# ÔMEGA-3 E 15 ESPECIALIDADES MÉDICAS

## Benefícios clínicos, biomarcadores, função e aplicações por especialidade

Revisão aprofundada de estudos humanos,
RCTs, meta-análises e guidelines — 2011–2026



SÉRIE CLÍNICA
EVIDÊNCIA PARA DISCUSSÃO INSTITUCIONAL

# Resumo executivo — onde os benefícios clínicos mais se repetem

A mesma molécula aparece em áreas diferentes porque os desfechos relevantes mudam por especialidade.




### Lípidos / TG

redução de triglicérides e melhora de alguns índices lipídicos




### Pressão / vasos

redução de PA e melhora de função endotelial




### Inflamação / resolução

redução de mediadores inflamatórios e aumento de resolvinas em contextos específicos




### Músculo / função

força, recuperação, mobilidade e função física em populações selecionadas




### Gestação / materno-fetal

parto prematuro, pré-eclâmpsia e crescimento fetal




### Doenças específicas

RA/OA/Sjögren, PCOS/dismenorreia, MASLD e NAFLD pediátrica



**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

o valor clínico do omega-3 aparece na repetição de benefícios mensuráveis em endpoints diferentes, escolhidos conforme a especialidade.

**Evidência:** Meta-análises e revisões sistemáticas em lípidos, pressão arterial, inflamação, músculo/função, gestação e doenças específicas.

# Como esta apresentação foi construída

Quatro camadas para ligar biomarcador a benefício clínico real — sem transformar evidências diferentes numa única promessa.

01



## EVIDÊNCIA DIRETA

RCTs, estudos controlados e coortes humanas com EPA/DHA, Omega-3 Index ou rácios de ácidos gordos.

02



## RESULTADO CLÍNICO

Foram priorizados endpoints reconhecíveis pelo médico: TG, PA, FMD, dor, força, gestação, função, esteatose e biomarcadores.

03



## SÍNTESE RECENTE

Meta-análises e guidelines recentes foram usadas para identificar onde o mesmo sinal se repete.

04



## REGRA DE LEITURA

Quando uma formulação ou combinação específica foi estudada, o slide identifica exatamente o protocolo usado.



## EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

A pergunta central é: em que especialidade existe um benefício humano mensurável que o médico pode acompanhar antes e depois da intervenção?

**Fontes principais:** PubMed/PMC, Nutrients, Clin Nutr, Eur J Nutr, Diabetes Metab Syndr, Ophthalmology, Ageing Res Rev.

# Por que o Omega-3 Index e os rácios interessam clinicamente?

Eles transformam “consumo de omega-3” em estado biológico mensurável — e permitem ligar intervenção a desfechos.

O3I

O3I

**% de EPA+DHA nas membranas dos glóbulos vermelhos**

biomarcador mensurável

≥ 8%

≥ 8%

**faixa frequentemente usada como referência de status elevado**

mais incorporação de EPA+DHA

AA/ EPA

AA/EPA

**relação entre ácido araquidónico e EPA**

ambiente lipídico inflamatório/resolutivo

6:3

6:3

**rácio omega-6:omega-3**

outra forma de acompanhar mudança de estado

“

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

O índice ganha valor clínico quando é conectado ao que muda depois — e os próximos slides mostram essa ligação especialidade por especialidade.

**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Omega-3 Index review, 2024. PMID 39514368; Omega-3 Index as sport/health biomarker, 2024. PMID 38804457; O3I and cardiovascular risk review, 2026. PMID 42377354

# Nutrologia: medir, intervir e reavaliar

É a especialidade em que o “estado de omega-3” vira protocolo clínico com mais naturalidade.

O3I **OMEGA-3 INDEX**

## status objetivo

Permite quantificar EPA+DHA incorporados e acompanhar resposta à intervenção.

TG **TRIGLICÉRIDES**

## efeito consistente

Meta-análise de 90 RCTs mostrou redução dose-resposta de TG e non-HDL.

