezembro de 2016 a dezembro de 2017, com uma amostra de 151 mulheres. | |
| Araújo, 2019. | Avaliar a relação dos níveis séricos de vitamina D com os fatores associados à SOP. | Estudo transversal, realizado na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), Natal-RN com 100 mulheres com a síndrome, com idades entre 18 e 40 anos. O período de realização da pesquisa não foi mencionado pela autora. | A média de idade foi de 26.74 ± 5.52 anos e IMC de 30.07 ± 5.37 kg/ m ² respectivamente. A maioria das mulheres apresentaram obesidade e sobrepeso 47% e 39%. Em relação ao escore de Ferriman-Gallwey, a média foi de $11.95 \pm 5,96$, apresentando escore alto para hirsutismo e 55% apresentaram infertilidade. Em relação à vitamina D, apresentou hipovitaminose com frequência de 57% (insuficiência 49% e deficiência 8%). Os níveis séricos de vitamina D se correlacionaram positivamente com a fertilidade, e negativamente com a gordura ginóide. |
| Carvalho, 2019 | Reunir informações atuais sobre o manejo da infertilidade em mulheres com SOP baseando-se nas evidências disponíveis na literatura. | Revisão de literatura, não foram especificadas as plataformas e os anos de publicação dos artigos utilizados na pesquisa. | Recomenda-se a princípio mudanças no estilo de vida. A anovulação como a causa da infertilidade na SOP, tem-se como primeira linha de abordagem a indução da ovulação para o coito programado através do tratamento farmacológico onde são comumente utilizadas drogas antiestrogênicas, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se combinar a eles, em casos selecionados, drogas adjuvantes (sensibilizadores da insulina, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, vitamina D, N-acetilcisteína e coenzima Q10), os quais as evidências sobre seus benefícios são limitadas e não sustentam a prescrição como rotina. |
| Jomaa, 2019 | Avaliar o papel da suplementação de vitamina D na SOP. | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Scielo e Pubmed, considerando artigos publicados entre os anos 2000 e 2019. | Observou-se que a deficiência de vitamina D é comum entre as mulheres portadoras da SPO. Concentrações reduzidas de 25(OH)D foram associadas com resistência à insulina, irregularidades menstruais e ovulatória, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. No entanto, não existe um consenso na literatura sobre o papel da suplementação da vitamina D na SPO. |

| | | | |
|---------------------------|---|--|---|
| Santos et al., 2019 | Investigar como a prevenção e a qualidade de vida podem beneficiar mulheres com síndrome dos ovários policísticos. | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Google Acadêmico, Scielo, Medline e Pubmed, considerando artigos publicados entre os anos 1990 | Mulheres com SOP têm uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, e as correlações da concentração sérica de 25(OH)D com vários sintomas metabólicos (resistência à insulina, infertilidade e hirsutismo) também foram demonstradas nesta síndrome, sugerindo que a vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese da SOP. A suplementação de vitamina D contribui na |
| | | e 2017. | redução da massa de gordura e melhorias na sensibilidade à insulina ao longo de 12 semanas de intervenção. Além disso, vitamina D, cálcio e metformina podem promover melhorias na função reprodutiva no tratamento da anovulação e oligomenorreia em mulheres com SOP. |
| Dutra et al 2020 | Analisar a necessidade do consumo da vitamina D para manutenção da saúde, apresentando a importância da suplementação a pessoas acima de 65 anos, mulheres gestantes e as doenças desencadeadas pela carência dela. | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Capes, Scielo, Scopus e Science Direct, considerando artigos publicados entre os anos 2010 a 2020. | A falta da vitamina D é prevalente na síndrome do ovário policístico feminino com 60 a 70% na concentração sérica de 25 (OH) D. A SOP tem se tornado um grande problema para mulheres que desejam engravidar e em mulheres grávidas a deficiências de vitamina D aumenta o risco de infecções do trato urinário. No entanto, mais estudos são essenciais para confirmar esses resultados observados. |
| Rodrigues e Oliveira 2020 | Avaliar o efeito de fatores nutricionais nas alterações metabólicas ocasionadas pela Síndrome do Ovário Policístico (SOP). | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Pubmed, Bireme e Scielo, considerando artigos publicados entre os anos 2010 a 2020. | Uma alimentação saudável, rica em antioxidantes e que promova uma microbiota mais balanceada trouxe benefícios as portadoras de SOP, inclusive com redução do risco de desenvolvimento de diabetes e dislipidemias, ligadas às doenças crônicas. Quanto à suplementação de Vitamina D as pesquisas apontadas mostraram uma melhora menstrual. |
| Souza e Dytz 2020 | Avaliar a eficácia de diferentes tipos de intervenções não farmacológicas no tratamento da Síndrome dos Ovários Policísticos. | Revisão de literatura mediante consulta à base de dados Pubmed, considerando artigos publicados entre os anos 2018 a 2020. | A suplementação de vitamina D, de uma forma geral, apresentou 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. A suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D também apresentou efeitos benéficos no perfil hormonal, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. |

