

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Medicina**

**Rayes, R. F.<sup>1</sup>; Fontana, G. F.<sup>1</sup>; Brito, J. T. T.<sup>1</sup>; Alcoforado, L. V.<sup>1</sup>; Nascimento, M. C. C.<sup>1</sup>;  
Benedito, V. L.<sup>1</sup>; Pereira, M.M.<sup>2</sup>**

**RELAÇÃO ENTRE INFERTILIDADE E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA PACIENTE  
COM SOP: UMA REVISÃO**

**Categoria: Clínico**

**<sup>1</sup>DISCENTES DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO.**

**<sup>2</sup>DOCENTE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO.**

**São Paulo**

**2021**

Alameda dos Arapanés, 982 – Moema, São Paulo – SP

+ 55 (11) 99299-1422 E-mail: rayesrafaella@gmail.com

# **RELAÇÃO ENTRE INFERTILIDADE E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA PACIENTE COM SOP: UMA REVISÃO**

**Categoria: Clínica**

**Descritores:** Infertilidade; Deficiência de Vitamina D; Síndrome do Ovário Policístico.

## **Relação entre infertilidade e deficiência de vitamina D na paciente com SOP: uma revisão**

### **Relationship between infertility and vitamin D deficiency in patients with PCOS: a review**

#### **RESUMO**

**OBJETIVO:** Avaliar a relação entre infertilidade e deficiência de vitamina D na paciente com SOP (Síndrome dos Ovários Policísticos) **METODOLOGIA:** Revisão narrativa realizada a partir de busca na base de dados PubMed utilizando os descritores “(infertility) AND (vitamin D deficiency) AND (polycystic ovary syndrome)”. Foram encontrados 40 artigos e após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 8 artigos. **RESULTADOS:** Três estudos observaram a prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres inférteis com SOP. No primeiro, Krishna Mogili et al avaliaram a presença de hipovitaminose D em 90,6% da amostra. No segundo, Demet Kokanalı et al observaram que a deficiência de vitamina D é mais comum em mulheres inférteis com SOP do que em mulheres férteis sem SOP. No último, Raziah Firouzabadi et al observaram que 83% das pacientes com SOP apresentaram deficiência de vitamina D. Samantha Butts et al., realizaram dois ensaios clínicos randomizados; no primeiro as mulheres com SOP e deficiência de vitamina D eram menos propensas a ovular, enquanto, no segundo, não foi observada associação significativa. Quatro dos estudos avaliaram a correlação entre vitamina D e as manifestações da SOP, incluindo fertilidade, ao comparar parâmetros pré e pós suplementação vitamínica. Majid Dastorani et al e Mohamad Irani et al demonstraram que a suplementação de vitamina D, o primeiro em mulheres inférteis com SOP e o segundo em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP, reduziu significativamente o HAM (hormônio antimulleriano) sérico sugerindo melhora na foliculogênese. Raziah dehghani Firouzabadi et al avaliaram a eficácia da suplementação de vitamina D em mulheres inférteis com SOP e observaram melhoria na regulação de anormalidades menstruais, maturação do folículo e infertilidade. Mohamad Irani et al avaliaram mulheres com deficiência de vitamina D e SOP; nenhuma delas estava sob tratamento de fertilidade e 11,11% conceberam após a suplementação vitamínica, enquanto nenhuma concebeu depois do placebo. **CONCLUSÃO:** A maioria dos estudos endossam a relação entre deficiência de vitamina D e infertilidade na paciente com SOP e metade deles demonstram que suplementar vitamina D pode ser uma ferramenta terapêutica no manejo da infertilidade na SOP. São necessários mais estudos com amostras expressivas a fim de elucidar melhor essa relação.

