

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 23 de junho de 2023

Como prevenir mortes por sepse por Max Langen e Dr. Petra Wiechel

OMNS (23 de junho de 2023) A sepse é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo e também uma das principais causas de morte em unidades de terapia intensiva. É uma reação exagerada do sistema imunológico a qualquer infecção viral, bacteriana ou fúngica adquirida na comunidade ou no hospital e é um caminho comum para a morte de muitas doenças infecciosas diferentes. Infecções respiratórias (incluindo resfriados graves, gripe ou covid-19), pneumonia, pneumonia associada ao ventilador, infecções do sistema digestivo (incluindo doenças diarreicas), sistema urinário ou corrente sanguínea e infecções de feridas estão entre as principais causas desta doença com risco de vida síndrome. Os sintomas incluem sensação de cabeça leve, tremores, respiração rápida e superficial, mudança no estado mental e sintomas específicos da infecção (como piora da febre e tosse durante pneumonia). [\[1-3\]](#)

Anualmente, a sepse afeta quase 50 milhões de pessoas e contribui ou causa mais de 11 milhões de mortes. [\[4\]](#) Esse número de mortes corresponde a 1,3 vezes a população total de Nova York, a cidade mais populosa dos Estados Unidos. Embora muitas dessas mortes ocorram em países de baixa renda, a sepse também é uma das principais causas de morte em países mais ricos. Só nos EUA, ceifa 260.000 vidas por ano. Uma análise abrangente estimou que a sepse estava envolvida em 20% (1 em 5) de todas as mortes globais em 2017. [\[4\]](#) Constitui uma emergência global.

No entanto, como muitos estudos mostram, a medicina ortomolecular ou natural pode resolver ou pelo menos melhorar muito essa situação. Esse conhecimento existente da literatura revisada por pares só precisa ser adotado. Se os profissionais de saúde em todo o mundo pudessem aprender com esses resultados e utilizá-los, isso poderia salvar milhões de vidas todos os anos.

Muitos dos tratamentos a seguir não são apenas eficazes para a terapia de choque séptico agudo, mas também ajudam a prevenir infecções e reduzem o risco de desenvolver complicações graves de doenças infecciosas, como pneumonia ou sepse. Especialmente pessoas com maior risco de contrair sepse, que inclui idosos, gestantes, neonatos, pacientes hospitalizados ou especialmente pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI), pessoas que receberam antibióticos recentemente e pessoas com comorbidades como doenças autoimunes, sobrepeso, diabetes, câncer, HIV, cirrose hepática, etc. devem receber cuidados preventivos com altas doses de nutrientes e fitoterápicos para reduzir o risco de infecções adquiridas na comunidade ou no hospital e o desenvolvimento de sepse.

A sepse é caracterizada por aumento dos processos inflamatórios, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e coagulação (risco de desenvolvimento de trombos). Os seguintes tratamentos têm efeitos significativos anti-infecciosos, antivirais, antibacterianos, antioxidantes, anti-inflamatórios, imunomoduladores, moduladores das mitocôndrias, antitrombóticos/anticoagulantes. Quanto mais cedo o tratamento começar (nos estágios iniciais da sepse), maior a chance de sucesso. Nos

estudos apresentados neste artigo, o tratamento investigado geralmente era adicionado ao tratamento padrão.

Coenzima Q10

Pacientes com choque séptico são deficientes em coenzima Q10 e têm níveis de Q10 muito mais baixos do que controles saudáveis. [5-6] Essa deficiência pode contribuir para o aumento do risco de desenvolver complicações graves (como pneumonia ou sepse) de diferentes doenças infecciosas. A própria síntese de Q10 do corpo diminui continuamente com o aumento da idade e os pacientes com doenças crônicas também apresentam níveis mais baixos de Q10. Um estudo recente mostrou que a suplementação de 200 mg de Q10 reduz a inflamação em pacientes sépticos na UTI em fase inicial e pode reduzir fortemente a taxa de mortalidade. Enquanto no grupo de controle, 65% morreram, o grupo Q10 teve apenas uma taxa de mortalidade de 20% (um risco de morte 70% menor). [7] Obviamente, quanto mais cedo o tratamento for iniciado, maior a chance de sucesso. Se a terapia for iniciada muito tarde (quando os pacientes já evoluíram para uma sepse grave ou choque séptico), é menos provável que ajude. [8]

A suplementação de Q10 também é uma terapia eficaz para pneumonia. Pacientes hospitalizados com pneumonia que receberam 200 mg de Q10 por dia se recuperaram significativamente mais rápido, tiveram menor risco de falha no tratamento e puderam deixar o hospital mais cedo do que o grupo controle. [9] Em um estudo recente, a suplementação de Q10 também foi associada a um risco significativamente menor de requerer hospitalização devido ao Covid-19. [10]