| | | | | |
|-----------------------|---|--------------|--|---|
| Rodrigues et al. 2021 | Analisar o terapêutico em infertilidade em mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico. | Manejo da em | Revisão de metformina e cálcio apresentou impactos positivos no tratamento da anovulação crônica base de e da resposta insulínica graças ao aumento de dados e seu nível. Além de amenizar a resistência | A suplementação de vitamina D associada à literatura consulta à Pubmed e artigos publicados considerando vitamina D favorece a maturação folicular, perda de peso e normalização dos níveis de entre os anos 2016 andrógenos em mulheres com SOP, a 2021. beneficiando a taxa ovulatória. |
|-----------------------|---|--------------|--|---|

De acordo com Liocadio (2017) a síndrome de ovários policísticos está intimamente relacionada com o excesso de peso e obesidade e conseqüentemente aos hábitos alimentares, dessa forma, a redução do consumo de carboidratos pode melhorar o metabolismo da glicose, bem como o consumo balanceado de lipídios pode mitigar os sintomas relacionados à síndrome. Ainda conforme a autora, pacientes diagnosticadas com a SOP devem evitar dietas ricas em Produtos de Glicação Avançada (AGEs), pois podem agravar o perfil metabólico e hormonal, bem como o estresse oxidativo na SOP, e reitera que a carência nutricional de cálcio, vitamina D, vitamina C, vitamina B12 e magnésio podem estar associada as características metabolicamente negativas da SOP.

Conforme Rodrigues e Oliveira (2020) uma alimentação saudável, rica em antioxidantes e que promova uma microbiota mais balanceada é o primeiro passo para melhorias na qualidade de vida das portadoras da SOP, isto é, a importância da mudança do estilo de vida é essencial e está relacionada à redução do risco de desenvolver diabetes e dislipidemias.

É possível observar através dos dois estudos supracitados a importância dada para uma alimentação balanceada e hábitos saudáveis para o controle dos nutrientes no organismo e assim melhorar o metabolismo do corpo, evitando doenças crônicas e mitigando os sintomas relacionados à SOP.

Meireles (2018) realizou uma pesquisa no ambulatório de Ginecologia Endócrina e Reprodução Humana do Hospital Getúlio Vargas (HGV) e do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) para analisar a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e a SOP. Compuseram a amostra 151 mulheres que foram divididas em 04 grupos: Grupo 1 (G1) – Mulheres com SOP e peso normal (n = 35), Grupo 2 (G2) – Mulheres com SOP e sobrepeso/obesidade (n = 44), Grupo 3 (G3) – controle e peso normal (n = 32) e Grupo 4 (G4) – controle e

sobrepeso/obesidade (n = 40), em resumo, G1 e G2 mulheres com SOP e G3 e G4 mulheres saudáveis.

Os resultados dessa pesquisa de Meireles (2018) apontaram que os grupos G1 e G2 todas as pacientes apresentavam hirsutismo, os exames laboratoriais (HDL, LDL e triglicerídeos) foram normais para a maioria das mulheres, com exceção do G2 que apresentou LDL aumentado para 63,3% das 44 mulheres, com relação ao estilo de vida a maioria não consumia álcool, não fumava e era sedentária, apenas o G3 praticava atividade física regularmente (53,1% das 32 mulheres desse grupo), todas as participantes ficavam expostas à luz do sol entre 10 a 25 minutos nos turnos manhã e tarde e por fim, a mediana de nível sérico de vitamina D foram maiores para os grupos G3 e G4 com 31,1 e 30,4, respectivamente, enquanto que para os grupos G1 e G2 foram de 25,4 e 24,5, respectivamente.