**Palavras chaves:** Infertilidade; Deficiência de Vitamina D; Síndrome do Ovário Policístico.

#### **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To evaluate the relationship between infertility and vitamin D deficiency in a patient with PCOS (Polycystic Ovary Syndrome). **METHODS:** Narrative review performed from a search in the PubMed database using the descriptors “(infertility) AND (vitamin D deficiency) AND (polycystic ovary syndrome)”. Forty articles were found and after applying the exclusion criteria, 8 articles were selected. **RESULTS:** Three studies looked at the prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with PCOS. The first one, Krishna Mogili et al evaluated the presence of hypovitaminosis D in 90.6% of the sample. The second, Demet Kokanalı et al found that vitamin D deficiency is more common in infertile women with PCOS than in fertile women without PCOS. In the latter, Raziah Firouzabadi et al was observed that 83% of the patients with PCOS had vitamin D deficiency. Samantha Butts et al. performed two randomized clinical trials; in the first, women with PCOS and vitamin D deficiency were less likely to ovulate, while in the second, no significant association was observed. Four of the studies evaluated the correlation between vitamin D and PCOS manifestations, including fertility, when comparing pre- and post-vitamin supplementation parameters. Majid Dastorani et al and Mohamad Irani et al demonstrated that vitamin D supplementation, first in infertile women with PCOS and second in vitamin D deficient women with PCOS, significantly reduced serum AMH (anti-Mullerian hormone) suggesting improvement in folliculogenesis. Raziah dehghani Firouzabadi et al evaluated the efficacy of vitamin D supplementation in infertile women with PCOS and observed improvement in the regulation of menstrual abnormalities, follicle maturation and infertility. Mohamad Irani et al evaluated women with vitamin D and PCOS deficiency; none of them were on fertility treatment and 11.11% conceived after vitamin supplementation, while none conceived after placebo. **CONCLUSION:** Most studies endorse the relationship between vitamin D deficiency and infertility in patients with PCOS, and half of them demonstrate that supplementing vitamin D can be a therapeutic tool in the management of infertility in PCOS. More studies with expressive samples are needed in order to better elucidate this relationship.

**Keyword:** Infertility; Vitamin D Deficiency; Polycystic Ovary Syndrome.

## **Relação entre infertilidade e deficiência de vitamina D na paciente com SOP: uma revisão**

### **1 INTRODUÇÃO**

Existem inúmeras etiologias para a infertilidade, incluindo a síndrome dos ovários policísticos (SOP), endocrinopatia mais comum nas mulheres em idade reprodutiva (5 a 10% de prevalência). A SOP é uma condição que causa infertilidade anovulatória e apresenta anormalidades metabólicas, como obesidade e resistência insulínica (RI), as quais podem estar sobrepostas à deficiência de vitamina D.

As características dessa doença incluem hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, oligomenorreia ou amenorreia e morfologia ovariana policística, a qual pode causar anovulação crônica e infertilidade. A presença de duas das três dessas manifestações é diagnóstico para SOP, conforme a European Society of Human Reproduction and Embryology.

Quanto ao perfil hormonal, as pacientes com SOP apresentam excesso de hormônio luteinizante (LH) e depleção de hormônio folículo-estimulante (FSH), os quais causam aumento da síntese de andrógenos, levando ao desenvolvimento de resistência insulínica, hiperinsulinemia e variação ou disfunção ovariana. A RI, por sua vez, está significativamente associada à atividade elevada da aromatase e diminuição da síntese de progesterona nas células granulosas. Além disso, foi descoberto que, em mulheres com SOP, o hormônio anti-Mülleriano (HAM) intra-folicular e circulante está aumentado. Outro aspecto dessa patologia é a elevação dos produtos finais de glicação avançada pró-inflamatórios séricos (AGEs).

Quanto à vitamina D, sua atuação é de grande importância na reprodução humana. Os receptores dessa vitamina e a 1- $\alpha$ -hidroxilase estão presentes em todo o trato reprodutivo feminino, e no eixo hipotálamo-hipófise, auxiliando na regulação dos genes responsáveis por aspectos da função ovariana, endometrial e placentária.