Ácidos gordurosos de ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 também têm um papel essencial na regulação do sistema imunológico. Um índice de ômega-3 (fração de ácidos graxos ômega-3 nos glóbulos vermelhos) de 8 a 11% no sangue é considerado ideal e protege de muitas condições cardiovasculares, neurológicas, inflamatórias, etc. 3 ácidos graxos (EPA e DHA) são insuficientes (4 - 8%) e estão longe dos intervalos ideais. [11] Uma meta-análise recente de 49 RCTs mostrou que a suplementação de ômega-3 no hospital (adicionada à nutrição parenteral) reduziu o risco de infecção em 40%, e o risco de desenvolver sepse foi reduzido em 56%. [12] Outro estudo mostrou que em pacientes sépticos, a suplementação de ômega-3 (por exemplo, 1.000 mg três vezes ao dia) pode reduzir a mortalidade, especialmente naqueles com sepse e disfunção gastrointestinal. Nesses pacientes, o risco de morte foi reduzido em 50% devido ao tratamento com ácidos graxos ômega-3. [13] Em pacientes de UTI, a suplementação de ômega-3 acelerou significativamente o tempo de recuperação. Em comparação com a nutrição parenteral padrão, a administração adicional de ômega-3 reduziu os custos por caso em aproximadamente US\$ 10.000, sugerindo que a medicina ortomolecular também pode levar a economias significativas de custos. [14] Em alguns estudos, pacientes com Covid-19 com índice de ômega-3 mais alto (> 5,7%) tiveram um risco 75% menor de mortalidade, [15] e isso também melhorou e acelerou a recuperação de seus sintomas clínicos. [16]

Melatonina

A melatonina é uma das biomoléculas antioxidantes e anti-inflamatórias mais poderosas. É um hormônio envolvido no controle do ciclo dia-noite dos vertebrados, mas também regula o sistema imunológico e previne o desenvolvimento de doenças infecciosas graves. No entanto, a própria síntese noturna de melatonina do corpo diminui proporcionalmente com o aumento da idade. [\[17\]](#) As pessoas mais velhas geralmente sofrem de deficiência grave de vitamina D e melatonina, o que causa um estado de aumento do estresse oxidativo, inflamação silenciosa e disfunção mitocondrial. Todos esses fatores aumentam muito o risco de desenvolver sepse. [\[18\]](#)

Um estudo recente mostrou que o tratamento com melatonina foi associado a um risco 34% menor de mortalidade. [\[19\]](#) Melatonina oral ou intravenosa (50 a 60 mg/d) são tratamentos eficazes. Os pacientes sépticos que receberam melatonina necessitaram de menos vasopressores e menos suporte ventilatório, recuperaram-se mais rapidamente e permaneceram menos dias na UTI e no hospital, e tiveram mortalidade cerca de 40% menor. [\[20,21\]](#)

Supondo que a melatonina adequada possa reduzir o risco de mortalidade por sepse em 40%, 4 milhões de vidas por ano poderiam ser salvas. Este número corresponde a toda a população de Los Angeles. No entanto, a prevenção ativa da sepse com melatonina pode salvar ainda mais vidas. Um RCT com pacientes com Covid-19 mostrou que aqueles que receberam melatonina (10mg/d) tiveram um risco 70% menor de desenvolver sepse. [\[22\]](#) Vários estudos mostraram que o tratamento precoce com melatonina (10 mg / d) pode reduzir o tempo de recuperação de pacientes com Covid-19 pela metade [\[23-25\]](#) e reduzir massivamente a mortalidade, especialmente quando administrado cedo o suficiente. Portanto, é provável que muitos casos de sepse possam ser evitados se pacientes hospitalizados, vulneráveis ao desenvolvimento de sepse, receberem melatonina no início de uma infecção para evitar a progressão para desfechos mais graves, como sepse.

Os neonatos são suscetíveis à sepse e não produzem melatonina durante os primeiros meses após o nascimento. [\[17\]](#) Enquanto o leite materno contém melatonina, muitos recém-nascidos recebem apenas fórmula infantil, que não possui melatonina. [\[26\]](#) E recém-nascidos que recebem fórmula são especialmente suscetíveis a infecções graves e sepse. A administração precoce de leite materno em neonatos protege contra doenças críticas e sepse. [\[27,28\]](#) É claro que o leite materno contém muitos ingredientes protetores além da melatonina. Mas seu conteúdo de melatonina pode ser um dos fatores de proteção mais importantes. Um estudo recente mostrou que a melatonina é um tratamento eficaz para a sepse neonatal, melhorando significativamente o quadro clínico. [\[29\]](#)

Muitas infecções virais e bacterianas provavelmente podem ser tratadas com melatonina, incluindo influenza e até mesmo Ebola. [\[30-32\]](#) E também pode prevenir a miocardite viral (ou induzida por vacina). No entanto, na malária, altas doses de melatonina podem ser contraindicadas (pelo menos, a menos que seja administrada em combinação com um antagonista da melatonina). [\[33-34\]](#)

Vitamina C

Segundo o cardiologista Dr. Thomas Levy, especialista no uso de vitamina C, a sepse se deve em grande parte à depleção de vitamina C. A sepse é essencialmente um escorbuto de início rápido e

agudo, e doses muito altas de vitamina C podem prevenir a mortalidade por sepse. Vários estudos e meta-análises indicam que a vitamina C intravenosa pode reduzir significativamente a mortalidade por sepse. [\[35-40\]](#)

No entanto, alguns estudos não encontraram nenhum efeito da vitamina C na sepse, e esses resultados foram amplamente citados como "evidência" contra a terapia intravenosa com vitamina C na sepse. [\[35,40\]](#) No entanto, um problema com muitos estudos que testaram a vitamina C contra a sepse é que eles administraram uma dose inadequada. Por exemplo, em alguns estudos, pacientes com sepse receberam doses IV entre 6 e 16 g/dia. Embora isso tenha sido descrito como tratamento de "alta dose", pode ser insuficiente em muitos casos.