MET **METABÓLICO**

## múltiplos marcadores

Em 48 RCTs de síndrome metabólica, TG, PA, CRP, IL-6 e TNF-α melhoraram.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

A lógica aqui é simples: medir estado, identificar necessidade nutricional, intervir e repetir a medição junto com o endpoint clínico escolhido.



**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Omega-3 Index utility review. 2024. PMID 39514368; Dose-response dyslipidemia meta-analysis. 2023. PMID 37264945; Wang Y et al. Nutrients 2023. PMID 37222574

# Medicina Preventiva: PA, vasos e frequência cardíaca

Vários endpoints de risco cardiometabólico respondem de forma mensurável.

### PA — PRESSÃO ARTERIAL

**−2,6 / −1,8 mmHg**

Maior redução média por volta de 2–3 g/d de EPA+DHA em 71 RCTs.

### FMD — FUNÇÃO ENDOTELIAL

**+0,8% FMD**

Meta-análise de 32 estudos mostrou melhora da dilatação mediada por fluxo.

### FC — FREQUÊNCIA CARDÍACA

**−2,23 bpm**

Meta-análise de 51 RCTs mostrou redução média da FC de repouso.




### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Para prevenção, pequenas mudanças em vários marcadores acumulam valor: pressão, vaso, frequência cardíaca e perfil lipídico podem ser acompanhados longitudinalmente.

**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Zhang X et al. JAHA 2022. PMID 35647665; Endothelial function meta-analysis. 2024. PMID 37859571; Heart-rate meta-analysis. 2018. PMID 29284786

# Endocrinologia: TG, HbA1c e resistência à insulina

Em diabetes tipo 2, o sinal positivo aparece sobretudo em metabolismo lipídico e glicêmico.

### TRIGLICÉRIDES

TG

**−23,94 mg/dL**

Meta-análise de RCTs em T2DM mostrou redução significativa.

### HbA1c

A1C

**−0,25 pp**

Melhora média de controle glicêmico de longo prazo em T2DM.

### HOMA-IR

IR

**−0,55**

Redução média do índice de resistência à insulina.

### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

O argumento endocrinológico mais forte é cardiometabólico: reduzir TG e melhorar alguns marcadores glicêmicos e de resistência à insulina.



**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Li R et al. Rev Cardiovasc Med 2025. PMID 40026502; T2DM meta-analysis. 2022. PMID 35717726; Inflammation/oxidative stress meta-analysis. 2024. PMID 39243880

# Medicina do Esporte: recuperação é o sinal mais repetido

A evidência recente converge em inflamação pós-exercício, dano muscular e recuperação funcional.

**41**

**41 RCTs**

**IL-6 • TNF-α • CK ↓**

Meta-análise 2026 encontrou redução moderada de inflamação, dano muscular e DOMS.

**NMA**

**NETWORK META**

**SUCRA 88,7%**

Omega-3 ficou no topo do ranking de recuperação entre suplementos comparados.

**DHA**

**DHA 12 SEM**

**O3I +2,43 pp**

DOMS menor e melhor recuperação de salto/força em 48 h.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Para o médico do esporte, o benefício mais defensável é recuperar melhor entre cargas de treino — com biomarcador de membrana e endpoints funcionais no mesmo protocolo.



**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Li Z et al. FASEB J 2026. PMID 41891174; Wang Z et al. Nutrients 2026. PMID 41901084; Anthony R et al. Eur J Nutr 2026. PMID 42213158

# Obesidade: inflamação do tecido adiposo e resolução

Ensaios em obesidade mostram mudanças em mediadores sistêmicos e no próprio tecido adiposo.

RvD1

## RESOLVINA D1

↑

Intervenção com omega-3 marinho elevou Resolvin D1 e IL-10.

INF

## IL-6 / MCP-1

↓

No mesmo RCT, marcadores pró-inflamatórios sistêmicos diminuíram.

RYGB

## BARIÁTRICA

**dor / CRP pós-op ↓**

Em RYGB, protocolo com omega-3 mostrou menor dor e menor CRP em 24 h.

“

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Na obesidade, omega-3 pode ser apresentado como ferramenta nutricional para modular o ambiente inflamatório e lipídico — com biomarcadores claros para acompanhamento.

