

## PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 17 de fevereiro de 2022

### É Oficial: Vitamina D Reduz a Incidência de Autoimunidade

E uma breve revisão do crescente corpo de conhecimento sobre a vitamina D  
por Michael Passwater

OMNS (17 de fevereiro de 2022) O estudo de Vitamina D e Ômega 3 (VITAL) conduzido por Harvard, recentemente publicado, mostra resultados significativos (22%) e estatisticamente significativos ( $p = 0,05$ , taxa de risco = 0,78 IC 95% = 0,61 - 0,99 ) redução da incidência de doença autoimune em idosos que tomam 2.000 UI (50 mcg) por dia durante 5 anos. [1] Este foi um grande estudo nacional envolvendo 12.786 homens com 50 anos ou mais e 13.085 mulheres com 55 anos ou mais. Foi um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo. O British Medical Journal observa: "A importância clínica deste estudo é alta porque são suplementos bem tolerados e não tóxicos, e faltam outros tratamentos eficazes para reduzir a incidência de doenças autoimunes". Em 2017, o National Institutes of Health (NIH) estimou que 23,5 milhões de americanos, mais de 7% da população, sofriam de uma doença autoimune. O NIH observou que a prevalência parecia estar aumentando. [2]

Ilustrando a alta prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D nos EUA, 13% dos participantes do estudo VITAL tinham níveis de vitamina D < 20 ng/mL (50 nmol/L) no início do estudo, e 45% tinham níveis < 20 ng/mL (50 nmol/L) no início do estudo. 30 ng/mL (75 nmol/L). Um subgrupo de participantes (1.644 pessoas) teve os níveis de vitamina D testados um ano após o início do estudo. No total, os participantes que tomaram 2.000 UI de vitamina D tiveram um aumento de 40% nos níveis de vitamina D para 41,8 ng/mL (104,5 nmol/L), enquanto os participantes do grupo placebo de óleo de soja permaneceram semelhantes à linha de base (30,7 ng/mL, 77,1 nmol/L). Os pontos fortes deste estudo incluem seu tamanho e diversidade; seu projeto como um estudo prospectivo, controlado por placebo e randomizado - o "padrão ouro" para estudos de drogas médicas; sua medição inicial dos níveis sanguíneos de vitamina D e testes de acompanhamento de uma amostra de participantes, em vez de depender de estimativas de ingestão; o uso de uma dose significativa e segura mais que o dobro da RDA dos EUA para vitamina D e sua duração com um tempo médio de acompanhamento de 5,3 anos.

***Os "valores P" são uma expressão do grau de probabilidade de que os resultados de um experimento testando uma hipótese sejam devidos ao acaso. De um modo geral, quanto menor o valor P, maior a confiabilidade dos dados.***

Mas os estudos de nutrientes requerem abordagens diferentes dos estudos de drogas. [3,4,5] Um ponto fraco do estudo VITAL foi a ausência de avaliação de nutrientes sinérgicos. Além disso, com a apreciação do princípio de individualidade bioquímica de Roger Williams, [6] teria sido interessante e útil comparar os resultados para cada faixa de níveis de vitamina D alcançados após a intervenção de dose fixa (por exemplo, estratificar os participantes pelos níveis de vitamina D alcançados < 20, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59). No entanto, isso exigiria mais medições, aumentando assim o custo do ensaio.

Os 3 Ds para avaliações de vitamina D (e qualquer nutriente):

**Dose** - quanto do nutriente atingiu o sangue/tecido; se o indivíduo atingiu e manteve níveis suficientes ou terapêuticos.