No entanto, também há evidências claras de que o efeito terapêutico da vitamina C é dose-dependente. Pacientes gravemente enfermos podem requerer doses muito mais altas de vitamina C do que as doses administradas em muitos dos ensaios de sepse de "altas doses" que falharam. A vitamina C tem sido usada com sucesso no tratamento de doenças infecciosas, câncer e pacientes com queimaduras em doses muito mais altas (muitas vezes acima de 50 a 200 gramas por dia). [\[40-42\]](#)

O Dr. Robert Cathcart, que tratou milhares de pacientes com doses muito altas de vitamina C, descreveu que se a vitamina C for administrada por via oral, ela deve ser administrada de acordo com o nível de tolerância intestinal individual. [\[42\]](#) Cada indivíduo tem um requisito diferente que depende do estágio da doença e de muitos outros fatores. Cathcart descreveu que um resfriado ou gripe grave pode exigir tratamento com 60 a 150 g de vitamina C por dia. A pneumonia viral pode requerer 150 a 200+ g/dia. [\[42\]](#) Cathcart descreveu que doses mais baixas eram muito menos eficazes. [\[42\]](#)

A ingestão oral é possível se não houver administração intravenosa disponível. Dr. Andrew Saul escreveu:

"Robert F. Cathcart, MD, tratou com sucesso a pneumonia com até 200.000 miligramas de vitamina C diariamente. Pode-se, de forma significativa, simular uma IV de vitamina C tomando-a por via oral com muita, muita frequência. Quando tive pneumonia, foram necessários 2.000 mg de vitamina C a cada seis minutos para me levar à saturação (tolerância intestinal). Em três horas, a febre baixou vários graus e a tosse praticamente parou. Com uma dose oral diária de pouco mais de 100.000 mg, a recuperação demorou apenas alguns dias." [\[43\]](#)

No entanto, a administração intravenosa pode ser mais eficaz, como Cathcart explicou:

"Os sintomas de doenças virais agudas podem ser mais frequentemente eliminados permanentemente com ascorbato de sódio intravenoso. Embora seja verdade que as doses de tolerância de ascorbato oral geralmente eliminam complicações de doenças virais agudas; às vezes, como em certos casos de gripe, o grande quantidade de ascorbato oral necessária para suprimir os sintomas durante um período de uma semana ou mais, às vezes torna desejável o ascorbato intravenoso. intestino destroem uma porcentagem daquela administrada por via oral. Doses de 400 a 700 mg/kg de peso corporal por 24 horas geralmente são suficientes." [\[44\]](#)

Portanto, se pacientes sépticos gravemente doentes receberem uma dose de 6 a 16 g em um determinado estudo, essa dose pode ser 10 a 20 vezes mais baixa. De fato, uma revisão recente sugere investigar o efeito de doses muito mais altas. [\[40\]](#) Além disso, relatórios publicados sobre

a covid-19 indicam que uma dose de 50 g ou mais pode ser necessária para prevenir a mortalidade. Por exemplo, em um estudo com 50 pacientes com Covid-19, o tratamento com 10 a 20 g de vitamina C levou a uma melhora, recuperação mais rápida e não houve mortalidade. No entanto, um paciente piorou rapidamente, então uma dose em bolus de 50 g foi administrada em 4 horas. O estado pulmonar do paciente estabilizou e melhorou imediatamente. Se esse paciente não tivesse recebido essa dose realmente alta de que precisava naquele momento, provavelmente teria morrido. [\[45,46\]](#) Da mesma forma, outro relatório sobre outro paciente Covid-19 gravemente doente com pressão arterial baixa, síndrome do desconforto respiratório agudo e lesão renal aguda mostrou que uma dose IV de vitamina C de 60 g levou a melhorias imediatas. O paciente sobreviveu e recebeu alta do hospital alguns dias depois. [\[40\]](#)

Em outro caso, um médico aposentado que ficou gravemente doente com Covid-19 experimentou apenas uma pequena melhora temporária após uma infusão intravenosa de 25 g de vitamina C. A progressão da doença não pôde ser interrompida, sua condição continuou piorando e seus níveis de oxigênio diminuíram. No entanto, uma infusão posterior de 50 g resultou em uma melhora maior de sua condição clínica - e então o médico lembrou que a doença viral grave pode exigir 200 g de vitamina C. Então ele preparou seu tratamento com 4 bolsas intravenosas contendo 5% de dextrose, 50 g de vitamina C e 4 ml de sulfato de magnésio. Eles foram administrados um após o outro durante várias horas, o que levou a uma melhora dramática, o nível de oxigênio aumentou e a tosse tornou-se muito menos intensa. [\[47\]](#)

A implicação desses relatórios é que mesmo 25 g de vitamina C (que às vezes é considerada "alta dose") não o teria salvado de morrer. Ele precisava de muito mais. No entanto, ensaios clínicos modernos que afirmam o uso de "alta dose" de vitamina C raramente fornecem 25 g por dia. Os resumos de todos esses ensaios clínicos devem ser corrigidos. Independentemente do resultado do estudo, o resumo deve conter a frase "provavelmente a dose foi muito baixa".

