



**SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

**SUPPLEMENTATION OF OMEGA-3 AND VITAMIN D IN THE ATTENUATION OF SYMPTOMS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**SUPLEMENTACIÓN DE OMEGA-3 Y VITAMINA D EN LA ATENUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLICÍSTICO**

Clara de Assis Guimarães Cardoso<sup>1</sup>, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley<sup>2</sup>, Laise de Souza Elias<sup>3</sup>

e311072

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1072>

**RESUMO**

A Anovulação Crônica Hiperandrogênica é uma síndrome que atinge mulheres em idade fértil, podendo ser chamada também de Síndrome do Ovário Policístico (SOP). A etiologia dessa síndrome é considerada uma incógnita, porém é uma doença multigênica e complexa com influências epigenéticas e ambientais, causando desordens reprodutivas e metabólicas. É considerada o distúrbio endócrino mais comum entre as mulheres no mundo inteiro, sendo proposto como fator de risco para diversas doenças metabólicas, elevando a importância de estudos sobre medidas terapêuticas adjuvantes. Este estudo teve como objetivo analisar e esclarecer os efeitos do ômega-3 e da vitamina D nas manifestações clínicas da SOP. Diante disso, foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisas feitas nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), do *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) sendo esta por meio da plataforma do *Public Medline* (Pubmed), identificando cerca de 400 artigos relacionados ao tema, publicados entre 2016 a 2021, e dentre esses artigos alguns foram selecionados por meio do critério de inclusão. Foi encontrado que o uso da suplementação de ômega-3 e vitamina D causou impacto positivo no perfil lipídico, resistência à insulina, na capacidade antioxidante total, melhora no perfil hormonal e colaborou para o desenvolvimento folicular em indivíduos com a SOP. Entretanto, ainda que seja benéfica a recomendação do ômega-3 e vitamina D, fazem-se necessários mais estudos para difundir as informações sobre manejo e atuação desses nutrientes na SOP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ácidos graxos n-3. 25-hidroxivitamina d. Síndrome de Stein-Leventhal. Suplementação nutricional.

**ABSTRACT**

*Chronic Hyperandrogenic Anovulation is a syndrome that affects women of childbearing age, and may also be called Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The etiology of this syndrome is unknown, but it is a multigenic and complex disease with epigenetic and environmental influences, causing reproductive and metabolic disorders. It is considered the most common endocrine disorder among women worldwide, being proposed as a risk factor for several metabolic diseases, raising the importance of studies on adjuvant therapeutic measures. This study aimed to analyze and clarify the effects of omega-3 and vitamin D on the clinical manifestations of PCOS. Therefore, a bibliographic review was carried out with researches carried out in the databases of Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) being is through the Public Medline (Pubmed) platform, identifying about 400 articles related to the topic, published between 2016 and 2021, and among these articles*

<sup>1</sup> Bacharel em Nutrição pelo Centro Universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU - Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>2</sup> Bacharel em Nutrição pelo Centro Universitário Maurício de Nassau – UNINASSAU - Recife, Pernambuco, Brasil

<sup>3</sup> Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2010). Especialista em Morfologia pela Universidade Federal de Pernambuco (2012), Mestre em Biociência Animal pela UFRPE (2013) e Doutora em Biociência Animal pela UFRPE (2017). Atua como docente da Faculdade Maurício de Nassau.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

*some were selected using the inclusion criteria. It was found that the use of omega-3 and vitamin D supplementation had a positive impact on lipid profile, insulin resistance, total antioxidant capacity, improvement in hormonal profile and contributed to follicular development in individuals with PCOS. However, although the recommendation of omega-3 and vitamin D is beneficial, further studies are needed to disseminate information on the management and performance of these nutrients in PCOS.*

**KEYWORDS:** *n-3 fatty acids. 25-hydroxyvitamin d. Stein-Leventhal syndrome. Nutritional supplementation.*

### RESUMEN

*La anovulación hiperandrogénica crónica es un síndrome que afecta a las mujeres en edad fértil, y también se puede llamar Síndrome de ovario poliquístico (SOP). La etiología de este síndrome se considera desconocida, pero es una enfermedad multigénica y compleja con influencias epigenéticas y ambientales, que causa trastornos reproductivos y metabólicos. Se considera el trastorno endocrino más común entre las mujeres de todo el mundo, siendo propuesto como un factor de riesgo para diversas enfermedades metabólicas, lo que aumenta la importancia de los estudios sobre medidas terapéuticas adyuvantes. Este estudio tuvo como objetivo analizar y aclarar los efectos del omega-3 y la vitamina D en las manifestaciones clínicas del SOP. Por lo tanto, se llevó a cabo una revisión de la literatura con investigaciones realizadas en las bases de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (Scielo) y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) siendo esta por medio de la plataforma Public Medline (Pubmed), Identificando alrededor de 400 artículos relacionados con el tema, publicados entre 2016 y 2021, y entre estos artículos algunos fueron seleccionados a través del criterio de inclusión. Se encontró que el uso de suplementos de omega-3 y vitamina D causó un impacto positivo en el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, la capacidad antioxidante total, la mejora en el perfil hormonal y contribuyó al desarrollo folicular en individuos con SOP. Sin embargo, aunque la recomendación de omega-3 y vitamina D es beneficiosa, se necesitan más estudios para difundir información sobre el manejo y el rendimiento de estos nutrientes en el SOP.*