RDA dos EUA (2010)		Recomendação de 220 especialistas em vitamina D [7]	Suplementação pessoal de D3 de 193 especialistas em vitamina D [7] *exclui o professor que toma 200.000 UI/dia para doença autoimune
0 - 12 meses	400 UI/dia	2000 - 4000 UI/dia	Intervalo = 0 - 50.000 UI/dia 29 toma ≥ 10.000 UI/dia Média = 5.175 UI/dia Mediana = 4.000 UI/dias Modo = 4.000 UI/dia
1 - 70 anos	600 UI/dia		
mais de 71 anos	800 UI/dia		
Grávida ou Amamentando	600 UI/dia		
Pessoas com doença renal devem monitorar os níveis de vitamina D de perto			
Ajustar a exposição à luz solar, ingestão de D3 e cofatores para manter os níveis de vitamina D na faixa de 40-60 ng/mL está associado a menor risco de autoimunidade, doenças respiratórias e outras doenças. Níveis sanguíneos de até 100 ng/mL são geralmente seguros com vitamina K2 adequada.			
Ingestão diária necessária de todas as fontes (luz solar, alimentação e/ou suplementação) de vitamina D para 97,5% das pessoas atingir: 20 ng/mL = 3.875 UI D3 (97 mcg); 30 ng/mL = 6200 D3 (155 mcg) [7]			

**Duração** - por quanto tempo os níveis suficientes ou terapêuticos foram mantidos. A vitamina D tem extensos efeitos epigenéticos, impactando mais de 3.000 genes. Estima-se que até 3-4% do genoma pode ser influenciado pela vitamina D. Essas influências genéticas podem ser especialmente importantes durante o desenvolvimento fetal. [8] A meia-vida da forma ativa da vitamina D é de cerca de 4 horas, e a meia-vida da forma pré-hormonal da vitamina D é de 2-3 semanas. No entanto, pode demorar ainda mais para que os efeitos das proteínas de genes regulados positivamente e negativamente pela vitamina D tenham seu impacto biológico. O conceito de "proteínas de longevidade" de Bruce Ames se aplica. [9] Com a saturação de um conjunto completo de nutrientes, o metabolismo celular é capaz de se expandir da produção de apenas proteínas de sobrevivência para a produção de proteínas adicionais que ele chamou de "proteínas de longevidade". Por essas razões, é importante manter a vitamina D na faixa saudável de forma contínua, em vez de esperar até que a doença ocorra. Quando a terapia de resgate é necessária, o calcifediol (25OHD) aumenta os níveis ativos de vitamina D mais rapidamente do que o colecalciferol (D3). [10-12] (consulte <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v17n17.shtml> e <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml> para discussões sobre suporte nutricional em doenças críticas ).

**Interações dinâmicas** - foram mantidos níveis suficientes de cofatores sinérgicos? O magnésio é necessário em oito etapas do metabolismo da vitamina D. [13,14] A

selenocisteína intracelular também pode ser um fator limitante na produção e função da vitamina D. Aumentar a glutatona e a cisteína pode aumentar a produção de vitamina D mesmo sem ingestão de vitamina D ou exposição à luz solar. Por sua vez, a vitamina D aumenta a produção de várias selenoproteínas. [\[15-17\]](#) A vitamina C e o zinco também auxiliam nas ações da vitamina D, e é importante equilibrar a vitamina D com a vitamina K2 para garantir que o cálcio mobilizado chegue onde é necessário, em vez de ser depositado nas artérias. 100 mcg K2 para cada 5000 UI D3 é uma boa proporção para o bem-estar. [\[18,19\]](#)

Na pesquisa, os controles também importam. Este mesmo estudo VITAL também analisou os efeitos da suplementação de 1.000 mg/dia de ômega-3 versus placebo. Uma redução de 15% na incidência de doença autoimune foi observada em comparação com o grupo controle. No entanto, isso não atingiu significância estatística. Curiosamente, o azeite, que é conhecido por ser anti-inflamatório e fonte de vitamina K, foi usado como placebo para comparação. É possível que a escolha de um placebo não inerte tenha diminuído o sinal do verdadeiro benefício da intervenção com ômega-3.