A vitamina D estimula a produção de estradiol, estrona e progesterona nas células ovarianas humanas, tanto de forma independente quanto, no caso do estradiol, junto com a insulina, além de amplificar a secreção de proteína 1 de ligação ao fator de crescimento nas células ovarianas femininas. Ademais, a vitamina D normaliza a secreção de HAM e diminui o RNAm do receptor de HAM II e FSH, através do aumento da secreção de progesterona nas células primárias da granulosa humana.

A deficiência de vitamina D, embora muito comum na população, é ainda mais prevalente em pacientes com SOP, observada em aproximadamente 67-85% delas, podendo intensificar o quadro de hiperandrogenismo e RI, através da diminuição da globulina de ligação do hormônio esteroide (SHBG) e dos receptores de insulina. Além disso, contribui para a infertilidade nas mulheres com SOP ao diminuir as chances de adquirir a espessura endometrial necessária para a implantação do embrião.

Atualmente, surgem cada vez mais evidências de que mulheres com infertilidade e deficiência de vitamina D têm chances diminuídas de conceber uma gravidez em resposta ao tratamento de fertilização, em comparação com aquelas que são repletas de vitamina D. O aumento adequado dessa vitamina levaria à melhora da fertilidade e dos perfis hormonais metabólicos deteriorados, sendo necessário rastrear o status da vitamina D em todos os pacientes com SOP. Dessa forma, torna-se importante o estudo da relação entre hipovitaminose D, SOP e infertilidade, visando utilizar essas informações no tratamento dessas comorbidades.

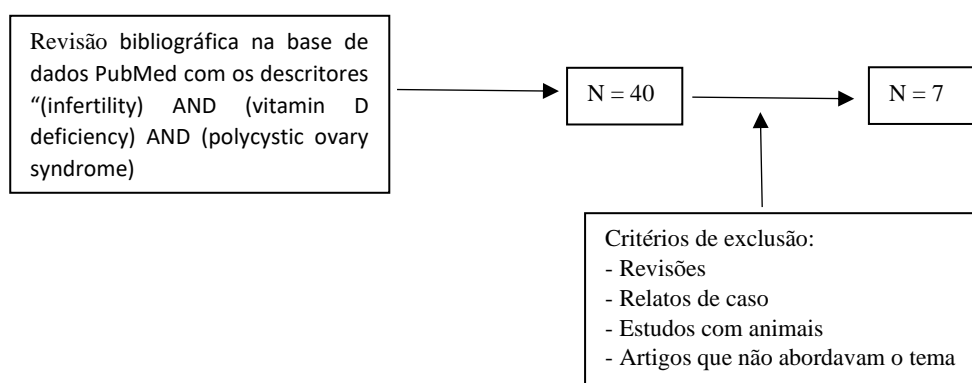
## 2 OBJETIVO

Avaliar a relação entre infertilidade e deficiência de vitamina D na paciente com SOP.

## 3 MÉTODOS

Revisão narrativa realizada a partir de busca na base de dados PubMed, utilizando os descritores “(infertility) AND (vitamin D deficiency) AND (polycystic ovary syndrome)” segundo o DEcS. Não houve aplicação de nenhum filtro específico, de forma que foram encontrados inicialmente 40 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão (revisões, relatos de caso, estudos com animais e artigos que não abordavam o tema) e de inclusão (estudos com amostra de pacientes com SOP), foram selecionados 8 artigos para o presente estudo.