**PALABRAS CLAVE:** *Ácidos grasos N-3. 25-hidroxivitamina d. Síndrome Stein-Leventhal. Suplemento nutricional.*

### 1. INTRODUÇÃO

A Anovulação Crônica Hiperandrogênica é considerada uma endocrinopatia complexa intitulada de Síndrome do Ovário Policístico (SOP), sendo caracterizada como um transtorno multigênico, podendo ter sua origem a partir do ambiente intrauterino devido a exposição por andrógenos e/ou influências externas, incluindo os hábitos alimentares<sup>1,2</sup>. Diante disso, segundo os dados epidemiológicos mundiais, a SOP atinge frequentemente mulheres de 18 a 44 anos com uma incidência de 6 a 15%, onde suas manifestações se iniciam principalmente na adolescência, e, até 70% das mulheres não tem diagnóstico<sup>3</sup>.

Dentre os sinais e sintomas mais frequente dessa síndrome, pode-se destacar a relação constante com a adiposidade abdominal, obesidade, resistência insulínica (RI), anovulação crônica, infertilidade, acantose nigricans e hirsutismo, sendo o diagnóstico mais aplicado é o Consenso de Rotterdam<sup>2,4,5</sup>.

Por consequência, a intervenção na Síndrome do Ovário Policístico pode ser não farmacológica e/ou farmacológica. Entretanto, o uso de fármacos apresenta desvantagens e efeitos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvü Ley, Laise de Souza Elias

adversos em alguns casos, portanto, tratamentos complementares podem ser alternativas adequadas<sup>6</sup>. Posto isso, alterações no estilo de vida, como a alimentação saudável e equilibrada, são indicadas como terapia de primeira linha na SOP<sup>5</sup>. Dentre essas modificações pode-se citar a relevância da elevação do consumo de ômega-3 e vitamina D.

Esta importância é estabelecida ao ômega-3 diante de estudos que indicam que, após o tratamento com a suplementação ou fonte dietética há uma regulação dos níveis hormonais, glicêmicos e lipídicos em pessoas com excesso de peso ou eutrofia com SOP<sup>4</sup>. Assim, atribuindo a suplementação de ômega-3 como um ponto chave no tratamento adjuvante das manifestações da SOP, por influências de suas propriedades como antioxidante e anti-inflamatório, por exemplo.

A relação entre a vitamina D e SOP é estabelecida pela numerosidade de pesquisas que mostram que a quantidade insuficiente dessa vitamina pode facilitar o começo e desenvolvimento da SOP. Enquanto isso, o aumento do aporte de vitamina D mostrou-se favorável em acarretar a regulação nos níveis hormonais e impactar positivamente no ciclo menstrual dessas mulheres, além de regular os níveis de testosterona sérica e aumentar a sensibilidade à insulina, dependendo da dosagem e duração da suplementação<sup>7</sup>.

Por conseguinte, outros estudos também apontam efeitos favoráveis na qualidade de vida destas mulheres com a coadministração da vitamina D e ômega-3 ( $\Omega$ -3), porém a dose, tempo de administração e contraindicações dessas substâncias ainda são muito divergentes na literatura, sendo assim, é de extrema valia a aplicação de um levantamento bibliográfico para esclarecimento do tema. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi explicitar os impactos da suplementação da vitamina D e do ômega-3 nas manifestações da SOP.

## 2. METODOLOGIA

Esse trabalho refere-se a uma revisão bibliográfica narrativa ou tradicional, onde a coleta de artigos foi realizada nas bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) sendo esta através da plataforma do *Public Medline* (Pubmed), utilizando-se os seguintes descritores: síndrome metabólica, ácidos graxos poliinsaturados, infertilidade, ergocalciferol, desordem metabólica, colecalciferol, resistência à insulina, síndrome do ovário policístico e obesidade.

Os artigos que foram escolhidos pelo critério de inclusão, decorreram da correlação do ômega-3 e/ou vitamina D com a SOP e seus sintomas, na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, proveniente de pesquisa original e revisão bibliográfica, com animais ou mulheres em idade fértil (15 a 49 anos – segundo a Organização Mundial da Saúde), preferencialmente publicados entre os anos de 2016 e 2021, apesar de que alguns artigos de anos anteriores foram utilizados devido a sua relevância na temática desde que de acordo com a atualidade. Foram incluídos trabalhos pelo título, resumo e sua pertinência ao objetivo da pesquisa, sem restrição ao tipo de estudo. Após realização de uma leitura interpretativa, foram retiradas as informações de maior relevância para montagem dessa