Sendo assim, através do estudo desenvolvido por Meireles (2018) nota-se que existe uma relação entre os níveis séricos de vitamina D e a síndrome de ovários policísticos uma vez que os grupos G1 e G2 apresentaram medianas mais baixas comparadas aos grupos G3 e G4.

Araújo (2019) realizou um estudo semelhante ao de Meireles (2018), no entanto, a autora utilizou em sua amostra 100 mulheres e todas elas diagnósticas com a SOP, ou seja, não haviam grupos controles para comparação. Essas mulheres foram recrutadas no ambulatório de ginecologia e endocrinologia da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC). Verificou-se que a média de idade dessas mulheres era em torno de 27 anos, com IMC (Índice de Massa Corporal) pouco acima de 30 registrando uma prevalência de 80% de sobrepeso e obesidade nessa amostra. Além disso, identificou-se um alto escore para hirsutismo (54,5%), infertilidade (55%), resistência à insulina (21,2%) e quanto ao padrão menstrual as voluntárias apresentaram amenorreia (27,5%), oligomenorréia (23,4%), totalizando 50,9% de alteração nesse padrão e 49% ciclo menstrual normal.

Ainda sobre a pesquisa de Araújo (2019) quanto aos exames laboratoriais tem-se que 18% apresentaram glicemia acima dos valores de referência, 21% das mulheres pesquisadas apresentaram LDL acima do recomendado, 33% de todas as mulheres estudadas apresentaram triglicerídeos acima de 150 mg/dl e a média da vitamina D foi de $(31.67 \pm 5.87 \text{ mg/dL})$, o que caracteriza uma insuficiência vitamínica (57% ao todo sendo - insuficiência 49% e deficiência 8%). Nos testes de correlação

constatou-se uma associação direta entre a vitamina D e fertilidade e uma associação inversa entre vitamina D e gordura ginóide.

No estudo de Araújo (2019) chama-se atenção para a questão do sobrepeso e obesidade nas pacientes com a SOP cuja prevalência é bastante elevada indicando uma associação entre essas patologias, além das mulheres pesquisadas apresentarem comumente sintomas como hirsutismo, infertilidade, menstruação irregular e, sobretudo, insuficiência vitamínica, semelhante ao estudo de Meireles (2018).

Jomaa (2019) ao avaliar o papel da suplementação de vitamina D na SOP também observou haver uma relação entre a carência de vitamina D (concentrações reduzidas de 25(OH)D) entre mulheres portadoras da SOP, além disso, essa deficiência também está associada às características metabolicamente negativas da SOP, como dito por Liocadio (2017), tais como: resistência à insulina, irregularidades menstruais e ovulatória, infertilidade, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidade e fatores de risco que podem desencadear doenças cardiovasculares. No entanto, apesar desses fortes indícios a autora reforça a necessidade de mais pesquisas para corroborar esses fatos.

Dessa forma, os trabalhos de Jomaa (2019) e Liocádio (2017) retratam sobre sinais, sintomas e patologias associadas a insuficiência de vitamina D no organismo, mostrando a importância da suplementação dessa vitamina como uma estratégia ou sugestão para mitigar os efeitos negativos da SOP e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Ao mencionar sobre infertilidade, Carvalho (2019) afirma que para a anovulação causada pela SOP tem-se como primeira linha de abordagem a indução da ovulação para o coito programado através de procedimentos farmacológicos e, principalmente, mudança no estilo de vida. As drogas comumente utilizadas nesse processo são: antiestrogênicas, inibidores da aromatase ou gonadotrofinas, podendo-se combinar a eles, em casos selecionados, drogas adjuvantes (sensibilizadores da insulina, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, vitamina D, N-acetilcisteína e coenzima Q10). Ressalta-se que, assim como Jomaa (2019), o autor afirma que as evidências sobre os benefícios do tratamento adjuvante são limitadas e não sustentam a prescrição como rotina, requerendo mais pesquisas para consolidação desse procedimento.