### **Vitamina D: influência no sistema imunológico**

O estudo VITAL acrescenta um importante suporte sobre os benefícios da vitamina D para o sistema imunológico. A vitamina D regula a homeostase do cálcio e do fosfato no corpo. O cálcio é importante para muito mais do que ossos fortes. [\[20-23\]](#) O cálcio ionizado mobilizado é essencial para as contrações musculares, impulsos nervosos, sinalização celular, coagulação sanguínea, função imunológica e catalisa centenas de reações enzimáticas em todo o corpo. Quase todas as células do corpo têm receptores de vitamina D (VDRs). Intestino, osso, rim, glândulas paratireoides e células imunes (células T, células B, células dendríticas, macrófagos) têm altos níveis de VDRs. A enzima CYP27B1 que produz a forma ativa da vitamina D e o ligante para VDR também é amplamente expressa em muitas células em todo o corpo. O fígado e o rim produzem grande parte da vitamina D ativa no corpo, no entanto, as células imunes ativadas também produzirão 1,25(OH)2D quando o substrato 25OHD estiver presente para conversão no hormônio ativo. O hormônio da paratireóide (PTH) regula a produção da forma ativa da vitamina D em células não imunes.

A vitamina D tem influências importantes em muitas fases no ramo inato do sistema imunológico (celular, complemento, peptídeos antimicrobianos, lectinas, aspectos não produtores de anticorpos da imunidade), e também no ramo adaptativo do sistema imunológico (aspectos produtores de anticorpos de imunidade). O ramo adaptativo do sistema imunológico tem duas fases principais. A fase efetora envolve a produção de anticorpos, enquanto a fase reguladora envolve a remoção de células B que produzem anticorpos que reagem de forma cruzada com células próprias. O bloqueio anticorpo-antígeno e o encaixe da chave nem sempre são exatos. Mesmo pessoas saudáveis têm clones de células B auto-reativos. [\[24\]](#) Pode existir semelhança entre um antígeno "estranho" e um elemento de membrana da célula hospedeira ou um anticorpo pode se sobrepor à porção de membrana de um complexo neoantígeno-membrana. Quando as células B com esses anticorpos de autorreação ou autorreação cruzada são estimuladas a se dividir em massa e produzir seus anticorpos, elas devem ser destruídas pelas células imunes

reguladoras (Tregs) para minimizar a autolesão. Desequilíbrio ou disfunção na fase regulatória da resposta imune adaptativa é o principal mecanismo de doenças autoimunes em humanos. [25] Curiosamente, várias áreas sensíveis do corpo, o cérebro, a câmara anterior dos olhos e os testículos, são desprovidas de respostas imunes adaptativas. O risco de danos colaterais da produção de anticorpos nessas áreas é muito grande.

A forma ativa da vitamina D: [26,27]

- Aumenta a produção de catelicidina e defensinas
- Diminui a maturação das células dendríticas, a expressão de moléculas apresentadoras de antígeno HLA DR e a expressão de moléculas de co-estimulação, como CD40, CD80 e CD86
- Diminui os linfócitos Th1, Th9, Th17, diminuindo IL-2, IL-6, IFN-gama, IL-12, IL-17, IL-23
- Aumenta a produção de Treg e a produção da citocina IL-10
- Aumenta a produção e manutenção de células de memória imunológica

O efeito geral é uma resposta imune inata mais forte e uma resposta imune adaptativa mais segura.

#### **Uma breve história de observações clínicas sobre a vitamina D**

- Em 1903, Niels Ryberg Finsen recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina "em reconhecimento à sua contribuição para o tratamento de doenças... com radiação de luz concentrada, pela qual abriu um novo caminho para a ciência médica". [28]
- Sanatórios e óleo de fígado de bacalhau foram tratamentos comuns para tuberculose e outras infeções por muitas décadas. [29]
- Dois estudos na Carolina do Sul na última década mostraram reduções significativas nos partos prematuros (57% menos 95% CI RR = 0,22 - 0,83 e 62% menos p = 0,002) em mulheres com níveis de vitamina D  $\geq 40$  ng/mL em comparação com mulheres com níveis de vitamina D  $< 20$  ng/mL. [30,31]
- Uma análise conjunta de mais de 2.300 mulheres  $\geq 55$  anos de idade de um estudo controlado randomizado e um estudo de coorte prospectivo mostrou que participantes com nível de vitamina D  $\geq 40$  ng/mL tiveram um risco 67% menor de câncer invasivo em comparação com participantes com vitamina D nível  $< 20$  ng/mL. [32] Resultados semelhantes foram observados com câncer de mama quando pessoas com níveis de vitamina D  $> 60$  ng/mL foram comparadas a pessoas com níveis de vitamina D  $< 20$  ng/mL. [33]
- Em 2018, o grupo de pesquisa do estudo VITAL publicou uma conclusão de que 2.000 UI de vitamina D suplementar por dia não tiveram impacto no risco de câncer. [34] No entanto, seus dados mostram uma redução de 25% no risco de câncer após os primeiros 2 anos do estudo. [35]
- Uma meta-análise de 32 estudos foi publicada em 2014 mostrando um risco maior de mortalidade por todas as causas em pessoas com nível de vitamina D = 30 ng/mL em comparação com aquelas com nível de vitamina D  $> 30$  ng/mL (Hazard Ratio = 1,9 , 95% CI = 1,6 - 2,2, p=0,001). [36]
- Da Tuberculose ao COVID

