

ASPECTOS NUTRICIONAIS E MANEJO ALIMENTAR EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

NUTRITIONAL ASPECTS AND FOOD MANAGEMENT IN WOMEN WITH SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARY

Thaís Silva Santos¹, Amanda de Santana Batista¹, Igor Macêdo Brandão², Fábio Luiz Oliveira de Carvalho³, Fabiana Lopes Martins⁴, Dalmo de Moura Costa⁵, Carla Augusta Rossetti Barassa⁶, Luis Roque Guidi Junior⁷

¹ Graduada em Nutrição pelo UniAGES

² Graduada em Nutrição pelo UniAGES

³ Coordenador do curso de Nutrição do UniAGES

⁴ Coordenador do curso de Fisioterapia do UniAGES

⁵ Docente do curso de Enfermagem do UNIFIA

⁶ Engenheiro agrônomo e Historiador

⁷ Docente do curso de Nutrição do UNIFIA

⁸ Docente do curso de Enfermagem do UNIFIA

RESUMO

Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é considerada a endocrinopatia mais comum durante a vida reprodutiva da mulher, com prevalência que varia entre 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Aparentemente uma dieta hipocalórica rica em proteínas, com baixo índice de glicemia, pode ser benéfica para redução do peso corporal e, conseqüentemente, melhora das alterações associadas com a síndrome. A presente pesquisa tem como objetivo geral investigar como a prevenção e a qualidade de vida podem beneficiar mulheres com síndrome dos ovários policísticos, e como objetivos específicos, identificar as melhores estratégias nutricionais para prevenção e tratamento da SOP; identificar as melhores estratégias de suplementação nutricional para o tratamento da SOP. Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, que trata de publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome dos ovários policísticos. Qualidade de vida. Tratamento. Prevenção. Benefícios.

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is considered the most common endocrinopathy during the women's reproductive life, with a prevalence ranging from 5 to 10% of women of childbearing age. Apparently a diet with a low-glycemia-rich hypocaloric diet may be beneficial for reducing body weight and, consequently, improving the changes associated with the syndrome. This research aims to investigate how prevention and quality of life can benefit women with polycystic ovarian syndrome and, as specific objectives, to identify the best nutritional strategies for prevention and treatment of PCOS; to identify the best nutritional supplementation strategies for the treatment of PCOS. It is a study of narrative review of the literature, which is about appropriate broad publications to describe and discuss the development of a given subject, from a theoretical or contextual point of view.

KEYWORDS: Polycystic ovarian syndrome. Quality of life. Treatment. Prevention. Benefits.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio metabólico que interfere no processo normal de ovulação em virtude de desequilíbrio hormonal que leva à formação de cistos, associada a resultados de exames laboratoriais que mostram níveis de androgênios aumentados e manifestam-se em quantidade elevada de pelos na mulher, queda de cabelo, manchas na pele, acne, irregularidade menstrual e infertilidade¹. A SOP é uma doença que afeta 20% das mulheres durante a fase de vida reprodutiva, principalmente, mulheres em idade reprodutiva, com idade variando de 17 a 39 anos. As portadoras da síndrome ovulam com menor frequência e têm ciclos, em geral, irregulares².

A partir disso, é necessário realizar a prevenção dos fatores de risco com a finalidade de minimizar a ocorrência futura de doenças relacionadas ao sistema cardiovascular. Sendo assim, os objetivos do tratamento da SOP não são apenas relacionados aos fatores reprodutivos, mas, também, à prevenção de comorbidades associadas². Portanto, algumas medidas não-farmacológicas, como dieta e atividade física, têm papel fundamental no tratamento dessa doença.

É uma síndrome que pode ser controlada por medicamentos e por uma dieta balanceada de acordo com as necessidades do organismo. Estes variam de acordo com o quadro de sintomas da paciente e suas complicações. A utilização de anticoncepcionais hormonais protege os ovários contra a formação dos microcistos e diminui os níveis de hormônios masculinos e de insulina¹.

Pacientes com infertilidade, após excluir outras causas, dietas e exercícios físicos são o tratamento de primeira linha melhorando a resistência insulínica e retornando os ciclos ovulatórios, mesmo na ausência de perda de peso³. Mulheres com SOP podem compensar temporariamente a resistência insulínica com hiperinsulinemia, assim, verifica-se que o sobrepeso e a obesidade, assim como histórico familiar de diabetes, aceleram o processo de progressão para intolerância à glicose e DM2. Além disso, é importante destacar que a hipertensão arterial costuma ser observada somente em mulheres com diagnóstico de SOP obesas⁴.

Mulheres portadoras de SOP tem maior risco para desenvolver obesidade, infertilidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2), doenças cardiovasculares, esteatose hepática, apneia do sono, depressão e câncer de endométrio³. Também, a ação dos androgênios não se limita aos órgãos sexuais, pode agir em sítios como os ossos e músculos, como os das vias aéreas e do miocárdio⁵.

Visando uma melhor qualidade de vida, pode-se contribuir para a regulação do controle dos ovários policísticos na mulher, por isso, esta pesquisa justifica-se devido à importância da prevenção e melhor qualidade de vida de mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), que é considerada a endocrinopatia mais comum durante a vida reprodutiva da mulher, com prevalência que varia entre 5 e 10% das mulheres em idade fértil. Buscando melhorar sua alimentação com dieta hipocalórica rica em proteínas, com baixo índice de glicemia, pode ser benéfica para redução do peso corporal e, conseqüentemente, melhora das alterações associadas com a síndrome.

Nesse propósito, a presente pesquisa tem como objetivo geral investigar como a prevenção e a qualidade de vida podem beneficiar mulheres com síndrome dos ovários policísticos, e como objetivos específicos identificar as melhores estratégias nutricionais para prevenção e tratamento da SOP; identificar as melhores estratégias de suplementação nutricional para o tratamento da SOP.