O fato de alguns dos ensaios de sepse e metanálises terem encontrado apenas um pequeno efeito positivo ou nenhum efeito provavelmente pode ser explicado por: A dose escolhida foi muito baixa, forte atraso no tratamento, tratamentos perigosos que podem aumentar a mortalidade por sepse foram administrados em combinação com vitamina C, e o tempo de administração foi muito curto.

Portanto, a abordagem sugerida para pacientes sépticos é:

- Receba uma dose realmente alta o suficiente. Esta dose é provavelmente individual (alguns podem requerer, por exemplo, 20 g, outros podem requerer 200 g por dia). Os principais especialistas em vitamina C recomendam que, se não ocorrer melhora com a dose escolhida, a dose deve ser aumentada cada vez mais, até que a melhora seja observada.
- Receba o tratamento o mais cedo possível. Não espere a ocorrência de choque séptico para administrar vitamina C.
- Receba vitamina C em combinação com outros tratamentos que demonstraram ser eficazes para a sepse. Por exemplo, a terapia com hidrocortisona, ascorbato e tiamina (HAT) é considerada útil na sepse. [\[48\]](#)
- Receba vitamina C por tempo suficiente, até que a recuperação seja alcançada - e não apenas por 4 dias, como estranhamente foi feito em alguns estudos. Isso também é importante para evitar um efeito rebote. Recentemente, foi publicado um estudo que administrou vitamina C (16 g/d) por um curto período de tempo (4 dias) e erroneamente concluiu que a vitamina C teve um efeito negativo nos resultados clínicos. Uma análise

secundária deste estudo mostrou que o efeito negativo não ocorreu durante o episódio de tratamento, mas depois, o que indica que o curto tempo de administração causou um efeito rebote. A justificativa para um efeito rebote é que os níveis de vitamina C diminuem para um nível ainda mais baixo do que antes do tratamento porque a administração leva a uma maior atividade das enzimas que metabolizam a vitamina C. Assim, ao administrá-la apenas por um curto período de tempo, [49]

Com isso podemos aprender que é de vital importância administrar vitamina C por um tempo suficiente, até que a recuperação seja alcançada. E pode ser razoável continuar administrando vitamina C após a recuperação, por via intravenosa ou em casa em altas doses orais, com base no nível de tolerância intestinal [42] e reduzir apenas ligeiramente a dose nas semanas seguintes, para garantir que o corpo e a enzima a atividade pode se adaptar de acordo com a dose decrescente, de modo que o nível de vitamina C não diminua muito ou muito rapidamente, o que poderia aumentar o risco de desenvolver uma nova infecção ou outras condições.

"Comece a dar aos pacientes com sepse 25 gramas de vitamina C a cada seis horas, e todos serão salvos, a menos que estejam literalmente à beira da morte quando a vitamina C foi iniciada." - (Thomas E. Levy, MD, JD)

Uma revisão que investigou o risco de efeitos adversos da terapia com doses muito altas de vitamina C (50 a 100 g/d) não encontrou evidências consistentes de que essa terapia seja mais prejudicial do que um placebo. [35,50] No entanto, eventos adversos não podem ser excluídos completamente e, em alguns casos raros, eventos como nefropatia por oxalato ou erro no glicosímetro são possíveis. Embora o corpo metabolize a vitamina C para produzir pequenas quantidades de oxalato, para indivíduos com função renal normal, a vitamina C IV não contribui para cálculos renais de oxalato de cálcio. Fontes mais importantes de oxalato para a maioria dos indivíduos são a quantidade de vegetais crucíferos, chá e outras fontes na dieta. Esses oxalatos se ligam ao excesso de cálcio presente em nossos laticínios, alimentos fortificados e suplementos. Para prevenir cálculos de oxalato, em geral, e ao tomar vitamina C oral, é importante beber quantidades adequadas de líquidos e evitar níveis excessivos de cálcio na dieta. Além disso, suplementos de magnésio (300-500 mg/dia, em malato, citrato, [51] Oxalato urinário elevado é um fator de risco para litíase renal apenas em pacientes com doença renal preexistente. [52] Em pacientes com doença renal ou lesão renal (devido a doença grave), é recomendável monitorar os rins em associação com a administração de vitamina C. O tratamento precoce com altas doses de vitamina C durante os estágios iniciais da sepse será muito menor probabilidade de causar problemas como a nefropatia por oxalato em comparação com uma situação em que o tratamento começa tarde, enquanto órgãos como os rins já foram significativamente prejudicados. Portanto, o monitoramento renal é importante durante o tratamento com altas doses de vitamina C IV.