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvü Ley, Laise de Souza Elias

revisão. Em relação ao critério de exclusão, foram excluídos os artigos que não tinham relação ou não apresentaram avaliação da resistência à insulina e do perfil lipídico em mulheres com a SOP, assim como artigos em que o grupo avaliado eram mulheres desnutridas, na menopausa, gestantes e/ou lactantes.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1. Fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos

A SOP é definida como uma doença endócrina e metabólica, sendo considerada uma das doenças mais estudadas na literatura, caracterizada pelo hiperandrogenismo, oligoanovulação e infertilidade, acarretando em desordens metabólicas e reprodutivas<sup>1,2</sup>. Embora existam vários estudos, a patogênese da SOP ainda precisa de mais elucidação. Entretanto, alguns mecanismos fisiopatológicos são conhecidos, como as alterações na produção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), na síntese de andrógenos e a resistência insulínica<sup>1</sup>.

A nível hipotálamo-hipófise, as pacientes com SOP demonstram anormalidades na produção do GnRH que causa a secreção desordenada de gonadotrofina pelo hipotálamo, conseqüentemente, a hipófise irá secretar níveis aumentados do hormônio luteinizante (LH) e níveis mais baixos do hormônio folículo-estimulante (FSH), elevando os níveis de andrógenos<sup>1</sup>. Pesquisas mostram que durante o início da puberdade nas meninas com SOP, são observadas maiores amplitudes dos pulsos de LH, indicando que as anormalidades na secreção do GnRH podem ser um distúrbio primário na SOP<sup>8</sup>.

Nas células da teca ovariana, a biossíntese de andrógenos é mediada pelas enzimas do citocromo P-450c17 para formar a androstenediona, sendo esta convertida em testosterona pela 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase (posteriormente aromatizada em estradiol) ou em estrona pela enzima aromatase. Porém, o aumento relativo do LH estimula as células da teca ovariana a secretar mais androgênicos e a diminuição do FSH desencadeia o desenvolvimento folicular inadequado e quantidades reduzidas da enzima aromatase, ocasionando problemas na conversão dos precursores androgênicos em estrogênio (estrona e estradiol)<sup>9</sup>.

A resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória são elementos patogênicos muito frequentes na SOP. Quando a insulina se encontra aumentada dentro dos ovários vai atuar sinergicamente com o LH, vai inibir a produção hepática da proteína globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) levando ao aumento dos níveis de testosterona livre. Entretanto, a grande maioria das anormalidades hormonais podem estar relacionadas em parte à obesidade. Assim como, a obesidade eleva ainda mais a resistência insulínica por estimular vias inflamatórias que prejudica a sinalização intracelular da insulina<sup>10</sup>.

A obesidade, um dos componentes principais da síndrome metabólica e de mulheres com SOP, exerce um efeito considerável na fertilidade, principalmente devido à alteração funcional do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO). A grande quantidade de tecido adiposo é responsável pelo problema na conversão dos andrógenos em estrogênio, levando a um feedback negativo no eixo HHO e afetando



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

a produção de gonadotrofinas. Essas alterações são responsáveis pela disfunção ovulatória e anormalidades menstruais<sup>10</sup>.

Em pacientes com SOP que apresentam ciclos anovulatórios, ocorre uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) que resulta em uma retirada deficiente de estradiol e progesterona no endométrio. A ausência de ovulação também pode induzir os efeitos estimuladores e mitogênicos do estradiol, causando o crescimento excessivo do endométrio, hiperplasia, sangramentos imprevisíveis e até câncer endometrial. Além disso, quando há níveis aumentados da concentração sérica de insulina e testosterona, e uma quantidade menor de proteínas ligantes de IGF (IGFBP), acontece uma superestimulação da descamação cíclica com perda de tecido uterino endometrial prejudicando a ovulação<sup>11</sup>.

O risco de desenvolver câncer endometrial também já se encontra maior em mulheres com SOP do que em indivíduos saudáveis, segundo a literatura. As quinases dependentes de ciclina (CDKs) regulam o ciclo celular e estão envolvidas no possível desenvolvimento do câncer. Nesse contexto, o tecido endometrial de mulheres com SOP exibe altos níveis de ciclina D1, baixos níveis de p27 e altos níveis de Ki67 (marcador da multiplicação celular), levando ao aumento da proliferação endometrial<sup>11</sup>.

Em relação ao hiperandrogenismo, a manifestação clínica mais predominante é o hirsutismo, caracterizado pelo excesso de cabelo terminal em áreas dependentes de andrógeno. Há também outras manifestações como a persistência da acne além da 2ª década de vida ou alopecia androgênica<sup>12</sup>. Além disso, estudos relatam a capacidade do hiperandrogenismo de alterar o sistema imunológico, oxidativo, apoptótico e inflamatório cujo o tecido endometrial permanece na fase proliferativa<sup>11</sup>.