**Figura 1 – Esquematização da metodologia do estudo**



## 4 RESULTADOS

**Tabela 1 – Resumo dos resultados mais importantes dos artigos selecionados**

Nome	Ano e desenho do estudo	Amostra	Objetivo	Resultado	Conclusão
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	2018 Ensaio Clínico Randomizado controlado	40 mulheres inférteis, com idades entre 18-40 anos, com diagnóstico de SOP e candidatas à FIV em Kashan, Irã.	Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre os níveis de hormônio anti-Mülleriano (AMH), perfis metabólicos e expressão gênica da insulina e do metabolismo lipídico em mulheres inférteis com SOP candidatas à fertilização in vitro (FIV).	A deficiência de vitamina D em mulheres com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos (SOP) diminui notavelmente a chance de gravidez, o que pode estar relacionado ao seu impacto nas anormalidades metabólicas nessas pacientes. A hipótese é que a suplementação de vitamina D influencia o perfil	No geral, as descobertas deste estudo apoiam que a suplementação de 50.000 UI de vitamina D a cada duas semanas durante 8 semanas teve efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico de mulheres inférteis com SOP que são candidatas à fertilização in vitro. Esses benefícios podem não ser evidentes com níveis



			infertilidade inexplicada (n = 647).		envolveu 900 indivíduos para avaliar se a indução da ovulação por até 4 ciclos em casais com infertilidade inexplicada tratados com o inibidor da aromatase letrozol reduziu gestações múltiplas, mantendo uma taxa de sucesso de gravidez comparável àquela alcançada pela indução da ovulação com gonadotrofinas ou Clomid.	estimulação ovariana, tratar a deficiência de vitamina D pode ser um importante complemento de tratamento para muitas mulheres inférteis.
Serum Vitamin D Levels in Fertile and Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome	2019 Estudo de coorte retrospectivo	274 mulheres férteis e 111 mulheres inférteis com diagnóstico de SOP no Hospital de Pesquisa e Educação em Saúde da Mulher Zekai Tahir Burak em Ancara, capital da Turquia.	Comparar os níveis séricos de vitamina D em mulheres férteis e inférteis, com SOP, para avaliar se a vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese dos problemas de fertilidade em mulheres com SOP.		Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os grupos em termos de características antropométricas, clínicas e laboratoriais, exceto para os níveis séricos de 25 (OH) D 3 e a incidência de deficiência de vitamina D. Os níveis de vitamina D foram significativamente mais baixos e a deficiência de vitamina D foi mais comum no grupo infértil em comparação com o grupo fértil. Quando os grupos foram estratificados em obesos / não obesos ou resistência à insulina positiva / negativa, as mulheres inférteis obesas e inférteis com resistência à insulina apresentaram os níveis séricos mais baixos de 25(OH)D3.	Os níveis séricos de vitamina D são mais baixos em mulheres inférteis com síndrome dos ovários policísticos em comparação com mulheres férteis. Quando a resistência à insulina ou obesidade estava presente, os níveis de vitamina D foram reduzidos ainda mais. Assim, na síndrome dos ovários policísticos, níveis mais baixos de vitamina D podem desempenhar um papel na patogênese dos problemas de fertilidade.
Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic	2018 Estudo prospectivo observacional	256 mulheres inférteis com SOP no Sul da Índia.	Determinar a prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres inférteis com SOP, além de explorar a associação de		A deficiência de vitamina D foi observada em 70,3% das mulheres, 20,3% eram vitamina D insuficiente e apenas 9,4% eram vitamina D suficiente. A	A deficiência de vitamina D é altamente prevalente em mulheres inférteis com SOP e parece não haver associação entre a hipovitaminose D e a