Por conseguinte, tem-se que os tratamentos farmacológicos são comumente utilizados, apesar de muitas vezes interferir no bem-estar das pacientes, por isso a importância do desenvolvimento de pesquisas relacionadas aos tratamentos adjuvantes, onde um deles é a suplementação da vitamina D.

Santos et al. (2019) em uma abordagem semelhante a Jomaa (2019) e a Liocadio (2017) trazem a mesma correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e os vários sintomas metabólicos da SOP, tais como: resistência à insulina, infertilidade e hirsutismo. Dessa forma, para os autores a suplementação de vitamina D pode contribuir para reverter esses sintomas, tendo como benefícios a redução da massa de gordura, a melhora da sensibilidade à insulina e também a melhora na função reprodutiva, mas quando combinada a outros elementos como o cálcio e a metformina, que ajudam no tratamento da anovulação, como já mencionado por Carvalho (2019).

Dentro desse mesmo contexto, Rodrigues et al. (2021) afirmam que a suplementação de vitamina D associada à metformina e cálcio apresentou impactos positivos no tratamento da anovulação crônica e da resposta insulínica, pois amenizam a resistência periférica da insulina, favorece a maturação folicular e a perda de peso, bem como a normalização dos níveis andrógenos em mulheres com SOP.

Diante disso, os autores supracitados (Santos et al. (2019) e Rodrigues et al. (2021)), assim como Carvalho (2019) indicam que combinar o tratamento farmacológico às terapias adjuvantes, isto é, a metformina junto a suplementação de vitamina D e cálcio podem auxiliar no tratamento da anovulação e conseqüentemente no processo reprodutivo.

De acordo com Souza e Dytz (2020) a suplementação de vitamina D apresentou resultados favoráveis no sentido do controle glicêmico, em alguns parâmetros do perfil lipídico, melhora da regularidade menstrual, redução dos níveis séricos de androgênios. Enquanto que quando combinada ao ômega-3 pode melhorar o perfil hormonal, disfunções metabólicas, inflamação e disfunção endotelial. A suplementação de magnésio, zinco, cálcio e vitamina D também apresentou efeitos benéficos no perfil hormonal, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo.

Sendo assim, nota-se os benefícios relacionados à suplementação de vitamina D nas mais variadas disfunções do organismo, além de outros nutrientes que podem ser combinados para melhorar os sintomas da SOP e contribuir no seu tratamento.

Dutra et al. (2020) afirma que a carência de vitamina D é prevalente em 60% a 70% das pacientes diagnosticadas com a SOP, ressaltando que esta patologia vem se tornando um problema para as mulheres que querem engravidar e também para aquelas que estão grávidas, pois a deficiência deste nutriente pode aumentar o risco de infecções do trato urinário. Ressalta-se que, assim como Jomaa (2019) e Carvalho (2019) os autores também expressam a necessidade de mais pesquisas sobre a carência de vitamina D e sua associação com a SOP.

De um modo geral, as pesquisas selecionadas mostram que a SOP está associada aos níveis séricos de vitamina D, que as pacientes com esta patologia comumente apresentam disfunções metabólicas, além de sintomas como hirsutismo e infertilidade. E acrescenta-se que o estilo de vida e obesidade também podem ser decisivos nos efeitos negativos relacionados à SOP, exigindo não somente um tratamento farmacológico, mas um esforço do paciente para melhorar sua qualidade de vida.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além disso, foi possível identificar que a suplementação de vitamina D pode ajudar os parâmetros ovulatórios uma vez que está associada à melhora da infertilidade, bem como aos parâmetros bioquímicos e metabólicos. A vitamina D tem papel importante na regularização do ciclo menstrual feminino e também na redução dos níveis séricos de andrógenos diminuindo os sintomas do hiperandrogenismo.

A vitamina D favorece a maturação folicular trazendo assim benefícios a fertilidade feminina, e também reduz a resistência a insulina fazendo com que a paciente perda peso diminuindo os sintomas da síndrome de ovários policísticos.

Vale ressaltar a importância da realização de mais estudos que relacionem os benefícios da vitamina D com a SOP, pois há necessidade de mais evidências empíricas para corroborar os resultados das pesquisas aqui mencionadas.