Em pacientes com deficiência da enzima G6PD (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase), altas doses de vitamina C podem levar à hemólise. [50] No entanto, essa deficiência não é necessariamente uma contra-indicação contra doses moderadamente altas de vitamina C. "O nível de G6PD deve ser avaliado antes de iniciar a vitamina C intravenosa (IVC). (Na Clínica Riordan, as leituras de G6PD renderam cinco casos de anormalidade baixos níveis. IVC subsequente a 25 gramas [25.000 mg] ou menos não mostrou hemólise ou efeitos adversos.)" [53] Portanto, embora o IV-C geralmente não seja recomendado para pacientes com deficiência de G6PD, o IV-C parece ser seguro para pacientes com deficiência de G6PD em doses de infusão moderadas de 25g. A

Riordan Clinic recomenda verificar os níveis de G6PD nos glóbulos vermelhos antes do início da terapia IV-C. Em pacientes com sobrecarga grave de ferro, altas doses de vitamina C também podem ser contraindicadas.

Vitamina D

A vitamina D é importante para a ativação da defesa imunológica e muitos estudos mostram que um nível suficiente está associado a um risco muito menor de infecções. Em todo o mundo, 75% dos adultos têm um nível insuficiente de vitamina D, abaixo de 30 ng/ml, [54] que é um importante fator de risco para doenças infecciosas. Indivíduos com nível >38 ng/ml tiveram um risco 50% menor de infecção respiratória adquirida na comunidade. [55] Um nível suficiente também pode proteger contra infecções hospitalares. [56]

A suplementação de vitamina D (colecalfiferol), diária ou semanal, pode reduzir o risco de infecções virais, bacterianas e fúngicas específicas e, conseqüentemente, pode reduzir a necessidade de antibióticos. [56,57] Uma meta-análise recente mostrou que a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de gripe em 22%. [58] Suplementação diária de 5000 UI. reduziu drasticamente o risco de uma doença semelhante à gripe em profissionais de saúde. [59] A suplementação profilática de vitamina D demonstrou estar associada a um risco reduzido de infecção por SARS-Cov-2, casos graves e mortalidade por Covid-19 em vários estudos, especialmente quando um nível bem acima de 30 ng/ml é alcançado com a suplementação. [60,61]

Estudos recentes mostraram que a suplementação diária de vitamina D pode reduzir o risco de infecção por SARS-CoV-2, [62] e aqueles que receberam duas doses em bolos de vitamina D, seguidas de suplementação diária de 5.000 UI por vários meses tiveram um risco muito menor de desenvolver uma infecção sintomática por Covid-19 do que aqueles que não receberam doses em bolos e tomaram apenas 2.000 UI diariamente.

Um estudo recente mostrou que indivíduos com baixos níveis basais de vitamina D correm maior risco de infecção respiratória superior, mas também obtêm a maior redução de risco (70% menor) com a suplementação. [63] O risco de infecções do trato urinário pode ser reduzido pela metade com a suplementação semanal de vitamina D. [64] Ao reduzir o risco de infecções, um nível mais saudável de vitamina D pode ajudar a prevenir muitos casos de sepse.

Para pacientes que já apresentam infecção grave, o tratamento com alta dose de vitamina D (200.000 UI por 5 dias) pode promover a recuperação e reduzir o risco de evolução para sepse. [65] Em pacientes com pneumonia associada à ventilação, a administração de altas doses de vitamina D reduziu o risco de morte em 58%, [66] e a suplementação de vitamina D pode reduzir o risco de um episódio repetido de pneumonia em 30%. [67]

Em pacientes hospitalizados com infecção viral grave, a administração precoce de vitamina D como calcifediol reduziu o risco de internação na unidade de terapia intensiva e mortalidade em 80% [68,69] - sugerindo que a administração precoce de calcifediol também pode ser uma ótima solução para prevenir a sepse. Calcifediol tem a vantagem de aumentar o nível de vitamina D (25(OH)D) muito mais rápido que o colecalfiferol - e especialmente em pacientes com doenças agudas, cada segundo conta. Portanto, o calcifediol (administrado em doses repetidas durante vários dias e semanas) é a forma preferida para uso em uma doença aguda.

A suplementação de vitamina D (administração parenteral) como colecalciferol reduziu significativamente a mortalidade em pacientes gravemente enfermos, bem como melhorou e acelerou a recuperação da sepse neonatal e urosepse. [70-72] No entanto, o colecalciferol nem sempre é eficaz na sepse aguda [73], o que pode ser devido ao atraso na conversão. Na sepse aguda, o calcifediol pode ser preferível.

Se o calcifediol não estiver disponível, o colecalciferol pode ser administrado para tratar e melhorar a recuperação de doenças infecciosas graves, a fim de reduzir a incidência de sepse. Mas um fator muito importante a considerar é que sempre que calcifediol ou colecalciferol é administrado, é de vital importância fornecer doses repetidas durante vários dias ou semanas, em vez de uma única dose alta. Embora alguns estudos indiquem que altas doses únicas também podem ter efeitos positivos, os resultados nem sempre foram consistentes. Por exemplo, em pacientes com covid gravemente doentes, uma única administração de alta dose de colecalciferol (como 200.000 ou 500.000 UI durante um dia) costuma ser ineficaz. [74,75]