syndrome - A prospective observational study.			hipovitaminose D com síndrome metabólica em mulheres com SOP.	<p>síndrome metabólica foi observada em 80/256 (31,25%) mulheres. Não houve evidência de associação entre hipovitaminose D e síndrome metabólica, obesidade ou hiperlipidemia. Houve forte evidência de associação entre circunferência da cintura &gt; 80 cm e deficiência de vitamina D (p = 0,02).</p> <p>O IMC diminuiu quase significativamente (<math>25,49 \pm 1,88</math> vs <math>26,28 \pm 2,15</math>, p: 0,054) no grupo tratado com metformina, cálcio e vitamina D. Uma melhoria foi obtida na regulação de anormalidades menstruais (70% vs 58%, p: 0,211), maturação do folículo (28% vs 22%, p: 0,698) e infertilidade (18% vs 12%, p: 0,401) no mesmo grupo em comparação com o grupo tratado apenas com metformina, mas esses resultados não foram estatisticamente significativos. 83% de todos os pacientes com SOP apresentaram deficiência de vitamina D, sendo 35% eram gravemente deficientes. Os níveis séricos médios de 25-OH-vitamina D foram <math>13,38 \pm 6,48</math> ng / ml. A deficiência de vitamina D foi recompensada em 74% das pacientes</p>	síndrome metabólica na mesma população.
Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS	2012 Estudo de caso-controle	100 mulheres inférteis com SOP em Yazd, Irã.	Avaliar a eficácia da suplementação de cálcio e vitamina D em mulheres inférteis que sofrem de SOP e os níveis de 25-hidroxivitamina D nessas pacientes.	<p>O estudo mostrou os efeitos positivos da suplementação de cálcio e vitamina D na perda de peso, maturação folicular, regularidade menstrual e melhora do hiperandrogenismo em mulheres inférteis com SOP.</p>	



Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS	2014 Estudo observacional	67 mulheres com (n = 22) ou sem (controle; n = 45) SOP que foram diagnosticadas com deficiência de vitamina D em Nova York, Estados Unidos da America.	Avaliar o efeito da suplementação de 1,25 di-hidroxitamina D3 (vit D3) sobre sRAGE sérica e AMH em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP.	<p>com SOP que tomaram suplementação de cálcio e vitamina D. Não houve correlação entre IMC e 25-OH-VD antes e após o tratamento (<math>p \geq 0,01</math>).</p> <p>No início do estudo, havia uma correlação negativa entre a idade e os níveis séricos de AMH em todas participantes (<math>r = 0,34</math>, <math>P = 0,002</math>). Houve também uma correlação negativa significativa entre o IMC e os níveis séricos de sRAGE (<math>r = 0,3</math>, <math>P = 0,01</math>). Entre as mulheres que receberam vitamina D3 oral, 25 OH-D, os níveis foram comparados entre a linha de base e 8 semanas após substituição de vitamina D3. Após a substituição, houve um aumento significativo na 25 OH-D sérica em mulheres sem (de 13,31 0,37 a 42,32 3,67; <math>P = .0001</math>) e com PCOS (de 13,73 0,96 a 52,60 8,57; <math>P = 0,0001</math>). Houve uma elevação progressivamente menor na 25 OH-D sérica à medida que o IMC aumentou (<math>r = 0,46</math>, <math>P = 0,05</math>). Em comparação com mulheres sem SOP, mulheres com SOP não diferiram na idade e tiveram níveis séricos de HAM significativamente mais elevados (5,3 0,6 vs 3,9 0,5 ng / mL; <math>P = .001</math>). Após a substituição de vitamina D3, as concentrações de</p>	<p>Em conclusão, este estudo apoia o efeito benéfico da suplementação de vitamina D3 em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP no desenvolvimento folicular, refletido pela normalização dos níveis séricos de HAM. Curiosamente, ele fornece uma nova explicação molecular de seu efeito antiinflamatório ao aumentar o sRAGE sérico. Compreendendo a função do sistema AGE-RAGE no ovário pode oferecer oportunidades para opções terapêuticas inovadoras para o tratamento da disfunção ovulatória associada à SOP.</p>
---	------------------------------	--	--	---	--