METODOLOGIA

O estudo bibliográfico se baseia em literaturas estruturadas, obtidas de livros e artigos científicos, provenientes de bibliotecas convencionais e virtuais. É um estudo de revisão narrativa da literatura, que trata de publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual.

Constitui-se, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal do autor. Essa categoria de artigos tem papel fundamental para a saúde da mulher, pois permite que o leitor adquira e atualize o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo.

A busca bibliográfica foi desenvolvida nas bases de dados Google acadêmico, Medline, SciELO e Pubmed. A busca ocorreu em abril de 2018, com a utilização das palavras-chave “Síndrome dos ovários policísticos”, “Sobrepeso”, “Obesidade” e “Reeducação alimentar”.

Na seleção inicial, foram identificadas, no período de 1990 a 2017, com a utilização dos descritores “Síndrome dos ovários policísticos”, na base de dados Google acadêmico, 35 publicações; no SciELO foram encontrados 20; Pubmed, 11; Medline, 2, e teses, 4. Assim sendo, 40 publicações compõem o presente estudo, resultantes de pesquisas primárias quantitativas, qualitativas e estudos teóricos. Os artigos encontrados resumem-se em língua portuguesa, inglesa e espanhola.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mulheres portadoras de SOP têm maior risco para desenvolver obesidade, RI, infertilidade, diabetes *melittus* tipo 2 (DM 2), doenças cardiovasculares, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), esteatose hepática, apneia do sono, depressão e câncer de endométrio³. Também, a ação dos androgênios não se limita aos órgãos sexuais, pode agir em sítios como os ossos e músculos, como os das vias aéreas e do miocárdio⁵.

O aumento do risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular na SOP está intimamente associado ao IMC. Mulheres com SOP devem ser rastreadas para os elementos da síndrome metabólica no momento do diagnóstico. A dosagem de HbA1c e o produto de acumulação lipídica podem ser ferramentas importantes para diferenciar mulheres com alto risco metabólico².

A função imunológica na SOP é prejudicada com o aumento da secreção de auto anticorpos e aumento do risco de diabetes tipo 1, asma e doenças da tireoide. A ocorrência de doença da tireoide pode ser modificada pelo estado de IMC e a concentração de vitamina D sérica. O rastreamento para diabetes e doenças da tireoide faz parte da avaliação de rotina para doenças endócrinas no início do estudo em SOP, enquanto a necessidade de rastreamento prospectivo para doenças da tireoide aguarda estudos futuros. Especialmente mulheres obesas com SOP têm um risco aumentado de doença hepática gordurosa não alcoólica, doença da vesícula biliar e câncer endometrial³.

A qualidade da dieta pode interferir com as anormalidades endócrinas e metabólicas presentes em mulheres com SOP, embora poucos estudos tenham investigado esse assunto⁶. Há, de fato, uma relação complexa de inter-relação entre diferentes fatores nutricionais e condições endócrinas. A dieta desempenha um importante papel na regulação do metabolismo dos esteroides sexuais e secreção de hormônio luteinizante (LH)⁷.

Dietas ricas em fibras reduzem os níveis de estrogênio em mulheres na pós-menopausa e acredita-se que uma alimentação com baixo teor de fibras possa levar ao aumento das concentrações de estrogênio e androgênios circulantes. Além disso, a elevada ingestão de lipídios parece diminuir os níveis da globulina carreadora de

hormônios sexuais (SHBG), aumentando, em consequência, a disponibilidade de androgênios e estrogênios no tecido alvo⁷.

A dieta com redução de carboidratos foi associada com melhora de fatores de riscos coronariana⁸. Tem aumentado o interesse por dietas para redução de peso que visam à modificação do perfil de macronutrientes no tratamento de mulheres com SOP, tais como dietas hiperprotéicas com redução, modificação ou restrição de carboidratos. Estas dietas contribuem para a redução mais efetiva de peso, somando ao maior poder saciedade das proteínas, se comparadas a carboidratos e lipídios⁹.

Os hipoglicêmicos podem provocar desejo pelo consumo de CHO e diminuição da sensação de saciedade pós-refeição, o que pode levar ao aumento de consumo alimentar e obesidade¹⁰. As dietas cetogênicas são caracterizadas por uma redução nos carboidratos (geralmente, para menos de 50 g/dia) e um aumento relativo nas proporções de proteína e gordura¹¹.

A insulina ativa enzimas-chave em vias que armazenam energia derivada de carboidratos e, quando há ausência ou escassez de carboidratos na dieta, o nível de insulina resultante reduz a lipogênese e o acúmulo de gordura. Depois de alguns dias de jejum, ou de um consumo de carboidratos drasticamente reduzido (abaixo de 50 g/dia), as reservas de glicose tornam-se insuficientes para a oxidação normal da gordura através do fornecimento de oxaloacetato no ciclo de Krebs (que deu origem à frase "queimaduras de gordura", a chama do carboidrato) e pelo fornecimento de glicose ao sistema nervoso central (SNC)¹¹.

O SNC não pode usar gordura como fonte de energia, portanto, normalmente, utiliza glicose. Após 3 a 4 dias sem consumo de carboidratos, o SNC é 'forçado' a encontrar fontes alternativas de energia¹². Esta condição observada em jejum prolongado, diabetes tipo 1 e dietas hiperlipídicas pobres em carboidratos, leva à produção de níveis acima do normal dos chamados corpos cetônicos (KBs), ou seja, acetoacetato, ácido β -hidroxibutírico e acetona – um processo chamado cetogênese e que ocorre, principalmente, na matriz mitocondrial do fígado¹³.

Não há, de fato, qualquer vantagem metabólica nas dietas pobres em carboidratos e que a perda de peso resulta simplesmente da redução da ingestão calórica, provavelmente, devido ao aumento do efeito de saciedade da proteína¹⁴. A hipótese de que há, de fato, uma vantagem metabólica distinta, que foi recentemente explorada com mais detalhes, despertando interesse no papel do Dieta de calorias

muito baixas (Very low calorie diet) na perda de peso e nos efeitos sobre o metabolismo, em geral¹⁵.