**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Torres-Vanegas J et al. Healthcare 2025. PMID 39857130; Itariu BK et al. AJCN 2012. PMID 23034965; Bariatric perioperative RCT. 2018. PMID 30097364

# Medicina de Família: um protocolo simples para múltiplos perfis

Atenção primária consegue ligar ingestão, biomarcadores e seguimento em pacientes muito diferentes.

TG LÍPIDOS

**TG ↓**

Meta-análises mostram redução consistente de TG, sobretudo em hipertrigliceridemia.

PA PRESSÃO

**PA ↓**

O efeito dose-resposta é mensurável e familiar ao seguimento de cuidados primários.

FAM CICLO DE VIDA

**gestação • idosos**

A mesma consulta pode identificar necessidades específicas por idade e condição.




**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

A força da Medicina de Família é continuidade: identificar baixa ingestão/status, escolher um endpoint simples e repetir a avaliação após semanas ou meses.

**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**

Dyslipidemia meta-analysis. 2023. PMID 37264945; Blood-pressure meta-analysis. 2022. PMID 35647665; Pregnancy guideline. 2024. PMID 38070679

# Cardiologia: lípidos, pressão, endotélio e eventos

É uma das áreas com maior densidade de endpoints objetivos ligados a EPA/DHA.

### TRIGLICÉRIDES

**↓ dose-resposta**

90 RCTs / 72.598 pessoas: TG e non-HDL caíram de forma quase linear.

### PRESSÃO / FMD

**−2,6 mmHg • +0,8%**

PA e função endotelial apresentaram melhorias mensuráveis em meta-análises.

### CAD

**CV death −18%**

Meta-análise em doença coronária: também MI −23% e revascularização −20%.




### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Na cardiologia, a conversa pode começar em TG e pressão e avançar para função vascular e risco — sempre identificando a formulação usada no estudo correspondente.

**Dyslipidemia dose-response meta-analysis.** 2023. PMID 37264945;
Zhang X et al. JAHA 2022. PMID 35647665; CAD meta-analysis. 2024. PMID 38161115

# Medicina Interna: um padrão útil para multimorbidade

Síndrome metabólica reúne vários endpoints que o internista já acompanha rotineiramente.

### TRIGLICÉRIDES

**−18,18 mg/dL**

Pooled effect em 48 RCTs de síndrome metabólica.

### PRESSÃO

**−3,52 / −1,70 mmHg**

Reduções médias de sistólica e diastólica no mesmo conjunto.

### INFLAMAÇÃO

**CRP • IL-6 • TNF-α ↓**

Vários marcadores inflamatórios melhoraram simultaneamente.

### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Em pacientes complexos, o valor está em atuar sobre um conjunto de marcadores familiares — lipídios, pressão e inflamação — sem exigir um único ‘desfecho estrela’.




Wang Y et al. Nutrients 2023. PMID 37222574; T2DM cardiometabolic meta-analysis, 2025. PMID 40026502

# Geriatria: músculo, força e independência funcional

A evidência positiva aparece justamente nos endpoints que sustentam autonomia.

**FORÇA MMII**

**SMD +0,54**

Meta-análise de 16 estudos em adultos ≥55 anos.

**TUG / SIT-TO-STAND**

**melhor função**

TUG melhorou e o teste de sentar-levantar ganhou +1,93 repetições.

**6 MESES**

**+3,6% músculo da coxa**

RCT: grip +2,3 kg e 1RM +4,0%.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Na geriatria, o benefício central é preservar ou recuperar força e função suficiente para sustentar independência.




**Cornish SM et al.** Nutrients 2022. PMID 35684018; Smith GI et al. AJCN 2015. PMID 25994567; Smith GI et al. AJCN 2011. PMID 21159787

# Obstetrícia: DHA, parto prematuro e pré-eclâmpsia

É uma das áreas em que estado basal e dose aparecem diretamente ligados ao benefício.

### PARTO <34 SEM

**1,7% vs 2,4%**

1000 mg DHA/d vs 200 mg/d em 1.100 gestantes.