<p>Vitamin D Supplementation Decreases TGF-<math>\beta</math>1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial</p>	<p>2015 Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>68 mulheres com deficiência de vitamina D com SOP em Nova York, Estados Unidos</p>	<p>Determinar o efeito da suplementação de vitamina D na biodisponibilidade de TGF-<math>\beta</math>1 em mulheres com deficiência de vitamina D com SOP e avaliar se as alterações nos níveis de TGF-<math>\beta</math>1/endoglin solúvel (sENG) se correlacionam com uma melhora nas manifestações clínicas da SOP .</p>	<p>HAM em mulheres com SOP caíram significativamente (P .003). Não houve significativa mudança nos níveis de HAM após a substituição de vit D3 entre mulheres sem SOP (P .6). Ao contrário do que aconteceu no HAM após a reposição de vitamina D3, houve um aumento significativo nos níveis de sRAGE sérico em mulheres com SOP (P .03), mas não em mulheres sem SOP (P .5). Adicionalmente, o aumento na 25 OH-D sérica após a suplementação correlacionou-se positivamente com o aumento nos níveis sRAGE séricos em mulheres com SOP (r 0,6, P 0,01).</p> <p>Após o tratamento com vitamina D, houve uma diminuição significativa no intervalo entre os períodos menstruais (80,9 a 60,6 d; P .04) e FGS (9,8 a 8,1; P 0,01), enquanto nenhuma mudança significativa nestes parâmetros foram observados após o tratamento com placebo. Além disso, 28,6% das mulheres experimentaram uma melhora em sua acne 4 meses após o tratamento com vitamina D em comparação com 6,6% após o tratamento com placebo (P 0,02). Nenhuma das participantes do</p>	<p>A suplementação de vitamina D em mulheres com deficiência da vitamina com SOP diminuiu significativamente a biodisponibilidade de TGF-<math>\beta</math>1, o que se correlaciona com uma melhora em alguns parâmetros clínicos anormais associados à SOP. Este é um novo mecanismo que poderia explicar os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D em mulheres com SOP. Esses achados podem apoiar novas modalidades de tratamento para a SOP, como o desenvolvimento de drogas anti-TGF-<math>\beta</math>.</p>
---	--	---	--	--	--

estudo estava sob tratamento de fertilidade e cinco mulheres conceberam após a suplementação de vitamina D, enquanto nenhuma fez depois placebo (P 0.09). Quatro dessas cinco mulheres tinham história de infertilidade secundária, mas não buscaram qualquer infertilidade tratamento. Não houve mudança significativa na PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) ou pressão arterial média após o tratamento com vitamina D ou placebo.

## 5 DESENVOLVIMENTO

Dois estudos observaram a forte prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres inférteis com SOP, além de avaliar a influência da síndrome metabólica nessas pacientes. No primeiro, Krishna Deepti Mogili et al, em um estudo prospectivo observacional com 256 mulheres inférteis com SOP do sul da Índia, observaram hipovitaminose D em 90,6% da amostra, sendo 70,3% vitamina D deficientes (<20 ng/ml) e 20,3% vitamina D insuficientes (20-30 ng/ml). Não houve evidência de associação entre hipovitaminose D e síndrome metabólica, obesidade ou hiperlipidemia, mas houve forte evidência de associação entre circunferência da cintura > 80 cm e deficiência de vitamina D.<sup>1</sup>

No segundo, Demet Kokanalı et al realizaram um estudo de coorte retrospectivo no Hospital de Pesquisa e Educação em Saúde da Mulher Zekai Tahir Burak em Ancara, capital da Turquia, com 111 mulheres inférteis com diagnóstico de SOP e 274 mulheres férteis e avaliaram se a vitamina D poderia desempenhar um papel na patogênese dos problemas de fertilidade. Os níveis de vitamina D foram significativamente mais baixos e a deficiência de vitamina D foi mais comum no grupo infértil em comparação com o grupo fértil. Quando os grupos foram estratificados em obesos ou não obesos e RI positiva ou negativa, as mulheres inférteis obesas e as inférteis com RI apresentaram níveis séricos mais baixos de 25(OH)D3.<sup>2</sup>