Em contraste com estes pontos de vista, os indivíduos que seguem uma dieta pobre em carboidratos perdem mais peso durante os primeiros 3-6 meses, em comparação com aqueles que seguem dietas equilibradas¹⁶.

O corpo humano médio necessita de 60 a 65g de glicose por dia, e durante a primeira fase de uma dieta muito pobre em carboidratos é parcialmente (16%) obtida do glicerol, a maior parte derivada da gliconeogênese proteínicas de origem dietética ou tecidual. O custo energético da gliconeogênese foi confirmado em vários estudos e foi calculado em -400-600 Kcal/dia devido a ambas as proteínas endógenas e de fonte alimentar¹⁷.

Os mecanismos pelos quais alta ingestão de lipídios diminui Globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), concentrações ainda são desconhecidas, embora um papel de concentrações de insulina tem sido sugerida. Além disso, o consumo de fibra foi, significativamente, correlacionado positivamente com Concentrações de SHBG, enquanto a ingestão de proteína mostrou associação negativa com concentrações séricas de SHB¹⁸.

Há também evidências de que a dieta de fibra pode desempenhar um papel fundamental na regulação da circulação de concentrações de insulina. A fibra reduz secreção de insulina por retardamento da taxa de absorção de nutrientes após uma refeição¹⁹.

Além disso, vários estudos mostram que a sensibilidade à insulina aumenta e o peso corporal diminui em indivíduos com dietas ricas em fibras²⁰. Em contraste, evidências experimentais indicaram que a dieta ocidental típica, que é rica em gordura e carboidrato refinado e pobre em fibras, induz insulina resistência e pode favorecer à obesidade²¹.

Em busca da melhor dieta para melhorar a fertilidade e hormonal alterações em mulheres com SOP obesas, foi realizado um estudo de curto prazo para investigar a eficácia de um moderadamente restrito à energia baixa proteína – alta carboidrato (15 e 55%, respectivamente) versus alta proteína – baixa dieta com carboidratos (25 e 40%, respectivamente). Ambas as dietas tiveram um efeito semelhante na perda de peso corporal, glicose e resposta insulínica a um teste padrão de refeição, com diferenças marginais nas concentrações de andrógenos em favor da dieta baixa em proteínas e

carboidratos. Nenhum outro estudo investigou a eficácia de outras dietas diferentes ou de uma manipulação do macro nutrientes sem restrição energética²².

Porém, não há estudos sobre o potencial benefício de curto prazo e manipulação de estilo de vida em longo prazo, ou sobre o efeito de perda de peso leve a moderada versus perda de peso sustentada. Questões para as quais dados mais detalhados são necessários incluem também efeito da intervenção no estilo de vida em peso normal para SOP mulheres, se algumas diferenças podem existir de acordo com variabilidade étnica, o efeito de hábitos alimentares anteriores, a efeitos da manipulação dietética na acne e no hirsutismo, gravidez e resultados neonatais e, finalmente, em longo prazo efeitos sobre diabetes doenças cardiovasculares²³.

Uma dieta pobre em gorduras (30%), moderada em proteínas (15%) e rica em carboidratos (55%), com uma entrada calórica restrita, é a dieta padrão recomendada na maioria dos países. O exercício concomitante é essencial para a manutenção do peso e contribui para reduzir o estresse e melhora a sensação de bem-estar. Perda de peso é mantida mais eficazmente e a complacência é aumentada quando um padrão dietético de carboidratos com baixo teor de gordura *ad libitum* é seguido por longos períodos de tempo, dietas fixas de energia⁹.

Houve também um aumento interesse da comunidade em um protocolo dietético defendendo um aumento moderado de proteína (aproximadamente, 30% do consumo total de energia) e redução concomitante de carboidratos da dieta (SKOV *et al.*, 1999). Além disso, alterando o tipo de carboidrato para produzir uma resposta glicêmica mais baixa. Índice glicêmico (IG) é também proposta para melhorar a saciedade e os parâmetros metabólicos²⁴.

Dietas ricas em proteínas variam de 30% de proteína medicamente aceitável, 40% carboidrato, 30% de gordura para a dieta do tipo Atkins, que é muito maior em proteína (50%) e é rico em gordura. Dietas ricas em proteínas têm maior probabilidade de reduzir a ingestão, aumentar a saciedade subjetiva e diminuir a fome em comparação com dietas com alto teor de carboidratos²⁵. Perda de peso pode ser mais substancial em curto prazo, mas não é melhor em outras dietas em longo prazo.

A evidência para melhorar a sensibilidade à insulina com dietas ricas em proteínas e melhorias discutíveis e metabólicas não são melhores na SOP quando a ingestão calórica é compatível com dietas de baixa proteína²². De fato, há alguma

preocupação que as alterações metabólicas e risco cardiovascular podem aumentar com alta proteína dietas, particularmente, com grandes quantidades de carne vermelha.

No geral, parece que a dieta composição não é um componente-chave das dietas para SOP desde que a ingestão calórica seja reduzida substancialmente. Em última análise, a perda de peso resultará de uma diminuição na energia, ingestão ou aumento do gasto de energia e esta deve ser a abordagem-chave²².

Todavia, essa apresentação-chave ou/a abordagem dialoga a dieta mediterrânea (DM), que predispõe na sua constituição alimentar: frutas, legumes, verduras adicionais e nozes. Mas deverá compor uma maior ingestão de grãos integrais e azeite. Esta dieta tem sido estudada em várias situações clínicas.