### BAIXO DHA BASAL

**2,0% vs 4,1%**

O benefício foi maior nas mulheres que começaram com baixo status de DHA.

### PRÉ-ECLÂMPSIA

**RR 0,63**

Meta-análise 2024: risco total menor; forma grave RR 0,45.

### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Aqui o biomarcador ganha significado imediato: identificar baixo status de DHA pode ajudar a direcionar quem tem maior potencial de benefício.




**Carlson SE et al.** 2021. PMID 34308309; Preeclampsia meta-analysis. 2024. PMID 39423927;
Cetin I et al. AJOG MFM 2024. PMID 38070679

# Pediatria: fígado metabólico e desenvolvimento

Em crianças, os benefícios mais concretos aparecem quando a indicação clínica é específica e o desfecho pode ser acompanhado.

### NAFLD PEDIÁTRICA

**gordura hepática −53,4%**

DHA por 6 meses vs −22,6% com placebo em crianças com NAFLD.

### METABOLISMO

**insulina • TG ↓**

No mesmo RCT, insulina de jejum e triglicérides diminuíram.

### ADHD ≥4 MESES

**SMD −0,35**

Meta-análise 2023 encontrou melhora de sintomas centrais em intervenções mais longas.

### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Em pediatria, o melhor argumento é indicação seletiva: escolher uma condição concreta e acompanhar um desfecho concreto.




**Pacifico L et al.** 2015. PMID 26026214; Pediatric NAFLD meta-analysis. 2022. PMID 35400251; ADHD meta-analysis. 2023. PMID 37656283

# Reumatologia: dor, articulações e autoimunidade

Vários diagnósticos reumatológicos têm sinais positivos em endpoints diferentes.

### ARTRITE REUMATOIDE

**TJC SMD −0,59**

18 RCTs: EPA/DHA ↑, omega-6:3 ↓, TG ↓ e articulações dolorosas ↓.

### OSTEOARTRITE

**dor SMD −0,29**

9 RCTs / 2.070 pacientes: dor e função articular melhoraram.

### SJÖGREN

**olho seco 4,85 vs 8,27**

RCT 2025: sintomas de olho e boca seca melhoraram; fluxo salivar normalizou.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

A reumatologia oferece várias portas de entrada: reduzir dor e *tender joint count*, melhorar função articular e aliviar sintomas sicca em protocolos específicos.




**Wang W et al.** Clin Rheumatol 2024. PMID 38922552; Deng W et al. 2023. PMID 37226250; Al-Rawi ZS et al. 2025. PMID 40557177

# Ginecologia: dismenorreia, PCOS e fertilidade

A evidência positiva concentra-se em dor menstrual, metabolismo na PCOS e probabilidade de gravidez.

### DISMENORREIA

**d = −1,02**

12 estudos / 881 mulheres: grande redução da dor; analgesia também caiu em muitos estudos.

### PCOS

**HOMA-IR −0,45**

11 RCTs: cintura −2,76 cm, insulina −2,45, TG −9,33 mg/dL.

### FERTILIDADE

**OR 1,74**

Meta-análise: maior probabilidade de gravidez em tratamento; OR 1,36 em conceção natural.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Na ginecologia, o omega-3 tem três narrativas diferentes e mensuráveis: dor, metabolismo/reprodução e fertilidade.




Snipe RMJ et al. Nutr Diet 2024. PMID 37545015; Zhou J et al. J Ovarian Res 2023. PMID 36932420; Trop-Steinberg S et al. Heliyon 2024. PMID 38628754

# Hepatologia: esteatose e marcadores metabólicos

Meta-análises recentes mostram sinais positivos em esteatose, GGT e perfil metabólico.

### GGT

**−5,38 IU/L**

Meta-análise 2025 de 20 RCTs / 1.615 participantes.

### ESTEATOSE US

**OR 3,83**

Maior probabilidade de melhora da esteatose avaliada por ultrassom.

### MASLD

**TG • HOMA • cintura ↓**

Outra meta-análise recente mostrou melhorias metabólicas associadas.