Por outro lado, a administração de doses repetidas e um pouco mais baixas de colecalciferol ou calcifediol levou a resultados positivos muito mais confiáveis em pacientes hospitalizados com covid-19 grave, incluindo recuperação mais rápida e menor risco de progressão da doença, internação em UTI e mortalidade. [68,76-78] Isso ocorre porque altas doses únicas (doses em bolos muito pouco frequentes) podem às vezes até ter um efeito inibitório no sistema imunológico. Eles podem desencadear fatores compensatórios que desligam os processos de ativação hormonal e resultam em uma regulação negativa da vitamina D ativa (1,25(OH)2D). Assim, embora altas doses em bolos possam aumentar o nível de vitamina D (25(OH)D), a ativação da vitamina D pode ser diminuída por tais altas doses únicas infrequentes, que podem inibir a regulação imune. Por outro lado, uma dosagem mais moderada em intervalos mais curtos (diários ou semanais) não desencadeia tais fatores de compensação. Além disso, o colecalciferol, que tem uma meia-vida de 20 horas, tem atividade intracelular e efeitos celulares ainda maiores do que a forma de armazenamento 25(OH)D ou a forma ativa/hormonal 1,25(OH)2D da vitamina D. [79]

Portanto, a ingestão frequente de doses moderadas é bioquimicamente razoável e a dosagem pouco frequente de doses muito altas não é natural e bioquimicamente inadequada. Infelizmente, estudos que administraram altas doses únicas de colecalciferol e que, portanto, não mostraram alta eficácia, foram amplamente citados como "evidência contra a vitamina D" para prevenir ou tratar doenças infecciosas como a covid-19. Pelas razões explicadas acima, tais reportagens são extremamente enganosas. Os estudos mencionados acima [54-78] mostraram claramente que o colecalciferol ou especialmente o calcifediol, administrado em doses repetidas, melhorou muito os resultados do Covid-19.

É importante observar que, embora uma combinação de altas doses de vitamina C e vitamina D possa ter efeitos sinérgicos positivos e ajudar a salvar vidas de pacientes gravemente doentes, nenhum ensaio clínico testou essa combinação. Como a vitamina D pode aumentar os níveis de cálcio, incluindo os níveis de cálcio na urina, ao tentar essa abordagem em pacientes com doença renal ou lesão renal, pode ser aconselhável monitorar os rins e garantir que seja administrado líquido suficiente. A hidratação com limão fresco e água ajudará a diluir a urina e reduzirá consideravelmente o risco de formação de cálculos de oxalato. E como sugerido acima, o magnésio (como citrato, malato ou cloreto) também evita que o cálcio precipite com oxalato para formar

cálculos, portanto, para reduzir ainda mais o risco de formação de cálculos, vitamina C ou vitamina D pode ser tomada em combinação com magnésio. [80]

Nota: Este artigo não fornece ou substitui aconselhamento médico, pois é apenas para fins educacionais. Antes de tomar qualquer suplemento ou medicamento ou antes de fazer qualquer mudança no estilo de vida, consulte um médico qualificado que pode fornecer aconselhamento personalizado e detalhes dos riscos e benefícios com base em seu histórico médico e situação. Ambos os suplementos e medicamentos (sem receita médica) podem ter efeitos colaterais que não estão listados neste artigo. Interações entre medicamentos e suplementos podem ser possíveis em alguns casos. Este artigo não pretende listar todos os benefícios e riscos potenciais (incluindo efeitos colaterais) dos tratamentos descritos. Além disso, alguns dos tratamentos aqui descritos não devem ser usados antes de uma cirurgia devido à sua forte eficácia antitrombótica.

Nota do editor: A segunda parte deste artigo também será publicada pelo *Orthomolecular Medicine News Service*. Incluirá discussão sobre zinco, N-acetilcisteína (NAC) e glicina, probióticos, curcumina, cominho preto, cártamo amarelo, xuebijing, acupuntura, nutrição, jejum, saúde intestinal e alívio do estresse psicológico.

(Max Langen descobriu que seus próprios problemas de saúde foram muito aliviados pela medicina ortomolecular. Ele está atualmente trabalhando em um livro sobre isso e tem planos de se qualificar como terapeuta. Dra. Petra Wiechel é médica-chefe da Swiss Mountain Clinic na Suíça [<https://www.swissmountainclinic.com>]. Ela é especialista em medicina biológica e ortomolecular e trata seus pacientes de forma holística.)

Referências:

- 1: Florescu DF, Kalil AC (2014) A ligação complexa entre influenza e sepse grave. *Virulência*. 5:137-142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24253109>
- 2: AlQadheeb N, AlMubayedh H, AlBadrani S, et al. (2023) Impacto de comorbidades comuns no consumo de antimicrobianos e mortalidade entre pacientes com COVID-19 gravemente enfermos: um estudo retrospectivo de dois centros na Arábia Saudita. *Clin Infect Pract*. 19:100229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168925>
- 3: Mayo Clinic (2023) Sepse. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sepsis/symptoms-causes/syc-20351214>
- 4: Schlapbach LJ, Kissoon N, Alhawsawi A, et al. (2020) Dia Mundial da Sepse: uma agenda global para atingir uma das principais causas de morbidade e mortalidade. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 319:L518-L522. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812788>
- 5: Donnino MW, Cocchi MN, Saliccioli JD, et al. (2011) Os níveis de coenzima Q10 são baixos e podem estar associados à cascata inflamatória no choque séptico. *Crit Care*. 15:R189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21827677>
- 6: Vassiliou AG, Mastora Z, Jahaj E, et al. 2021 Os níveis séricos de coenzima Q10 diminuíram em pacientes sépticos gravemente doentes: resultados de um estudo preliminar. *Biol Res Enfermeiras*. 23:198-207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705879>
- 7: Soltani R, Alikiaie B, Shafiee F, et al. (2020) Coenzima Q10 melhora a sobrevivência e reduz marcadores inflamatórios em pacientes sépticos. *Bratisl Lek Listy*. 121:154-158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115970>