Foi estudado um grande grupo de pacientes com síndrome metabólica e insulina claramente definida resistência que foram instruídos em relação à dieta, com e sem ingestão de DM para 2 anos. Os pacientes da dieta DM perderam, significativamente, mais peso, tiveram maior sensibilidade à insulina, e tiveram inflamação endotelial vascular significativamente menores marcadores do que aqueles na dieta regular. Após o período do estudo, 50/90 dos pacientes com dieta DM não eram mais classificados como tendo síndrome metabólica, enquanto apenas 12/90 do grupo de controle poderiam ser reclassificados. Essas diferenças também foram vistos em um estudo transversal de mulheres SOP americanas e italianas²⁶.

Suplementação Nutricional e SOP

Estudos epidemiológicos suportam a hipótese de que o aumento do consumo de frutas e vegetais, como dietas ricas em fibras e com baixo teor de gordura induz a redução nos fatores de risco de doenças crônicas. Além de demonstrarem ser eficientes na redução do estresse oxidativo, pela ação dos compostos bioativos, como os antioxidantes, em mecanismos específicos sobre o estresse oxidativo e a inflamação²⁷.

Ao contrário, dietas ricas em gorduras saturadas e açúcares simples são importantes fontes de geração de agentes de glicação avançada (AGEs) que originam agentes oxidantes no organismo. Estudo recente demonstrou que a exposição excessiva aos AGEs exógenos pode exacerbar o perfil metabólico e hormonal, bem como o estresse oxidativo na SOP²⁸.

As melhores proporções de macro e micronutrientes para as dietas de mulheres com SOP ainda não estão totalmente esclarecidos. Estudos demonstram benefícios na redução de glicose pós-prandial e na sensibilidade à insulina com dietas de baixa carga glicêmica (CG) e/ou índice glicêmico (IG)^{29,30} bem como favorável perda de massa gorda³¹ e redução de riscos metabólicos^{32,33}.

Dietas hiperproteicas também foram associadas a melhorias significativas na perda de peso e nos marcadores de risco cardiometabólicos em mulheres com SOP, tanto mais eficazes que as normoprotéicas³⁴, como igualmente eficazes³⁵. Além da avaliação de diferentes proporções de macronutrientes da dieta, trabalhos que estudam nutrientes específicos nessa população já relataram os benefícios da suplementação como a vitamina D e do cálcio na função hormonal^{36,37}, do ômega-3 na melhoria da função da sensibilidade à insulina³⁸ e dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) na modulação do perfil androgênicos³⁹.

Revisões sistemáticas que buscaram esclarecer essa composição “ideal” da dieta na SOP identificaram que a redução de peso, atingida por dieta hipocalórica associada a um padrão de alimentação saudável, é capaz de reduzir a massa adiposa e melhorar as alterações cardiometabólicas, independente das proporções dos macronutrientes utilizados na dieta, na maioria dos estudos avaliados^{23,40}.

Vitamina D na SOP

Na SOP, a orientação terapêutica baseia-se em medidas relacionadas às mudanças do estilo de vida (como a orientação dietética e os exercícios físicos, que irão resultar em perda de peso). A perda de peso auxilia na melhoria da sintomatologia e restauração da função ovariana e metabólica de mulheres portadoras de SOP com sobrepeso ou obesidade. Uma pequena redução do peso (5%) é capaz de melhorar o hiperandrogenismo e o padrão de anovulação presentes nas portadoras dessa síndrome⁴¹.

Portanto, a avaliação do estado nutricional e do consumo alimentar e dietético de portadoras de SOP torna-se uma ferramenta importante para nortear estratégias de intervenção nutricional⁴². O tratamento das mulheres com SOP é direcionado para a regularização da menstruação e recuperação da fertilidade, em que a suplementação nutricional pode desempenhar um papel fundamental nesse tratamento. A deficiência da

vitamina D pode causar impactos negativos na homeostase da glicose, doença cardiovascular (DCV), câncer, doenças autoimunes, desordens psicológicas e potencializar os sintomas de doenças reprodutivas³⁷.

Recentemente, tem havido um foco sobre um tratamento adjuvante na SOP. De fato, foi verificado que as 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 também foram demonstradas nesta síndrome, sugerindo que a vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese da SOP⁴³.

Estudos têm demonstrado associações entre as concentrações de 25(OH)D e vários sintomas da SOP, incluindo RI, infertilidade e hirsutismo⁴⁴. Evidências demonstram o papel benéfico da vitamina D em um espectro de processo patológico incluindo DM2, DCV, câncer e doenças imunológicas. A vitamina D influencia o desenvolvimento da SOP por meio da transcrição dos genes relacionados à SOP, e a modulação hormonal influencia o metabolismo da insulina e regulação da fertilidade. Evidências sugerem que as concentrações séricas de vitamina D são semelhantes em mulheres com e sem essa doença, no entanto, houve relatos de concentrações mais baixas observadas em mulheres com SOP⁴⁵.

A prevalência da deficiência de vitamina D em mulheres com SOP é, aproximadamente, 67 - 85%, com concentrações séricas de 25(OH)D < 20 ng/mL³. Embora não haja nenhuma diferença significativa nas concentrações de 25(OH)D entre a SOP e mulheres controle (sem SOP), a alta prevalência de deficiência de vitamina D foi associada com a SM que pode ter grande impacto na saúde pública. No entanto, as baixas concentrações de 25(OH)D podem exacerbar os sintomas da SOP⁴⁵.

Mulheres com ovulação normal tinham concentrações mais elevadas de vitamina D do que as mulheres com SOP, em que a deficiência de 25(OH)D foi associada com taxas mais baixas do desenvolvimento folicular na gravidez em mulheres com SOP. Com isso, foi verificado que as mulheres com SOP e hirsutismo têm concentrações mais baixas de 25(OH)D do que mulheres sem essa condição, que pode ser explicado por uma associação da vitamina D e andrógenos⁴⁶.

As mulheres com SOP e níveis baixos de 25(OH)D haviam aumentado significativamente a RI, aumento do tecido adiposo intra e intermuscular e de triglicerídeos, assim com a suplementação de vitamina D, houve diminuições significativas na massa de gordura e melhorias na sensibilidade à insulina ao longo de 12 semanas de intervenção⁴⁷.