Perante o exposto, as principais desordens relacionadas a SOP são o desencadeamento da Diabetes Mellitus tipo 2 e a obesidade, destacando-se também a dislipidemia, hipertensão, depressão, ansiedade, apneia obstrutiva do sono, complicações na gravidez, doença hepática gordurosa não-alcoólica, infertilidade, câncer endometrial, amenorreia, hiperandrogenismo, resistência insulínica (RI), doença cardiovascular e cerca de 47% das mulheres com SOP têm síndrome metabólica<sup>8,13</sup>.

### 3.2. Epidemiologia e diagnósticos

A predominância da SOP varia conforme os diferentes parâmetros de diagnósticos, bem como as regiões geográficas. Segundo os dados epidemiológicos mundiais a SOP aparece primordialmente na adolescência com incidência de 9 a 36%, iniciando seus sintomas, principalmente, na puberdade<sup>13</sup>. Além disso, estudos indicam que existem uma alta incidência de hirsutismo, transtornos do humor e irregularidade menstrual, que é encontrada mais em mulheres urbanas do que rurais, essa proporção é muito relacionada com o estilo de vida<sup>14</sup>.

O diagnóstico mais empregado na SOP atualmente é o Consenso de Rotterdam, que utiliza três critérios, podendo ser confirmada a SOP com apenas a presença de dois. Entre os critérios se têm hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, oligomenorreia ou amenorreia e ovários policísticos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

observados em ultrassonografia<sup>5</sup>. Entretanto, durante a primeira infância é impossível diagnosticar a SOP devido à ausência de sintomas<sup>15</sup>.

O hiperandrogenismo pode ser identificado clinicamente pela existência de alopecia androgênica, acne excessiva ou hirsutismo, e laboratorialmente por níveis séricos elevados de testosterona total ou sulfato de dehidroepiandrosterona. Já a disfunção ovulatória é traduzida geralmente em oligomenorreia que são ciclos menstruais acima de 35 dias com pelo menos 6 ciclos por ano ou menos de 8 períodos menstruais de um ano; ou amenorreia que é a falta de menstruação por 90 ou mais dias na ausência de gravidez. A morfologia da SOP é vista através de uma ultrassonografia, preferencialmente uma transvaginal, mas quando não é possível se utiliza a transabdominal<sup>12</sup>.

### 3.3. Tratamento da SOP

Visando as consequências que a SOP traz, o tratamento tem como finalidade suprimir e neutralizar a secreção e ação de andrógenos, proteger o endométrio, regular o ciclo menstrual, melhorar o estado metabólico e a fertilidade<sup>1</sup>. Com isso, existe o tratamento farmacológico que utiliza pílulas anticoncepcionais orais combinadas (AOCs) como método de primeira escolha atualmente; a metformina; minoxidil tópico e eflornitina; e na ausência de ovulação é aconselhável induzir a ovulação usando gonadotrofinas exógenas. Todavia, o tratamento farmacológico apenas trata os sintomas e não a causa dos mesmos, além de ter baixa adesão e muitos efeitos adversos<sup>12</sup>.

Entretanto, com a aplicação do tratamento não farmacológico, se obtém uma alta adesão, resultados mais satisfatórios e menos efeitos adversos do que o farmacológico, mas com o tempo de duração maior<sup>6</sup>. Nesse sentido, esse tratamento visa a modificação do estilo de vida e as intervenções nutricionais, como por exemplo, o aumento do aporte de ômega-3 e vitamina D que em conjunto vão atuar na causa dos sintomas da SOP<sup>16</sup>.

#### 3.3.1. Atuação do ômega-3

O ômega-3 é um ácido graxo poli-insaturado, caracterizado por ser um ácido carboxílico tendo dupla ligação no carbono 3 a partir do radical metil. Em sua constituição é formado pelo alfa-linolênico (ALA), além do docosahexaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA) que são considerados mais biologicamente ativos que o ALA. As principais fontes do ômega-3 são os peixes de água fria, a exemplo do salmão, sardinha, atum e bacalhau. Quanto ao seu papel, desempenha importante função na regulação imunológica e diferenciação celular, além de ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias<sup>17,18</sup>.

Em relação a SOP, o ômega-3 pode ajudar na sensibilidade à insulina, inflamação crônica de baixo grau, ovulação e no perfil lipídico dessas mulheres. Dessa forma, o estilo de vida como a alimentação consumida pode influenciar no manejo do ômega-3. Como é o caso de uma dieta ocidental que contém quantidades aumentadas de ômega-6 em comparação ao ômega-3 e esta composição não é benéfica, por ambos competirem pelas mesmas enzimas e o excesso de ômega-6 pode levar a



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

inflamação pelo fato de ser um precursor de eicosanóides pró-inflamatórios que são sintetizados através da ação da ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2) ou 5-lipoxigenase (5-LOX). Os eicosanóides estão envolvidos na modulação do fluxo sanguíneo, permeabilidade endotelial, quimiotaxia de neutrófilos e agregação plaquetária e, portanto, decisivo durante os estágios iniciais de inflamação<sup>16</sup>.