- Dois estudos espanhóis recentes sobre o tratamento da Covid-19 aguda mostraram a eficácia do calcifediol para reduzir a admissão na UTI e a mortalidade. [\[11-12\]](#)
- Em fevereiro de 2022, um estudo retrospectivo em Israel de 253 adultos consecutivos admitidos no hospital para tratamento de infecção por SARS-CoV-2 com uma dosagem de vitamina D disponível 14 - 730 dias antes da admissão mostrou maior risco de doença grave (48,1% vs. 10%) e óbito (25,6% vs. 5%) naqueles com níveis de vitamina D < 20 ng/mL vs. ≥ 20 ng/mL. [\[33\]](#) Este foi um estudo de acompanhamento de um grande estudo populacional retrospectivo controlado por casos associando a deficiência de vitamina D a um risco maior de infecção por Covid-19. [\[37,38\]](#) Estudos em três países diferentes mostraram uma associação entre deficiência de selênio e doença grave por SARS-CoV-2 [\[39-41\]](#). Embora as relações entre vitamina D e selenoproteínas estejam agora estabelecidas, nenhum estudo medindo selênio e vitamina D em pacientes com SARS-CoV-2 foi publicado.
- Um estudo publicado em fevereiro de 2022 no México mostrou melhora na sobrevivência de pacientes de alto risco com SARS-CoV-2 admitidos no hospital quando receberam suporte nutricional extra. [\[42\]](#) 7 (17,5%) de 40 pacientes que receberam tratamento padrão morreram, enquanto 1 (2,5%) de 40 pacientes que receberam suporte nutricional especial morreu. O suporte nutricional extra consistiu em:
  - Complexo B: 10 mg de cianocobalamina, 100 mg de tiamina e 100 mg de piridoxina administrados por via intramuscular a cada 24 horas nos primeiros 5 dias.
  - Um envelope tomado por via oral após as refeições da manhã e outro após as refeições da noite, diluídos em 400 mL de água cada, durante toda a intervenção por no máximo 21 dias. Cada envelope continha: Spirulina Maxima 2,5 g, ácido fólico 5 mg, glutamina 5 g, proteína vegetal 10 g, levedura de cerveja, amaranto, ácido ascórbico 1 g, zinco 20 mg, selênio 100 mcg, colecalciferol (D3) 2000 UI, resveratrol 200 mg, ácidos graxos ômega-3 1 g, L-arginina 750 mg, inulina 20 g e magnésio 400 mg.
  - Probióticos: Saccharomyces boulardii 500 mg diariamente por 6 dias por via oral
- Uma série robusta de publicações de 2021 mostrou os benefícios da vitamina D para o Covid-19 e outras doenças importantes. Consulte "Principais artigos sobre vitamina D em 2021: benefícios ignorados no momento em que são mais necessários" por William B. Grant, PhD <http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n02.shtml>

## Resumo

A vitamina D é importante para uma ampla gama de funções na biologia humana desde a concepção. Agora temos mais evidências apontando para a importância de manter um nível de vitamina D na faixa de 40-60 ng/mL, além de manter níveis adequados de nutrientes sinérgicos para combater infecções, sustentar uma imunidade útil e também prevenir reações autoimunes prejudiciais.