Avaliando 44 mulheres com SOP, observou-se que, através da suplementação de vitamina D, houve melhora na RI, além do aumento do HDL nessas mulheres. Assim, considera-se que um estado de 25(OH)D baixo é um fator de risco para tolerância à glicose, RI e DM2, com isso, dados recentes sugerem o papel benéfico da vitamina D na melhoria do metabolismo da glicose e da frequência menstrual, observada após a suplementação⁴⁸.

Também foi avaliado os efeitos da suplementação de vitamina D na função reprodutiva das mulheres com SOP. Em outro estudo que investigou os efeitos do cálcio, vitamina D e metformina na regulação do ciclo menstrual, 60 mulheres inférteis com SOP foram randomizadas para um dos três tratamentos. Essas mulheres foram tratadas durante 3 meses e acompanhadas mais 3 meses após a intervenção. Como resultados, o número de folículos dominantes durante 2-3 meses de acompanhamento foi maior no grupo de cálcio - vitamina D – metformina, do que nos outros dois grupos⁴⁶.

Porém, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de gravidez e regularidade menstrual, embora melhorias nas irregularidades menstruais fossem mais notáveis nesse grupo. Concluindo que vitamina D, cálcio e metformina poderiam ser eficazes no tratamento da anovulação e oligomenorreia em mulheres com SOP⁴⁹. Avaliando a suplementação de 1mg de 1- α - hidroxivitamina D3/dia em 15 mulheres diagnosticadas com SOP durante 3 meses, foi observado que houve aumento significativo das concentrações séricas de vitamina D nessas mulheres (15.15 – 28.62 $\mu\text{g/ml}$), aumento da secreção de insulina (melhora na RI), aumento do HDL e diminuição dos triglicérides⁵⁰.

Um teste de pequena escala com 46 mulheres com SOP também registrou melhorias na função reprodutiva, com 50% das mulheres com ausência de menstruação no início do estudo relatando melhorias na frequência menstrual após 24 semanas de colecalciferol semanal (20.000 UI). Além de observada diminuição da testosterona livre e o aumento da SHBG, diminuição da glicose em jejum e dos triglicérides, porém, foi observado o aumento do colesterol total e do LDL³⁶.

Kotsa; Yavropoulou; Anastasiou (2009) tiveram como propósito analisar o papel da suplementação da vitamina D em mulheres com SOP, avaliando aspectos de diferentes dosagens de vitamina D, como também houve estudos que avaliaram o efeito desta suplementação simultaneamente com o uso do cálcio e/ou metformina, analisando

seus efeitos na função reprodutiva feminina, no hiperandrogenismo, na RI e no risco DCV, que são alterações frequentemente encontradas em mulheres portadoras desta síndrome⁵⁰.

Como resultados, foi observado que houve melhoria na função reprodutiva dessas mulheres (aumento das taxas de gravidez, melhora da frequência menstrual, regulação dos ciclos menstruais), diminuição da testosterona livre, aumento da SHBG, ou seja, houve melhora do Hiperandrogenismo, como, também, foi observado que, com a suplementação de 25(OH)D, aumentou a secreção de insulina, conseqüentemente, melhora da RI nessas mulheres, além de haver aumento das concentrações de HDL e diminuição dos triglicérides, diminuindo, assim, os riscos de estas mulheres desenvolverem DCV^{50,51}.

Após 8 semanas de intervenção em um estudo realizado com 60 mulheres utilizando a dosagem de 200 UI de vitamina D / dia, a suplementação desta vitamina resultou numa redução significativa da testosterona livre ($- 2,1 \pm 1,6$ vs. $+ 0,1 \pm 1,0$ pg / ml) e sulfato de hidroepiandrosterona (DHEAS) ($- 0,8 \pm 1,0$ vs. $-0,1 \pm 0,5$ µg / ml), melhorando o hiperandrogenismo nas avaliadas⁵¹.

Através dos estudos, consideramos que há uma relação entre a vitamina D e a função reprodutiva, de fato, pois, observando que baixas concentrações séricas de 25(OH)D estão associadas a irregularidades ovulatórias e menstruais. E “[...] as altas concentrações de vitamina D foram associadas a uma maior probabilidade de gestações bem sucedidas, e um efeito benéfico da suplementação de vitamina D sobre a disfunção menstrual”⁴³.

Conforme as pesquisas os resultados mostram que a deficiência da vitamina D pode estar relacionada ao DM2, à obesidade, à dislipidemia, ao menor sucesso gestacional, ao hirsutismo e hiperandrogenismo, havendo evidências de um efeito benéfico da suplementação de vitamina D na disfunção menstrual, existindo, assim, relação entre a vitamina D e a melhora dos sintomas da SOP, uma vez que a deficiência de 25(OH)D pode desempenhar um papel na exacerbação desta síndrome⁴¹.

Ômega-3 na SOP

O ômega-3, também conhecido como alfa-linolênico (ALA), permite a formação de dois importantes ácidos graxos de cadeia longa, o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA). O óleo de linhaça é a melhor fonte de ALA, que pode

ser convertido em EPA e DHA. Outras fontes são o óleo de canola, soja, noz e plantas com folhas verdes escuras. Já peixes como salmão, cavala, arenque, sardinha e atum são ricos em ácidos graxos ômega-3 pré-formados, EPA e DHA³⁸.

O ômega-3 é um dos poucos suplementos que funcionam e podem trazer diversos benefícios no tratamento do SOP.

A influência da suplementação de 1500mg de Ômega 3 diariamente em mulheres diagnosticadas com a Síndrome do ovário policístico por 6 meses. Compararam-se ao grupo controle variáveis bem características e elevadas na síndrome como níveis hormonais (testosterona, LH (hormônio luteinizante), insulina, taxas inflamatórias, IMC (índice de massa corpórea), glicose em jejum e hirsutismo (excesso de pelos corporais). Ou seja, a suplementação de Ômega-3 foi efetiva no controle dos sinais e sintomas presentes em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos³⁸.