Deste modo, a utilização do ômega-3 na quantidade ideal reduz a produção de eicosanóides pró-inflamatórios ao substituir o ácido araquidônico nas membranas fosfolipídicas, inibindo que o mesmo seja liberado para servir de substrato pelas vias ciclooxigenase e lipoxigenase. Além disso, através do EPA forma as resolvinas da série E (RvE) e o DHA as resolvinas da série D (RvD), protectina d1 e maresinas por meio da ação das 5-LOX e 12-LOX. Esses mediadores anti-inflamatórios e de pró-resolução são sintetizados por glóbulos brancos e parcialmente por células endoteliais, sendo cruciais para encerrar o influxo de neutrófilos e eliminação de células apoptóticas, conseqüentemente, irá contribuir ativamente para a resolução da inflamação<sup>16</sup>.

A inflamação e a sensibilidade à insulina estão intrinsecamente ligadas na SOP. Dessa forma, através da atenuação do estresse do retículo endoplasmático (ER) e aumentando a  $\beta$ -oxidação do ácido graxo e o desacoplamento mitocondrial, com uma redução concomitante nos depósitos de lipídios e das espécies reativas de oxigênio (EROs), haverá uma diminuição dos processos inflamatórios, principalmente das citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e IL-6<sup>19</sup>. Conseqüentemente, elevará a secreção de adiponectina anti-inflamatória, contribuindo para um aumento da sensibilidade à insulina e melhora do índice HOMA-IR<sup>17</sup>.

Os mecanismos pelos quais a resistência à insulina afeta o sistema hormonal são numerosos. Portanto, a melhora no sistema reprodutivo é atribuída a uma regulação na concentração de LH e na relação LH/FSH, onde a ação principal é feita pelos ácidos araquidônicos, que pode ativar uma proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), considerada a principal limitadora da via esteroidogênica. A StAR transfere o colesterol para a parte interna da membrana mitocondrial e leva à produção de androstenediona e testosterona. Todavia, as altas concentrações de ácido araquidônico podem resultar em uma desregulação da esteroidogênese, dessa forma os níveis ideais de ômega-3 diminuiriam a quantidade do ácido araquidônico, melhorando o excesso de andrógenos nas mulheres com a SOP<sup>19</sup>.

Outro efeito potencial do ômega-3 ocorre nas atividades ateroprotetoras por meio do aumento do catabolismo intracelular e da redução da produção de apolipoproteína B-100 (Apo-B100). Isso leva à estimulação da lipoproteína lipase (LPL); aumento da depuração de triglicerídeos plasmáticos e da conversão de VLDL em LDL; redução da síntese de LDL e da lipemia pós-prandial, elevando significativamente o HDL-C em mulheres com SOP, influenciando na regulação ou melhoria do perfil lipídico através do seu consumo<sup>19</sup>.

Portanto, o consumo adequado do ômega-3 e uma proporção apropriada de ômega-6 para ômega-3, em mulheres com a SOP, é importantíssimo, devido ao seu papel nas complicações clínicas, além do seu efeito protetor contra algumas doenças. Diante disso, esse ácido graxo contém maior valor calórico em comparação aos outros suplementos dietéticos, e seu uso deve ser cuidadosamente



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvü Ley, Laise de Souza Elias

avaliado individualmente nas pacientes para evitar impacto negativo sobre possíveis alterações no metabolismo dessas mulheres<sup>17</sup>.

### 3.3.2. A vitamina D e suas ações

A vitamina D é um hormônio esteroide, produzido principalmente pela pele após a exposição solar ou pelas fontes dietéticas, porém menos de 20% é fornecido pela alimentação. A principal função da vitamina D é a regulação metabólica da homeostase do cálcio e do fosfato, controlando assim a qualidade da mineralização óssea. Recentemente foi atribuído a esse hormônio outros papéis, como antiproliferação, anti-inflamatório, diferenciação, pró-apoptose e imunossupressão<sup>20</sup>.

Existem duas formas disponíveis na natureza da vitamina D, a vitamina D2 (ergocalciferol), que se origina do ergosterol da levedura e plantas, e a vitamina D3 (colecalfiferol), produzida pelas células da epiderme, a partir da irradiação do 7-desidrocolesterol pela exposição aos raios UV-B. Após isso, essa vitamina sofre duas hidroxilações para atingir sua forma mais ativa, sendo convertida túbulos proximais dos rins em calcitriol [1,25(OH)2D3]<sup>7</sup>.

Em relação a SOP, descobriu-se que mulheres com a síndrome têm alta prevalência de deficiência da vitamina D, estando relacionado ao metabolismo anormal do cálcio e do fosfato, caracterizando as pacientes por altos níveis de fósforo e do hormônio da paratireoide (PTH), que podem estar associados à obesidade, devido ao aumento intracelular dos níveis de cálcio nos adipócitos que desencadeia o aumento da lipogênese; ganho de peso; resistência à insulina e uma elevação acentuado nos triglicérides séricos. Alguns estudos indicam que a suplementação de vitamina D contribui para a melhora do metabolismo lipídico, na regulação do ciclo celular, supressão do hormônio da paratireoide (PTH) e expressão do gene da Apolipoproteína<sup>7,21</sup>.