- 8: Donnino MW, Mortensen SJ, Andersen LW, et al. (2015) Ubiquinol (coenzima Q10 reduzida) em pacientes com sepse grave ou choque séptico: um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Crit Care*. 19:275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130237>
- 9: Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Nayebzadeh B (2014) Administração de coenzima q10 em pneumonia adquirida na comunidade em idosos. *Irã Red Crescent Med J*. 16:e18852. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25763241>
- 10: Israel A, Schäffer AA, Cicurel A, et al. (2021) Identificação de medicamentos associados à redução da gravidade do COVID-19 - um estudo de caso-controle em uma grande população. *Elife*. 10:e68165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313216>
- 11: Stark KD, Van Elswyk ME, Higgins MR, et al. (2016) Pesquisa global dos ácidos graxos ômega-3, ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico na corrente sanguínea de adultos saudáveis. *Prog Lipid Res*. 63:132-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216485>
- 12: Pradelli L, Mayer K, Klek S, et al. (2020) Nutrição parenteral enriquecida com ácidos graxos ω-3 em pacientes hospitalizados: revisão sistemática com meta-análise e análise sequencial de ensaios. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 44:44-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250474>
- 13: Wang C, Han D, Feng X, Wu J (2020) A suplementação com ácidos graxos ômega-3 está associada a resultados favoráveis em pacientes com sepse: uma meta-análise atualizada. *J Int Med Res*. 48:300060520953684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373266>
- 14: Pradelli L, Klek S, Mayer K, et al. (2020) Nutrição parenteral contendo ácidos graxos ômega-3 em pacientes de UTI: revisão sistemática com meta-análise e análise de custo-efetividade. *Crit Care*. 24:634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33143750>
- 15: Asher A, Tintle NL, Myers M, et al. (2021) Ácidos graxos ômega-3 no sangue e morte por COVID-19: um estudo piloto. *Prostaglandinas Leukot Ácidos Graxos Essentes*. 166:102250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516093>
- 16: Sedighiyan M, Abdollahi H, Karimi E, et al. (2021) A suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 melhora os sintomas clínicos em pacientes com Covid-19: um ensaio clínico randomizado. *Int J Clin Pract*. 75:e14854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516692>
- 17: Minich DM, Henning M, Darley C, et al. (2022) A melatonina é a "próxima vitamina D"? Uma revisão da ciência emergente, usos clínicos, segurança e suplementos dietéticos. *Nutrientes*. 14:3934. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235587>
- 18: Mocayar Marón FJ, Ferder L, Reiter RJ, Manucha W. (2020) Proteção mitocondrial diária e sazonal: Desvendando possíveis mecanismos comuns envolvendo vitamina D e melatonina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 199:105595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954766>
- 19: Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW (2022) Uso de melatonina e o risco de mortalidade em 30 dias entre veteranos dos EUA com sepse: um estudo retrospectivo. *J Pineal Res*. 73:e12811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35652450>
- 20: Taher A, Shokoohmand F, Abdoli E, et al. (2022) Um estudo piloto sobre o tratamento com melatonina em pacientes com choque séptico precoce: resultados de um estudo controlado randomizado de centro único. *Ir J Med Sci*. 191:1913-1924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34468959>
- 21: Mansilla-Roselló A, Hernández-Magdalena J, Domínguez-Bastante M, et al. (2023) Um estudo fase II, de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para explorar a eficácia e a segurança da melatonina intravenosa em pacientes cirúrgicos com sepse grave admitidos na unidade de terapia intensiva. *J Pineal Res*. 74:e12845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36428216>
- 22: Hasan ZT, Atrakji DMQYMAA, Mehuaiden DAK (2022) O efeito da melatonina na trombose, sepse e taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19. *Int J Infect Dis*. 114:79-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653660>