Os ácidos graxos insaturados trans da dieta aumentam o risco de infertilidade quando consumidos no lugar de carboidratos ou de ácidos graxos insaturados, encontrados, principalmente, em óleos vegetais. Por outro lado, consumo de alimentos com elevado teor de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) costuma ser recomendado para pacientes com SOP. Evidências experimentais indicam que os PUFAs melhoram a ação da insulina em tecidos periféricos e diminuem a secreção de insulina pelo pâncreas⁵².

Cálcio na SOP

O cálcio é o mineral mais abundante no organismo humano e a sua grande maioria (99%) está localizada nos ossos e dentes, sendo responsável por 1% a 2% do peso corporal. O restante encontra-se distribuído em todas as células e participa ativamente em vários processos, como, por exemplo, na contração muscular, na coagulação sanguínea, no equilíbrio com o fósforo, dentre outros⁵³.

A absorção do cálcio pode ser influenciada de forma positiva ou negativa por componentes dietéticos presentes em alguns alimentos. Esse fato deve ser levado em consideração no momento em que o profissional de saúde orienta o indivíduo quanto à sua alimentação para a preservação de sua saúde óssea⁵⁴.

O cálcio é encontrado em maiores ou menores concentrações, dependendo do alimento analisado, sendo, geralmente, mais abundante e biodisponível no leite bovino e derivados. Embora alguns alimentos tenham teores razoáveis de cálcio, sua absorção pode ser bastante variável. Comparando a biodisponibilidade do cálcio do extrato de soja enriquecido com a do leite de vaca, demonstraram que a do primeiro correspondia a apenas 75% da do segundo⁵⁵.

O leite e seus derivados, assim como vegetais de folhas verdes mais escuras, são ricos em cálcio. Produtos lácteos contribuem com cerca de dois terços do cálcio alimentar, sendo que o restante é suprido por vegetais, frutas e grãos. No Brasil, a ingestão de cálcio está muito abaixo dos valores considerados ideais, em média, varia de 300 a 500mg nas dietas analisadas, portanto, a recomendação de fortificação de alimentos ou mesmo a suplementação com cálcio deve ser praticada nos grupos de maior risco como medida de saúde preventiva⁵⁶.

Em um estudo recente realizado no Brasil, foram avaliados 2420 indivíduos com 40 anos de idade ou mais, no período de março a abril de 2006, para investigar a ingestão de nutrientes e associação com a SOP. O resultado alarmante foi que, aproximadamente, 99% das mulheres com SOP que tinham ingestão de cálcio abaixo do recomendado para esta faixa etária, a qual é de 1200mg/dia. Mesmo em populações de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, observa-se um consumo dietético de cálcio abaixo do recomendado. Um dos principais fatores que influenciam o consumo de cálcio é exatamente a substituição do leite pelo refrigerante⁵⁴.

Um panorama bem parecido ao encontrado no Brasil pela POF (Pesquisa de Orçamento Familiar) de 2002 – 2003 é um indício de que aqui também está ocorrendo uma substituição das bebidas lácteas pelo refrigerante, uma vez que seu consumo aumentou consideravelmente nos últimos anos⁵⁷.

É importante destacar que as mulheres com SOP apresentaram um hábito maior de consumo de laticínios com teor de gorduras mais baixo. Neste contexto, é importante lembrar que o excesso de gordura na dieta é um fator de risco para doenças cardiovasculares, hepáticas, obesidade, entre outras. A ingestão alimentar de laticínios desnatados, ou com menor teor de gordura, mostra-se como um fator de prevenção, tanto para a manutenção da saúde óssea, no tratamento do SOP, como também para o envelhecimento acompanhado de uma melhor qualidade de vida⁵⁸.

Todavia, a osteoporose pode ser um fator a ser citado como complicação associada à SOP, contudo, muito pouco é conhecido sobre a taxa de fraturas e o desenvolvimento de ossos quebradiços em mulheres com SOP. As aferições de massa óssea parecem não ter sido realizada de forma extensiva na SOP. Por ser uma doença silenciosa, na maioria dos casos, ela manifesta-se apenas seguida de fratura que compromete a qualidade de vida e sobrevida do paciente⁵⁸.

CONCLUSÃO

Diante dos processos de tratamento, diagnóstico e prevenção, os aspectos nutricionais tendem a se fazer presentes como fator primordial para manter a diversificação alimentar baseada nas necessidades de cada portadora desta síndrome. É necessário ter em mente como a educação alimentar nas mais possíveis e diversas condições dentro e fora do processo de tratamento oportunizará a melhoria da qualidade de vida.

Portanto, é ter em mente uma ampla avaliação como base analítica que pressupõe os possíveis limites aqui discutidos frente aos cuidados nutricionais, validados por etapas e prescrições, pois a dimensão de todo o conjunto de doenças disseminam a carência ou até ausência total de macro e micro nutrientes presentes nos alimentos que perpetuam um alto nível de melhorias nas pacientes, firmando os princípios socioeducacionais alimentares, culminando o prazer do tratamento, gerando momentos de resultados positivos.

Através do presente estudo, é de grande importância a redução de peso para a diminuição dos níveis de androgênios e resistência à insulina, bem como à melhora do perfil lipídicos, conferindo os benefícios reprodutivos e na fertilidade nas mulheres com SOP.

Além disso, constatou-se a importância de uma dieta com baixo teor de carboidrato, para reduzir as concentrações de insulina de jejum e pós-sobrecarga de glicose nas portadoras da SOP. A redução de peso que visa à modificação do perfil de macronutrientes no tratamento de mulheres com SOP, tais como dietas hiperprotéicas com redução, modificação ou restrição de carboidratos. Estas dietas contribuem para a redução mais efetiva de peso, somando ao maior poder da saciedade das proteínas, se comparadas a carboidratos e lipídios.