Concomitantemente, a deficiência pode predispor à intolerância à glicose, alterações na secreção de insulina e, por fim, ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. Esse possível mecanismo ocorre em razão da presença do receptor de vitamina D (VRD) nas células beta-pancreáticas, no adipócito e tecido muscular. Estudos mostraram que a suplementação de vitamina D estimulou a expressão do receptor de insulina e promoveu a responsividade à insulina para o transporte de glicose, exercendo uma influência positiva neste hormônio, aumentando significativamente a expressão da proteína quinase ativada por AMP, SIRT-1 e GLUT-4, no tecido adiposo de camundongos diabéticos<sup>22</sup>.

Os mediadores inflamatórios também desempenham um papel importante na ocorrência e no desenvolvimento da resistência à insulina, afetando diretamente o processo de fosforilação e ativação do IRS-1 e IRS-2, bloqueando a transmissão dos sinais biológicos da insulina e causando resistência insulínica. Visto isso, estudos indicam que a vitamina D pode inibir o fator de transcrição nuclear Kappa-B (NF-kB), fator chave de transcrição que regula a resposta inflamatória, causando a regulação da resposta inflamatória e reduzindo a produção de radicais livres<sup>23</sup>.

Em relação as alterações na reprodução feminina, foi relatado que o VDR pode ser detectado em células da granulosa e *cumulus oophorus* de tecido ovariano animal e humano, podendo ser





## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

encontrado também na decídua e placenta, sugerindo associação entre os níveis de vitamina D e a fertilidade. Além disso, a molécula de 1,25(OH)2D3 regula a decidualização do endométrio, lactogênio placentário, expressão e secreção de gonadotrofina coriônica humana, melhorando a capacidade reprodutiva feminina, enquanto a deficiência da vitamina D esteve relacionada às várias manifestações da SOP, incluindo anovulação<sup>7</sup>.

Em pesquisa com camundongos, a baixa atividade de VDR mostraram formação óssea prejudicada e retardo de crescimento, hipoplasia uterina e foliculogênese prejudicada. Esses animais exibiram hipogonadismo hipergonadotrópico acompanhado por diminuição da atividade da aromatase e expressão do gene CYP19, apontando para o papel potencial da vitamina D na biossíntese de estrogênio e expressão do gene da aromatase. Em estudos com humanos, o tratamento *in vitro* de células ovarianas com vitamina D aumentou a produção dos esteroides sexuais: progesterona, estrogênio e estrona<sup>20</sup>.

Por mais que estudos mostrem melhora na capacidade reprodutiva e no perfil glicêmico de pacientes com SOP, incluindo a diminuição do nível de andrógeno sérico e da inflamação, são necessárias mais investigações sobre o mecanismo de ação e dose da suplementação da vitamina D na SOP<sup>7,20</sup>.

### 3.3.3. Dosagem e o tempo de uso do ômega-3 e da vitamina D na SOP

O ômega-3 pode ser encontrado por exemplo em formato de cápsula gelatinosa que contém óleo de peixe e uma proporção de EPA e DHA. Já a vitamina D pode ser suplementada em forma de comprimido, cápsula ou líquido, contendo dois tipos sendo o D2 e o D3<sup>4,24</sup>. Diante disso, uma dosagem adequada para essas pacientes é fundamental. Portanto, na tabela 1 se observa a correlação da dosagem, duração do tratamento e do efeito no organismo com o uso do ômega-3 e da vitamina D de acordo com cada autor, podendo ou não ter resultados satisfatórios.

**Tabela 1** – Intervenções nutricionais de artigos selecionados com o ômega-3 e a vitamina D e os resultados obtidos na sintomatologia de mulheres com a SOP

Autor (ano)	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Dosagem e duração	Resultados
Oner G, et al <sup>25</sup> . (2013)	Estudo clínico prospectivo	Avaliar a eficácia e segurança do ômega-3 no tratamento do SOP e comparar os fatores clínicos, hormonais, TNF-a e níveis de resistina nos pacientes tratados com ômega-3.	45 mulheres com SOP com alguns dos sinais: oligomenorreia, hirsutismo, acne e alopecia.	1.500 mg orais diários de ômega-3 por 6 meses,	↓ IMC, níveis de insulina e o índice HOMA-IR; ↓ níveis séricos de LH, T (total e livre) e andrógenos; Após 6 meses: ↑ níveis de SHBG e de TNF-a; + hirsutismo e RI.
Fang F, et al <sup>21</sup> . (2016)	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D no tratamento da SOP.	9 estudos com total de 502 pacientes com SOP.	6: vitamina D com placebo; 7: vitamina D + metformina. Vitamina D: 400 a 12.000 UI / dia. Metformina:	↓ níveis séricos do PTH; ↑ número de folículos dominantes; Sem efeito significativo nos parâmetros metabólicos de glicose e lipídios e no número de ciclos menstruais regulares.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