### EM PALAVRAS MUITO SIMPLES

Na hepatologia, a aplicação mais interessante é metabólica: acompanhar esteatose e marcadores como GGT, TG e resistência à insulina.

Kim SJ et al. Clin Nutr 2025. PMID 40441053; MASLD meta-analysis. 2025. PMID 39927279; NAFLD umbrella meta-analysis. 2023. PMID 36692292

# Fisiatria: preservar músculo e acelerar recuperação funcional

Imobilização, envelhecimento e treino lesivo mostram convergência em músculo e função.

**DESUSO**

## atrofia atenuada

5 g/d de omega-3 atenuaram perda muscular durante imobilização em mulheres jovens.

**FUNÇÃO**

## força MMII +0,54 SMD

Meta-análise em idosos também mostrou melhor TUG e sit-to-stand.

**RECUPERAÇÃO**

## DOMS ↓ • salto/força ↑

DHA elevou O3I e melhorou recuperação neuromuscular após exercício excêntrico.

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Para a reabilitação, omega-3 pode ser pensado como suporte nutricional ao músculo em três momentos: desuso, recondicionamento e recuperação entre sessões.




McGlory C et al. FASEB J 2019. PMID 30629458; Cornish SM et al. Nutrients 2022. PMID 35684018; Anthony R et al. Eur J Nutr 2026. PMID 42213158

# O que melhora — mapa clínico por especialidade

Uma visão rápida do principal endpoint positivo que pode ser usado para orientar conversa e seguimento.

**Nutrologia**
O3I / TG / PA

**Preventiva**
PA / FMD / FC

**Endocrino**
TG / HbA1c / HOMA

**Esporte**
DOMS / CK / recuperação

**Obesidade**
resolvinas / inflamação

**Família**
status / TG / PA

**Cardiologia**
TG / PA / FMD / eventos

**Interna**
MetS / inflamação

**Geriatria**
força / TUG / músculo

**Obstetrícia**
prematuridade / PE

**Pediatria**
NAFLD / metabolismo

**Reumatologia**
dor / TJC / sicca

**Ginecologia**
dor / PCOS / fertilidade

**Hepatologia**
GGT / esteatose

**Reabilitação**
atrofia / função / recovery

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

A apresentação não precisa pedir ao médico para acreditar num benefício abstrato.
Ela oferece um endpoint específico para cada especialidade — algo que pode ser metdido antes e depois.

# Do estudo para a prática: medir → intervir → reavaliar

O mesmo raciocínio clínico pode ser adaptado à especialidade e ao perfil do paciente.

01

## SELECIONAR

ingestão baixa / status baixo / indicação clínica definida

02

## BASELINE

O3I ou perfil de ácidos gordos + endpoint da especialidade

03

## INTERVIR

dieta + EPA/DHA conforme contexto clínico e protocolo escolhido

04

## REAVALIAR

8–16 semanas ou janela apropriada ao endpoint

**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

O protocolo clínico é o que transforma uma apresentação de benefícios numa proposta mensurável: cada especialidade escolhe o marcador e o desfecho que fazem sentido.

# Referências científicas — 1

Estudos humanos e sínteses utilizados na apresentação.


1. Omega-3 Index: clinical utility review. 2024. PMID 39514368.
2. Zhang X et al. Omega-3 intake and blood pressure: dose-response meta-analysis. JAHA. 2022. PMID 35647665.
3. Omega-3 and endothelial function: meta-analysis. 2024. PMID 37859571.
4. Omega-3 and resting heart rate: meta-analysis of 51 RCTs. PMID 29284786.
5. Omega-3 and dyslipidemia: dose-response meta-analysis of 90 RCTs. 2023. PMID 37264945.
6. Wang Y et al. Omega-3 supplementation in metabolic syndrome. Nutrients. 2023. PMID 37222574.
7. Li R et al. Omega-3 in T2DM: cardiovascular indices meta-analysis. 2025. PMID 40026502.
8. Omega-3, inflammation and oxidative stress in T2DM. 2024. PMID 39243880.
9. Li Z et al. Effects of Omega-3 Supplementation on Inflammation and Recovery in Sports. FASEB J. 2026. PMID 41891174.
10. Wang Z et al. Protein, Creatine and Omega-3 in Trained Athletes: Network Meta-Analysis. Nutrients. 2026. PMID 41901084.
11. Anthony R et al. Microencapsulated DHA, Omega-3 Index and eccentric-exercise recovery. Eur J Nutr. 2026. PMID 42213158.