Samantha F Butts et al., além de compararem os níveis séricos de vitamina D em mulheres estadunidenses inférteis com SOP e mulheres sem SOP, também abordaram a resposta ao tratamento de infertilidade. Para tanto, foram avaliados dois ensaios clínicos randomizados (Ensaio da Gravidez na Síndrome dos Ovários Policísticos II (PPCOS II) e Estudo de Avaliação de Gestações Intrauterinas Múltiplas por Estimulação Ovariana (AMIGOS)), os quais mostraram que a deficiência de vitamina D em mulheres com SOP submetidas à estimulação ovariana para o tratamento da infertilidade foi associada a taxas significativamente diminuídas de ovulação, de gravidez e uma chance reduzida de nascidos vivos. A deficiência de vitamina D foi associada à falta de ovulação, independente das características reprodutivas e metabólicas basais, da gravidade da SOP e de fatores demográficos. No

PPCOS II, os indivíduos com deficiência de vitamina D [25 (OH) D <20 ng / mL ou 50 nmol / L] eram menos propensos a ovular e experimentaram uma chance 40% menor de nascimento do que aqueles não deficientes. Em AMIGOS, não foi observada associação significativa entre deficiência de vitamina D e nascidos vivos.<sup>3</sup>

Quatro dos estudos avaliaram a correlação entre a vitamina D e as manifestações da SOP, incluindo fertilidade, através da comparação de determinados parâmetros pré e pós suplementação vitamínica. Majid Dastorani et al avaliaram 40 mulheres inférteis da cidade de Kashan no Irã, com idades entre 18 e 40 anos, com diagnóstico de SOP e candidatas à fertilização in vitro e demonstraram que a suplementação de 50.000 UI de vitamina D a cada duas semanas durante 8 semanas resultou em reduções significativas no HAM sérico, nos níveis de insulina e no escore HOMA-IR (modelo de homeostase de avaliação - estimativa da resistência à insulina), e um aumento significativo no QUICK (índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina). Além disso, houve aumento significativo dos níveis de expressão gênica de PPAR- $\gamma$  (receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma), GLUT-1 (transportador de glicose 1) e LDLR (receptor de lipoproteína de baixa densidade), e diminuição dos níveis de colesterol total e LDL (lipoproteína de baixa densidade), em comparação com o grupo placebo, embora outros parâmetros de perfis lipídicos permanecessem inalterados.<sup>4</sup>

Mohamad Irani et al (2014) em um estudo observacional, realizado em Nova York nos Estados Unidos da América, com uma amostra de 67 mulheres com deficiência de vitamina D, sendo 22 com SOP e 45 sem (controle), avaliaram o efeito da suplementação de 1,25 di-hidroxivitamina D3 sobre sRAGE sérico (receptor solúvel para os AGEs que atua como um engodo, ligando-se aos AGEs circulantes) e HAM. Em contraposição ao grupo controle, nas mulheres com SOP a vitamina D3 aumenta o sRAGE sérico, podendo exercer um efeito protetor contra a ação inflamatória de AGEs, e diminuiu os níveis séricos de HAM, sugerindo uma melhora na foliculogênese.<sup>5</sup>

Raziah dehghani Firouzabadi et al avaliaram a eficácia da suplementação de cálcio e vitamina D em 100 mulheres inférteis que sofrem de SOP em Yazd, Irã, dividindo-as em dois grupos: Grupo I (n = 50) tratado com metformina e grupo II (n = 50) tratado com metformina, cálcio e vitamina D. O IMC diminuiu quase significativamente no grupo tratado com metformina, cálcio e vitamina D. Uma melhoria foi obtida na regulação de anormalidades menstruais, maturação do folículo e infertilidade no mesmo grupo em comparação com o grupo tratado apenas com metformina, mas esses resultados não foram estatisticamente significativos. Além disso, observou-se que 83% de todos os pacientes com SOP apresentaram deficiência de vitamina D, sendo 35% eram gravemente deficientes.<sup>6</sup>