No entanto, observou-se que de uma maneira geral, além da suplementação da vitamina D, manter um estilo de vida saudável, diminuir a massa corporal, praticar exercícios e eliminar vícios podem contribuir para mitigar os sintomas da SOP e consequentemente melhorar a qualidade de vida das pacientes diagnosticadas com esta síndrome.

REFERÊNCIAS

ALSHAHRI, F.; ALJOHANI, N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. **Nutrients**, v. 13, p. 3605-3616, 2013.

ARAÚJO, Shayanne Moura Fernandes de. **Avaliação dos níveis séricos de vitamina D e fatores associados à Síndrome dos Ovários Policísticos**. 2019. 68f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal, 2019.

BOZDAG, G.; MUMUSOGLU, S.; ZENGIN, D.; KARABULUT, E.; YILDIZ, B. O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. **Hum Reproduction**, v. 31, n. 12, p. 2841–55, 2016.

CARVALHO, Bruno Ramalho de. Síndrome dos ovários policísticos: particularidades no manejo da infertilidade. **FEMINA**, v. 47, n. 9, p. 518-45, 2019.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Manole, 5 ed. Barueri, 2016.

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.

DUTRA, Juliete Martins et al. Deficiência e biodisponibilidade da vitamina D: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e23973555-e23973555, 2020.

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.

GOB, Christian S. et al. To Assess the Association between Glucose Metabolism and Ectopic Lipid Content in Different Clinical Classifications of PCOS. **Plos One**, v. 11, n. 2, 2016.

JAVED, Zeeshan et al. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Nutrients**, v. 11, n.1, 2019.

JOMAA, Carolina. **Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP): revisão de literatura**. Monografia (Graduação) – Universidade Presbiteriana Mackenzie, 2019.

KOKOSAR, Milana et al. Epigenetic and Transcriptional Alterations in Human Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome. **Scientific Reports**, v. 6, n. 22883, 2016.

KUMAR, Amar Nagesh et al. Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. **International Journal of Fertility and Sterility**, v.10, p. 22-23, 2016.

LEGRO, Richard S. et al. Diagnostic and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society practice guideline. **The journal of clinical Endocrinology & Metabolism**, 4565-4592, 2013.

LERCHBAUM E.; OBERMAYER-PIETSCH, B. Mechanisms In Endocrinology: Vitamin D and fertility: a systematic review. **European Journal of Endocrinology**, v. 166, n. 5, p. 765-78, 2012.

LIOCADIO, Vitória Cristina da Silva. **A dietoterapia como aliada no tratamento da síndrome dos ovários policísticos**. Monografia (Graduação) - Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, Brasília, 2017.

MEIRELES, Caroliny Goncalves Rodrigues. **Níveis séricos de vitamina D em mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí – UFPI, Piauí, 2019.

MISHRA, S.; Kumar, A. H.; SWARNALATA. Hypovitaminosis D and Associated Cardiometabolic Risk in Women with PCOS. **J Clin Diagn Res**, v. 10, n. 2, 2016.

NADERPOOR, N. et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 21, n. 5, p. 560-74, 2015.

PAL, L. et al. Reproductive medicine network. vitamin d status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: Secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.101, n. 8, p. 3027–35, 2016.

RODRIGUES, Rayane; OLIVEIRA, Allys Vilela de. **Efeito de fatores nutricionais nas alterações metabólicas decorrentes da síndrome do ovário policístico: uma revisão de literatura**. Monografia (Graduação) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2020.

RODRIGUES, Vinícius dos Santos Sá et al. Manejo terapêutico da infertilidade em mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 66962-66984, 2021.

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). Cap. 1. p. 1-15, 2018

SANTOS, Thaís Silva et al. Aspectos nutricionais e manejo alimentar em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista Saúde em Foco**, n. 11, 2019.

SCOTT, D.; JOHAM, A.; TEEDE, H. et al. Associations of Vitamin D with Inter- and Intra-Muscular Adipose Tissue and Insulin Resistance in Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. **Nutrients**, v. 8, n. 774, 2016.

SOUZA, Beatriz Fausto de; DYTZ, Priscila. **Intervenções não farmacológicas no tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura.**

Monografia (Graduação) – Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, 2020.

TEEDE, H. J. et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 2018.