	randomiza dos			1.500 mg/dia. Duração de 2 a 6 meses.	
Yang K, et al <sup>18</sup> . (2018)	Revisão sistemática e meta- análise	Avaliar a eficácia e segurança do ácido graxo ômega-3 para pacientes com SOP.	591 pacientes com SOP entre 22 a 33 anos e IMC variando de 27 a 35kg/m <sup>2</sup> , incluindo 9 ensaios clínicos.	Variação na dosagem de 900mg a 4000mg de ômega-3 com um período entre 6 a 24 semanas.	↑ RI, índice HOMA-IR; ↑ Adiponectina; ↓ CT, TG e LDL-C, sendo recomendado o ômega-3 quando esses se encontram em altos níveis nas pacientes com SOP.
Jamilian M, et al <sup>26</sup> . (2018)	Ensaio clínico randomiza do, duplo- cego e controlado por placebo	Avaliar os efeitos de um tratamento combinado de vitamina D e ômega-3 nos parâmetros clínicos, metabólicos e genéticos em mulheres com SOP.	60 mulheres com SOP, com idades entre 18 e 40 anos, encaminhadas para a Clínica Kosar em Arak, Irã.	Vitamina D: 50.000 UI a cada duas semanas mais 2 g / dia de ácidos graxos ômega-3 de óleo de peixe ou placebo (n = 30 cada grupo) por 12 semanas.	↓ níveis séricos de TT; + no BDI e pontuações DASS; ↓ níveis séricos de PCR-us e de malondialdeído; ↑ da capacidade oxidativa total; ↓ expressão gênica de IL1 e do VEGF regulado positivamente; Não foi observado nenhum efeito significativo em outros perfis hormonais, oxido nítrico plasmático, glutatona total e expressão gênica de IL-8, TNF- α e TGF-β.
Zhao F, et al <sup>27</sup> . (2021)	Meta- análise	Explorar a eficácia da suplementação de vitamina D na melhoria do metabolismo hormonal, inflamação e níveis de estresse oxidativo em pacientes com SOP.	18 ensaios randomizados envolvendo 1.060 mulheres com SOP entre 22 a 29 anos, com IMC variando entre 24 a 37 kg/m <sup>2</sup> .	20 a 12.000 UI/dia de vitamina D (sozinha ou com co- suplementação) com duração entre 8 a 24 semanas.	Suplementação de 12 semanas com doses diárias (<1000 UI/dia): ↓ TT, PCR-us e malondialdeído; ↑ níveis séricos da capacidade antioxidante total; ↓ níveis séricos DHEA-S.

Legenda: ↑: melhora; ▲: aumento; ▼: redução. BDI: inventário de depressão beck; DASS: questionário que consiste em três escalas de autorrelato de 14 itens que medem depressão, ansiedade e estresse; CT: colesterol total; DHEA-S: sulfato de desidroepiandrosterona; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; IL1: interleucina 1; IL-8: interleucina 8; IMC: índice de massa corpórea; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; LH: hormônio luteinizante; PCR-us: proteína c reativa – ultrasensível; PTH: hormônio da paratireoide; RI: resistência insulínica; SOP: síndrome do ovário policístico; T: testosterona; TG: triglicerídeos; TGF-β: fator de crescimento transformador beta; TNF-α: fatores de necrose tumoral alfa; TT: testosterona total; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

A suplementação de ômega-3 apresentou dosagem média de 2g/dia e durações que variaram de 2 a 24 semanas, causou melhora significativa dos parâmetros lipídicos, índice HOMA-IR, metabolismo da glicose e do estado inflamatório, atenuando os sintomas, como hirsutismo. Enquanto a suplementação de vitamina D também obteve efeitos mais significativos, principalmente em doses diárias baixas (<4.000 UI/dia) e com tratamentos mais longos (>8 semanas). Os resultados apresentaram diminuição dos níveis séricos de PTH, levaram a uma melhor capacidade antioxidante total e diminuição de níveis séricos de espécies reativas de oxigênio, que consequentemente levou a melhora dos sintomas e regulação de ciclos menstruais.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a apresentação das evidências concluiu-se nesta revisão que a suplementação de ômega-3 e vitamina D resultou em efeitos benéficos à saúde das mulheres com SOP e diminuição das manifestações clínicas da síndrome. Foi constatado correlação íntima entre as manifestações da SOP e o ômega-3 e vitamina D, em que a suplementação isolada e/ou em co-suplementação resultou no controle das desordens metabólicas da SOP.

Diante da heterogeneidade presente entre alguns trabalhos, ainda se faz necessário mais pesquisas e estudos referentes ao tema abordado, com amostras maiores de diferentes etnias, para que a literatura possa propagar maiores conhecimentos aos profissionais de saúde durante a atuação e manejo da SOP. Enfatiza-se a importância deste tema para a população, no intuito de prevenir complicações metabólicas com o tratamento precoce, agregando melhora no estilo de vida de mulheres com SOP, além de disseminar informações sobre a síndrome ainda pouco abordada.