O consumo de alimentos com elevado teor de ácidos graxos poli-insaturados é recomendado para pacientes com SOP, pois, eles melhoram a ação da insulina em tecidos periféricos e diminuem a secreção de insulina pelo pâncreas. O aumento da ingestão de ácidos graxos insaturados tem sido associado com redução da concentração de marcadores inflamatórios e menos risco para DM2, bem como melhora de características endócrinas e metabólicas em mulheres com SOP.

Considera-se uma avaliação de diferentes proporções de macronutrientes da dieta, trabalhos que estudam nutrientes relataram os benefícios da suplementação alimentar de vitamina D, cálcio e ômega-3 para portadoras de SOP na melhora da função da sensibilidade à insulina, visto que o acompanhamento nutricional é fundamental tanto para o tratamento e a prevenção de comorbidades associadas, com ênfase na mudança da qualidade da dieta e de vida nas portadoras com síndrome dos ovários policísticos, com a finalidade de desassociar o sucesso do tratamento apenas com a perda de peso.

REFERÊNCIAS

1. ROCHA, M.P.; MARCONDES, J.A.; BARCELLOS, C.R.; HAYASHIDA, S.A.; CURI, D.D.; FONSECA, A.M. da *et al.* Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. **Gynecol Endocrinol**. 2011. pg. 814-9.
2. AZEVEDO, G.D. *et al.* **Modificações do estilo de vida na síndrome dos ovários policísticos: papel do exercício físico e importância da abordagem multidisciplinar**. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2008.
3. LEGRO, Richard S. *et al.* Diagnostic and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society practice guideline. **The journal of clinical Endocrinology & Metabolism**, 2013. 4565-4592.
4. ALVAREZ-BLASCO, Francisco *et al.* Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. **Archives of internal medicine**, 2006. pg. 2081-2086.
5. MONTAÑO, Luis M. *et al.* Androgens are bronchoactive drugs that act by relaxing airway smooth muscle and preventing bronchospasm. **Journal of Endocrinology**, 2014, 222.1: 1-13.
6. PASQUARI, R.; CASIMIRRI, F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. **Clin Endocrinol (oxf)** 39 (1): 1-16, 1993.
7. GAMBINERI, A.; PELUSI, C. *et al.* Obesity and the polycystic ovary syndrome. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 2002. pg. 883-96.

8. FOSTER, G.D.; WYATT, H.R. *et al.* A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. **N engl J Med**. 2003. pg. 2082-90.
9. MIKKELSEN, P.B.; TOUBRO, S. *et al.* Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate. **Am J Clin Nutr**. 2000. pg. 1135-41.
10. MCKITTRICK, M. Diet and polycystic ovary syndrome. **Nutr Today** 37(2): 63-69, 2002.
11. VEECH, R.L. *As implicações terapêuticas dos corpos cetônicos: Os efeitos dos corpos cetônicos em condições patológicas: cetose, dieta cetogênica, estados redox, resistência à insulina e metabolismo mitocondrial.* **Prostaglandinas Leukot Essent Fatty Acids** 2004; 70:309-319
12. FUKAO, T.; LOPASCHUK, G.D.; MITCHELL, G.A. *Caminhos e controle do metabolismo do corpo cetônico: à margem da bioquímica lipídica.* **Prostaglandinas Leukot Essent Fatty Acids** 2004; 70:243-251.
13. KREBS, H.A. *A regulação da liberação de corpos cetônicos pelo fígado.* **Adv Enzyme Regul** 1966; 4 : 339-354.
14. WESTERTERP-PLANTENGA, M.S.; NIEUWENHUIZEN, U.M.; TOMO, D.; SOENEN, S.; WESTERTERP, K.R. *Proteína dietética, perda de peso e manutenção de peso.* **Annu Rev Nutr** 2009; 29: 21-41.
15. FEINMAN, R.D., FINE, E.J. *Termodinâmica de não-equilíbrio e eficiência energética em dietas de emagrecimento.* **Theor Biol Med Model** 2007; 4 : 27.
16. BREHM, B.J.; SEELEY, R.J.; DANIELS, S.R.; D'ALESSIO, D.A. *Um estudo randomizado comparando uma dieta muito baixa em carboidratos e uma dieta pobre em gorduras com restrição de calorias no peso corporal e fatores de risco cardiovascular em mulheres saudáveis.* **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88: 1617-1623.
17. FINE, E.J.; FEINMAN. R.D. *Termodinâmica das dietas para perda de peso.* **Nutr Metab (Lond)** 2004; 1:15.
18. WILD, S.; PIERPOINT, T.; MCKEIGUE, P.; JACOBS, H. Doença cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos no seguimento a longo prazo: um estudo de coorte retrospectivo. **Clin Endocrinol (Oxf)**2000; 52 : 595-600.
19. SAVARIS, R.F.; GROLL, J.M.; YOUNG, S.L.; DEMAYO, F.J.; JEONG, J.W.; HAMILTON, A.E. *et al.* Progesterone resistance in PCOS endometrium: a micro-array analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. **J Clin Endocrinol Metab**. 2011;96:1737-46.