Mohamad Irani et al (2015) realizaram um ensaio clínico randomizado com 68 mulheres com deficiência de vitamina D e SOP em Noa York. No estudo, 45 mulheres receberam 50.000 UI de vitamina D3 oral e 23 mulheres receberam placebo oral uma vez por semana durante 8 semanas. Após o tratamento, houve uma diminuição significativa no intervalo entre os períodos menstruais e na escala que avalia o hirsutismo, enquanto nenhuma mudança significativa nestes parâmetros foi observada após o tratamento com placebo. Além disso, a suplementação de vitamina D diminuiu significativamente a biodisponibilidade de TGF- $\beta$ 1, o que se correlaciona com uma melhora em alguns parâmetros clínicos anormais associados à SOP. Nenhuma das participantes do estudo estava sob tratamento de fertilidade e cinco mulheres conceberam após a suplementação de vitamina D, enquanto nenhuma concebeu depois do placebo.<sup>7</sup>

## 6 CONCLUSÃO

A maioria dos estudos endossa o efeito da vitamina D sobre a infertilidade na SOP, indicando que tratar a deficiência de vitamina D pode ser uma ferramenta terapêutica no manejo da infertilidade ovariana-metabólica. Além disso, foram descritos efeitos positivos da suplementação de vitamina D

na perda de peso, maturação folicular, regularidade menstrual, melhora do hiperandrogenismo clínico, potencial de cursar com ciclos ovulatórios regulares, diminuição da biodisponibilidade de TGF- $\beta$ 1, normalização dos níveis séricos de HAM, bem como efeito antiinflamatório ao aumentar o sRAGE sérico.

Os trabalhos incluídos foram transversais, casos-controle, coortes prospectivas e retrospectivas e ensaios clínicos. Ressalta-se que de forma intrínseca à metodologia desses estudos, alguns vieses não podem ser desconsiderados, como vieses de memória, informação e seleção, particularmente quanto aos casos-controles. Endossamos que o espaço amostral de todos os trabalhos foi relativamente pequeno, o que não desconsidera a validação interna, porém, compromete a sua validação externa.

Acreditamos serem necessários mais estudos com metodologias mais robustas sobre o assunto, a fim de elucidar se a reposição de vitamina D pode ser uma estratégia de efetivo combate à infertilidade metabólica-ovariana.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Mogili KD, Karuppusami R, Thomas S, Chandy A, Kamath MS, Tk A. Prevalence of vitamin D deficiency in infertile women with polycystic ovarian syndrome and its association with metabolic syndrome – A prospective observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018; 229(1):15-19. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.001> [Epub 2018 Aug 2]
2. Kokanali D, Karaca M, Ozakşit G, Elmas B, Üstün YE. Serum Vitamin D Levels in Fertile and Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019; 79(5):510-516. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0828-7798> [Epub 2019 Mar 29]
3. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, Kelly A, Krawetz SA, Santoro N, Zhang H, Diamond MP, Legro RS. Vitamin D Deficiency Is Associated with Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 104(2):369-378. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00750>
4. Dastorani M, Aghdavod E, Mirhosseini N, Foroozanfard F, Modarres SZ, Siavashani MA, Asemi Z. 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*. 2018t; 16(94). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0413-3>
5. Irani M, Minkoff H, Seifer DB, Merhi Z. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(5):E886-890. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4374> [Epub 2014 Feb 27]
6. Firouzabadi RD, Aflastoonian A, Modarresi S, Sekhvat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary therapies in clinical practices*. 2012; 18(2):85-88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.01.005> [Epub 2012 Feb 20.]
7. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bratt D, Kalgi B, Irani S, Tal O, Lambert-Messerlian G, Tal R. Vitamin D Supplementation Decreases TGF- $\beta$ 1 Bioavailability in PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(11):4307-4314. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2580> [Epub 2015 Oct 20]