#### REFERÊNCIAS

1. Andrade VHL, Mata AMOF, Borges RS, Costa-Silva DR, Martins LM, Ferreira PMP, et al. Current aspects of polycystic ovary syndrome: a literature review. Rev Assoc Med Bras. 2016;62(9):867-71. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.09.867>
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-84. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
3. Li H, Zhang Y, Lu L, Yi W. Reporting quality of polycystic ovary syndrome practice guidelines based on the RIGHT checklist. Med. 2020;99(42):1-9. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022624>
4. Silva ANA, Dela-Sávia VS, Guimarães NS, Zocateli GAFF. Efeitos da suplementação de ômega 3 na resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico: revisão sistemática. HU Rev. 2019;45(2):195-202. Available at: <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2019.v45.26405>
5. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. Am Fam Physician. 2016;94(2):106-113. PMID: 27419327.
6. Jazani AM, Azgomi HND, Azgomi AND, Azgomi RND. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). DARU J Pharm Sci. 2019;27(2):863-77. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00312-0>
7. Mu Y, Cheng D, Yin TL, Yang J. Vitamin D and polycystic ovary syndrome: a narrative review. Reprod Sci. 2020;2:1-8. Available at: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00369-2>
8. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. Fertil Steril. 2018;110(5):794-809. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.021>
9. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. Med Clin North Am. 2015;99(1):221-35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.09.003>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvu Ley, Laise de Souza Elias

10. Cena H, Chiovato L, Nappi R. Obesity, polycystic ovary syndrome and Infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):1–41. Available at: <https://doi.org/10.1210/clinem/dqaa285>
11. Ferreira SR, Motta AB. Uterine function: from normal to polycystic ovarian syndrome alterations. *Curr Med Chem.* 2018;25(15):1792–1804. Available at: <https://doi.org/10.2174/0929867325666171205144119>
12. Ortiz-Flores A, Luque-Ramírez, Escobar-Morreale HF. Síndrome de ovario poliúístico en la mujer adulta. *Med Clin (Barc).* 2019;152(11):450–457. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.019>
13. Gainder S, Sharma B. Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(2):97-105. Available at: [https://doi.org/10.4103/idoj.idoj\\_249\\_17](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_249_17)
14. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, Baba MS, Arif T, Rashid A. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res.* 2019;150(4):333–344. Available at: [https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr\\_1937\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1937_17)
15. Aversa A, Vignera SL, Rago R, Gambineri A, Nappi RE, Calogero AE, Ferlin A. Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions. *front endocrinol (Lausanne).* 2020;11(11):516. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
16. Regidor PA, Mueller A, Sailer M, Santos FG, Rizo JM, Egea FM. Chronic inflammation in pcos: the potential benefits of specialized pro-resolving lipid mediators (spms) in the improvement of the resolutive response. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):384. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22010384>
17. Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural molecules in the management of polycystic ovary syndrome (PCOS): an analytical review. *Nutrients.* 2021;13(5):1677. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu13051677>
18. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):27. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0346-x>
19. Salek M, Clark CCT, Taghizadeh M, Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J.* 2019;18:558-575. Available at: <https://doi.org/10.17179/excli2019-1534>
20. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The association between vitamin d and anti-mullerian hormone: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(6):1567. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12061567>
21. Fang F, Ni K, Cai Y, Shang J, Zhang X, Xiong C. 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. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.11.008>
22. Manna P, Achari AE, Jain SK. Vitamin d supplementation inhibits oxidative stress and upregulate sirt1/ampk/glut4 cascade in high glucose-treated 3t3l1 adipocytes and in adipose tissue of high fat diet-fed diabetic mice. *Arch Biochem Biophys.* 2017;615:22-34. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.01.002>
23. Azadi-Yazdi M, Nadjarzadeh A, KhosraviBoroujeni H, Salehi-Abargouei A. The effect of vitamin d supplementation on the androgenic profile in patients with polycystic ovary syndrome: a



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUPLEMENTAÇÃO DO ÔMEGA-3 E DA VITAMINA D NA ATENUAÇÃO DOS SINTOMAS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS  
Clara de Assis Guimarães Cardoso, Stephanny Beatriz da Silva Luckvü Ley, Laise de Souza Elias

systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res.* 2017;49(3):174–179.  
Available at: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-103573>

24. Pergialiotis V, Karampetsou N, Panagopoulos P, Trakakis E, Papantoniou N. The effect of vitamin d supplementation on hormonal and glycaemic profile of patients with pcos: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Clin Pract.* 2017;71(6). Available at: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12957>
25. Oner G, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(3):289-291. Available at: <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.751365>
26. Jamilian Mehri et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of affective disorders.* 2018;238:32-38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.027>
27. Zhao JF, Li BX, Zhang Q. Vitamin D improves levels of hormonal, oxidative stress and inflammatory parameters in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):169-183. Available at: <https://doi.org/10.21037/apm-20-2201>