20. FUKAGAWA, N.K.; ANDERSON, J.W.; HAGEMAN, G. *et al.* Highcarbohydrate, high-fiber diets increase peripheral insulin sensitivity in healthy young and old adults. **American Journal of Clinical Nutrition** 52, 524–528. 1990
21. ABBASI, F.; MCLAUGHLIN, T.; LAMENDOLA, C. *et al.* High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins, and coronary heart disease risk. **American Journal of Cardiology** 85, 45–48. 2000
22. MUSSO, C.; COCHRAN, E.; MORAN, S.A.; SKARULIS, M.C.; ORAL, E.A.; TAYLOR, S. *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. **Medicine**. 2004;83:209-22.
23. LIM, S.S.; DAVIES, M.J.; NORMAN, R.J.; MORAN, L.J. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**. 2012;18(6):618-37.
24. WILD, S.; PIERPOINT, T.; MCKEIGUE, P.; JACOBS, H. Doença cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos no seguimento a longo prazo: um estudo de coorte retrospectivo. **Clin Endocrinol (Oxf)**2000; 52 : 595-600.
25. BOOK, Carol-Beth; DUNAIF, Andrea. Selective Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome. **The journal of clinical Endocrinology & Metabolism**. 1999, 89.9: 3110- 3116.
26. AZZIZ, R.; CARMINA, E.; DEWAILLY, D.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.; ESCOBAR-MORREALE, H.F.; FUTTERWEIT, W. *et al.* PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. **Fertil Steril**. 2009;91:456-88.
27. JOSHIPURA, K.J.; HU, F.B.; MANSON, J.E. *et al.* The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. **Ann Intern Med**. 2001;134:1106–1114.
28. CHANG, R.J. *et al.* Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. **J Endocrinol Metab**, v.57: p.356-359, 1983.
29. BRAND-MILLER, J.C.; THOMAS, M.; SWAN, Y. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. **J Nutr**, v133p.2728-32, 2003.
30. WALSH, C.O. *et al.* Effect of diet composition on postprandial energy availability during weight loss maintenance. **PLoS One**. V.8, 2013.
31. GOSS, A.M., *et al.* Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS, **Metabolism**. V.63, n.10, p. 1257-64, 2014.
32. MARSH, K.A. *et al.* Effect of low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. **Am J Clin Nutr**. V.92, p.83-92. 2010.

33. SUZANNE, B.A.R.R. *et al.* Jeanes An Isocaloric Low Glycemic Index Diet Improves Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary syndrome. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. V.113, n.11. p.1523-1531. 2013.
34. SORENSEN, L.B. *et al.* Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. **Am J Clin Nutr**. V.95, n.1. p.39-48, 2012.
35. TOSCANI, M.K. *et al.* Effect of high-protein or normal-protein diet on weight loss, body composition, hormone, and metabolic profile in southern Brazilian women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. **Gynecol Endocrinol**. V. 27, n.11, p.925-30, 2011.
36. PAL L.; BERRY, A.; CORALUZZI, L. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. **Gynecol Endocrinol** 2012, 28: 965–968.
37. TEHRANI, H.G.; MOSTAJERAN, F.; SHAHSAVARI, S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. **J Res Med Sci**. v.19, n.9, p.875-80. 2014.
38. RAFRAF, M. *et al.* Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatim levels in women with polycystic ovary syndrome. **J Am Coll Nutr**. V.31, n.5, p.361-8, 2012.
39. PHELAN, N. *et al.* Hormonal and metabolic effects of polysaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome. Results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial. **Am J Clin Nutr**. V. 93, n3, p. 652-62, 2011.
40. KATSIKIS, I.; KARKANAKI, A.; MISICHRONIS, G.; DELKOS, D.; KANDARAKI, E.A.; PANIDIS, D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 2011;156:181-5.
41. SALES, Lauriana da Silva. **Vitamina D na Síndrome dos Ovários Policísticos**. 2017. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
42. CALIXTO, C.F.S.; PAULA, T.M.D.; CÂNDIDO, A.L. *et al.* Nutritional Status And Food Consumption Of Patients With Of Polycystic Ovary Syndrome. **Rev Min Enferm** 2012, 16: 160.
43. FANG F., NI, K., Cai Y, *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** 2017, 26: 53-60.
44. THOMSON, R.L.; SPEDDING, S.; BUCKLEY, J. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 2012, 77: 343.

45. LIN, M.W., WU, M.H. The role of vitamin D in polycystic ovary syndrome. **Ind J Med Res** 2015, 142: 238-239.
46. WEHR, E.; PILZ, S.; SCHWEIGHOFER, N. *et al.* Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. **Eur J Endocrinol** 2009, 161: 575-582.
47. 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** 2016, 8: 774.
48. MISHRA, S.; KUMAR, A.H.; SWARNALATA. Hypovitaminosis D and Associated Cardiometabolic Risk in Women with PCOS. **J Clin Diagn Res** 2016, 10: 2.
49. RASHIDI, B.; HAGHOLLAHI, F.; SHARIAT, M. The Effects of Calcium-Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. **Taiwanese J of Obstet Gynecol** 2009, 48: 142–147.
50. KOTSA, K., YAVROPOULOU, M.P., ANASTASIOU, O. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** 2009, 92: 1053–1058.
51. RAZAVI, M.; JAMILIAN, M.; KARAMALI, M. *et al.* The effects of vitamin D-K-calcium co-supplementation on endocrine, inflammation, and oxidative stress biomarkers in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Horm Metab** 2016.
52. KATSIKIS, I.; KARKANAKI, A.; MISICHRONIS, G.; DELKOS, D.; KANDARAKI, E.A.; PANIDIS, D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2011.
53. ESTEVES, E.A., RODRIGUES, C.A.A., PAULINO, E.J. Ingestão dietética de cálcio e adiposidade em mulheres adultas. **Rev Nutr.** 2010..
54. COUTINHO, S. M. B. **Avaliação da ingestão alimentar e a suplementação de cálcio em mulheres no climatério e pós-menopausa** - Porto Alegre: PUCRS, 2013.
55. BUZINARO, E.F., ALMEIDA, R.N.A., MAZETO, G.M.F.S. Biodisponibilidade do cálcio dietético. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2006.
56. COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes.** 3ª ed. Barueri, SP: Manole; 2009.
57. PEREIRA, G.A.P.; GENARO, P.S.; PINHEIRO, M.M.; SZEJNDELD, V.L.; MARTINI, L.A. Cálcio dietético –estratégias para otimizar o consumo. **Rev Bras Reumatol.** 2009. 164-171.
58. MEIER, C.; KRAENZLIN, M.E. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. **Swiss Med Wkly.** 2011.