## Referências

1. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. (2022) Suplementação de vitamina D e ácidos graxos ômega 3 marinhos e doença autoimune incidente: estudo controlado randomizado VITAL. *BMJ* 376:e066452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139>
2. Comitê de Coordenação de Doenças Autoimunes do NIH: Plano de Pesquisa em Doenças Autoimunes, março de 2005. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinal.pdf>
3. Heaney RP. (2014) Diretrizes para otimizar o design e a análise de estudos clínicos de efeitos de nutrientes. *Nutr Ap* 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
4. Smith RG. (2022) Vitaminas e Minerais para Reduzir o Risco de Doenças: Adicionando à Evidência. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n10.shtml>
5. Cheng RZ. (2020) Covid-19 destaca as deficiências da medicina baseada em evidências. *J Orthomol Med*. 35:1-7. <https://isom.ca/article/covid-19-highlights-the-shortcomings-of-evidence-based-medicine>
6. Williams RJ (1998) *Bioquímica Individualidade*. McGraw Hill; 1ª edição (11 de setembro de 1998) ISBN-13: 978-0879838935
7. Mais de 200 cientistas, médicos e autoridades líderes pedem aumento do uso de vitamina D para combater o COVID-19 Evidências científicas indicam que a vitamina D reduz infecções e mortes. Carta Aberta #VitaminDforAll, outubro de 2020. <https://vitamind4all.org/letter.html>
8. Wagner CL e Hollis BW (2018) As implicações do status de vitamina D durante a gravidez na mãe e no filho em desenvolvimento. *Endocrinol Frontal*. 9:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30233496>
9. Ames BN (2018) Prolongando o envelhecimento saudável: vitaminas e proteínas de longevidade. *Proc Nat Acad Sci USA* 115:10835-10844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30322941>
10. Bouillon R, Quesada-Gomez JM (2021) Sistema Endócrino de Vitamina D e COVID-19. *JBMR Plus*. 5:e10576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950831>
11. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Efeito do tratamento com calcifediol e melhor terapia disponível versus melhor terapia disponível na admissão na unidade de terapia intensiva e mortalidade entre pacientes hospitalizados por COVID-19: um estudo clínico randomizado piloto. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 203:105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>

12. Nogue X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. (2021) Tratamento com calcifediol e resultados relacionados ao COVID-19. J Clin Endocrinol Metab. 106:e4017-4027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097036>
13. Dean C (2017) O Milagre do Magnésio, 2ª Ed. Livros Ballantine. ISBN-13: 978-0399594441
14. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. (2013) Magnésio, status de vitamina D e mortalidade: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA (NHANES) 2001 a 2006 e NHANES III. BMC Med 11:187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981518>
15. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, et al. (2018) A glutatona estimula os genes reguladores da vitamina D e do metabolismo da glicose, reduz o estresse oxidativo e a inflamação e aumenta os níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue: uma nova abordagem para tratar a deficiência de 25-hidroxivitamina D. Sinal Redox Antioxid. 29:1792-1897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160165>
16. Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. (2014) O status de vitamina D está independentemente associado ao status redox de glutatona e cisteína tiol/dissulfeto no plasma em adultos. Clin Endocrinol (Oxf) 81:458-466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628365>
17. Parsanathan R, Jain SK. (2019) A deficiência de glutatona induz alterações epigenéticas dos genes do metabolismo da vitamina D nos fígados de camundongos obesos alimentados com dieta rica em gordura. Sci Rep. 9:14784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616013>
18. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. (2013) Algo mais a dizer sobre a homeostase do cálcio: o papel da vitamina K2 na calcificação vascular e na osteoporose. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 17:2433-2440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089220>
19. Schwalfenberg GK. (2017) Vitaminas K1 e K2: O Grupo Emergente de Vitaminas Necessárias para a Saúde Humana. J Nutr Metab. 2017:6254836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698808>
20. Bicicleta DD. (2016) Ações extraesqueléticas da vitamina D. Ann NY Acad Sci. 1376:29-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27649525>
21. Aranow C (2011) Vitamina D e o Sistema Imunológico. J Investig Med. 59:881-886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527855>
22. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, et al. (2020) A deficiência de vitamina D exacerba patologias do tipo Alzheimer, reduzindo a capacidade antioxidante. Free Radic Biol Med. 161:139-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068737>
23. Gönen MS, Alaylioglu M, Durcan E, et al. (2021) A suplementação rápida e eficaz de vitamina D pode apresentar melhores resultados clínicos em pacientes com COVID-19 (SARS-

CoV-2) alterando o soro INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidina-LL37 e ICAM1. Nutrientes 13:4047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836309>

24. Masculino D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. (2006) Imunologia. 7ª edição. Filadélfia, PA: Mosby Elsevier.

25. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK (2015) Mecanismos de autoimunidade humana. J Clin Invest. 125:2228-2233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893595>

26. Cantorna MT, Snyder L, Lin YOD, Yang L. (2015) Vitamina D e 1,25(OH)2D Regulação de células T. Nutrientes 7:3011-3021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039>

27. Looman KIM, Jansen MAE, Voortman T, et al. (2017) O papel da vitamina D nas células T de memória circulantes em crianças: o estudo da geração R. Pediatr Allergy Immunol. 28:579-587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686349>

28. O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina 1903. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary>

29. Williams C. (1849) Sobre o uso e administração de óleo de fígado de bacalhau no consumo pulmonar. London Journal of Medicine 1849, 1:1-18.[Google Scholar]

30. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, et al. (2016) Análise post-hoc do status de vitamina D e risco reduzido de parto prematuro em duas coortes de gravidez com vitamina D em comparação com as taxas da Carolina do Sul March of Dimes 2009-2011. J Steroid Biochem Mol Biol. 155:245-251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26554936>

31. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, et al. (2017) Concentrações maternas de 25(OH)D >40 ng/mL associadas a um risco de parto prematuro 60% menor entre pacientes obstétricas gerais em um centro médico urbano. PLoS One 12: e0180483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738090>

32. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, et al. (2016) Concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D >40 ng/mL estão associadas a um risco de câncer >65% menor: análise conjunta de estudo randomizado e estudo de coorte prospectivo. PLoS One 11:e0152441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049526>

33. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. (2018) Risco de câncer de mama marcadamente menor com concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D > 60 vs < 20 ng/mL (150 vs. 50 nmol/L); Análise conjunta de dois estudos randomizados e uma coorte prospectiva. PLoS One 13:e0199265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906273>

34. Manson JE, Cook NR, Manson I-ML, et al. (2019) Suplementos de vitamina D e prevenção de câncer e doenças cardiovasculares. N Engl J Med. 380:33-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415629>

35. GrassRoots Health Nutrient Research Institute. Redução de risco com vitamina D e ômega-3: resultados do estudo VITAL (2018). <https://www.grassrootshealth.net/document/risk-reduction-vitamin-d-omega-3-vital-trial-results-2018>
36. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, et al. (2014) Meta-análise de mortalidade por todas as causas de acordo com o soro 25-hidroxivitamina D. Am J Public Health. 104:e43-e50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922127>
37. Dror AA, Morozov N, Daoud A, et al. (2022) Níveis de 25-hidroxivitamina D3 pré-infecção e associação com a gravidade da doença COVID-19. PLoS One 17:e0263069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113901>
38. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, et al. (2022) A deficiência de vitamina D está associada a maiores riscos de infecção por SARS-CoV-2 e gravidade de COVID-19: um estudo retrospectivo de caso-controle. Estagiária Emerg Med. 9 de janeiro de 2022; 1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000118>
39. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. (2021) Previsão de chances de sobrevivência no COVID-19 por zinco, idade e selenoproteína P como biomarcador composto. Biologia Redox 38:101764. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126054>
40. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. (2020) A deficiência de selênio está associada ao risco de mortalidade por COVID-19. Nutrientes 12:2098. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708526>
41. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, et al. (2020) Associação entre o status regional de selênio e o resultado relatado de casos de COVID-19 na China. Am J Clin Nutr. 111:1297-1299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342979>
42. Leal-Martínez F, Abarca-Bernal L, García-Pírez A, et al. (2022) Efeito de um sistema de suporte nutricional para aumentar a sobrevida e reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 no estágio III e comorbidades: um ensaio clínico controlado randomizado cego. Int J Environ Res Saúde Pública 19:1172. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031172>

### **Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular**

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>