**VALIDAÇÃO CIENTÍFICA:** números e mensagens do corpo do deck vêm dos estudos humanos citados; formulações e combinações são identificadas quando relevantes.

# Referências científicas — 2

Estudos humanos e sínteses utilizados na apresentação.


12. Torres-Vanegas J et al. Marine omega-3 and inflammatory markers in obesity. 2025. PMID 39857130.

13. Omega-3 and adipose-tissue inflammation in morbid obesity: RCT. 2023. PMID 37182400.

14. Itariu BK et al. Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose and systemic inflammation in severe obesity. AJCN. 2012. PMID 23034965.

15. CAD outcomes meta-analysis. 2024. PMID 38161115.

16. Cornish SM et al. Omega-3 and skeletal muscle in older adults: meta-analysis. Nutrients. 2022. PMID 35684018.

17. Smith GI et al. Fish-oil n-3 PUFA increases muscle mass and function in older adults. AJCN. 2015. PMID 25994567.

18. Smith GI et al. Omega-3 increases muscle protein synthesis in older adults. AJCN. 2011. PMID 21159787.

19. Carlson SE et al. Higher-dose DHA and early preterm birth: randomized trial. 2021. PMID 34308309.

20. Omega-3 and preeclampsia: systematic review and meta-analysis. 2024. PMID 39423927.

21. Cetin I et al. Omega-3 supply in pregnancy for reduction of preterm birth: clinical practice guideline. 2024. PMID 38070679.


**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

A ciência evolui com novos estudos. Mantemos esta apresentação atualizada sempre que evidências consistentes trazem benefícios adicionais.

**Fontes principais:** PubMed/PMC, Nutrients, Clin Nutr, Eur J Nutr, Diabetes Metab Syndr, Ophthalmology, Ageing Res Rev.

# Referências científicas — 3

Estudos humanos e sínteses utilizados na apresentação.


22 **Pacifico L et al. DHA in pediatric NAFLD: randomized trial. 2015.**
PMID 26026214.

23 **Omega-3 and ADHD symptoms: meta-analysis. 2023.**
PMID 37656283.

24 **Wang W et al. Omega-3 in rheumatoid arthritis: meta-analysis. Clin Rheumatol. 2024.**
PMID 38922552.

25 **Deng W et al. Omega-3 in osteoarthritis: meta-analysis. 2023.**
PMID 37226250.

26 **Al-Rawi ZS et al. Fish oil in Sjögren syndrome: randomized placebo-controlled trial. 2025.**
PMID 40557177.

27 **Snipe RMJ et al. Omega-3 and dysmenorrhea pain: systematic review/meta-analysis. Nutr Diet. 2024.**
PMID 37545015.

28 **Zhou J et al. Omega-3 in PCOS metabolic status: meta-analysis. J Ovarian Res. 2023.**
PMID 36932420.

29 **Trop-Steinberg S et al. Omega-3 and female fertility: meta-analysis. Heliyon. 2024.**
PMID 38628754.

30 **Kim SJ et al. Omega-3 in NAFLD: meta-analysis of 20 RCTs. Clin Nutr. 2025.**
PMID 40441053.

31 **McGlory C et al. Omega-3 attenuates muscle loss during immobilization. FASEB J. 2019.**
PMID 30629458.


**EM PALAVRAS MUITO SIMPLES**

Os estudos listados mostram benefícios do ômega-3 em diferentes populações e condições clínicas.

**Estudos que verificaram o que esta página apresenta:**
PMID 26026214; PMID 37656283; PMID 38922552; PMID 37226250; PMID 40557177; PMID 37545015; PMID 36932420; PMID 38628754; PMID 40441053; PMID 30629458.