- 23: Farnoosh G, Akbari qomi M, Badri T, et al. (2022) Eficácia de uma dose baixa de melatonina como terapia adjuvante em pacientes hospitalizados com COVID-19: um ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Arch Med Res. 53:79-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229896>
- 24: Alizadeh Z, Keyhanian N, Ghaderkhani S, et al. (2021) Um estudo piloto sobre o controle da inflamação da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) usando suplemento de melatonina. Iran J Allergy Asthma Immunol. 20:494-499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418903>
- 25: Ameri A, Frouz Asadi M, Ziaei A, et al. (2023) Eficácia e segurança da melatonina oral em pacientes com COVID-19 grave: um estudo controlado randomizado. Inflammofarmacologia. 31:265-274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36401728>
- 26: Anderson G, Vaillancourt C, Maes M, Reiter RJ (2017) Amamentação e o eixo intestino-cérebro: existe um papel para a melatonina? Conceitos de Biomol. 8:185-195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723608>
- 27: Ashraf RN, Jalil F, Zaman S, et al. (1991) Amamentação e proteção contra sepse neonatal em uma população de alto risco. Arch Dis Child. 66:488-490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2031606>
- 28: Raihana S, Dibley MJ, Rahman MM, et al. (2019) Início precoce da amamentação e doença grave no período inicial do recém-nascido: um estudo observacional na área rural de Bangladesh. PLoS Med. 16:e1002904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469827>
- 29: Henderson R, Kim S, Lee E (2018) Uso de melatonina como terapia adjuvante na sepse neonatal: uma revisão sistemática e meta-análise. Complemento Ther Med. 39:131-136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012383>
- 30: Anderson G, Reiter RJ. (2020) Melatonina: Papéis na gripe, Covid-19 e outras infecções virais. Rev Med Virol. 30:e2109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314850>
- 31: Bahrampour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, et al. (2020) Potenciais da melatonina contra infecções virais, incluindo COVID-19: evidências atuais e novas descobertas. Res. de Vírus 287:198108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768490>
- 32: Anderson G, Maes M, Markus RP, Rodriguez M. (2015) Vírus Ebola: melatonina como uma opção de tratamento prontamente disponível. J Med Virol. 87:537-543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611054>
- 33: Srinivasan V, Zakaria R, Mohamed M, Saleh RM. (2014) Efeitos dos derivados da melatonina no parasita da malária humana Plasmodium falciparum. Descoberta recente de drogas imunológicas Pat Endocr Metab. 8:102-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935182>
- 34: Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, et al. (2010) Malária: implicações terapêuticas da melatonina. J Pineal Res. 48:1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20025640>
- 35: Fujii T, Lankadeva YR, Bellomo R. (2022) Atualização sobre a administração de vitamina C em doenças críticas. Curr Opin Crit Care. 28:374-380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797532>
- 36: Fujii T, Salanti G, Belletti A, et al. (2022) Efeito da vitamina C adjuvante, glicocorticóides e vitamina B1 na mortalidade a longo prazo em adultos com sepse ou choque séptico: uma revisão sistemática e uma meta-análise de rede de componentes. Medicina Intensiva. 48:16-24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750650>
- 37: Lee ZY, Ortiz-Reyes L, Lew CCH, et al. (2023) Monoterapia intravenosa de vitamina C em pacientes gravemente doentes: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com análise sequencial de ensaios. Ana Terapia Intensiva. 13:14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36882644>
- 38: Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini ÂM, et al. (2022) Regimes à base de vitamina C para sepse e choque séptico: revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. J Crit Care. 71:154099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35763993>
- 39: Wen C, Li Y, Hu Q, et al. (2023) IV Vitamina C na Sepse: A Última Revisão Sistemática e Meta-Análise. Int J Clin Pract. 2023:6733465. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36743822>

- 40: Maio CN, Bellomo R, Lankadeva YR. (2021) Potencial terapêutico da megadosagem de vitamina C para reverter a disfunção de órgãos na sepse e COVID-19. Br J Pharmacol. 178:3864-3868. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061355>
- 41: Cathcart RF 3rd. (1984) Vitamina C no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Hipóteses médicas. 14:423-433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6238227>
- 42: Robert F. Cathcart. (1981) O Método de Determinação de Doses Adequadas de Vitamina C para o Tratamento de Doenças por Titulação para Tolerância Intestinal. Orthomol Psychiatry 10:125-
132. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0306987781901262> <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=56f2c9d26bd604ae97fd3df494e4b17d4f1238b8>
- 43: Saul AW (2016) Vitamina C Cura Pneumonia. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v12n17.shtml>
- 44: Cathcart RF (1981) Vitamina C, titulação para tolerância intestinal, anascorbemia e escorbuto induzido agudo. Med Hypotheses 7:1359-1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7321921> <https://visionearth.org/downloads/Cathcart-vitamin-c-titrating.pdf>
- 45: Cheng RZ. (2020) A dose intravenosa precoce e alta de vitamina C pode prevenir e tratar a doença de coronavírus 2019 (COVID-19)? Droga Médica Descoberta. 5:100028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328576>
- 46: Cheng, Ricardo. (2020) Tratamento bem-sucedido com altas doses de vitamina C em pacientes com infecção grave e crítica por COVID-19. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>
- 47: Audette AJ, Johnson RR (2021) Ácido Ascórbico Intravenoso em Alta Dose em Pacientes com COVID-19: Relato de Caso. J Orthomol Med. 36(3) <https://isom.ca/article/high-dose-intravenous-ascorbic-acid-in-covid-19-patients-a-case-report>
- 48: Wang K, Yin L, Song Y, et al. (2022) O uso de hidrocortisona, ácido ascórbico e tiamina em pacientes com sepse e choque séptico - uma revisão sistemática. J Pharm Pract. 8971900221097193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35465689>
- 49: Hemilä H, Chalker E. (2023) A interrupção abrupta da vitamina C de pacientes na UTI pode aumentar a mortalidade: análise secundária do estudo LOVIT. Eur J Clin Nutr. 77:490-494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36539454>
- 50: Yanase F, Fujii T, Naorungroj T, et al. (2020) Danos da terapia IV de alta dose de vitamina C em pacientes adultos: uma revisão de escopo. Crit Care Med. 48:e620-e628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404636>
51. OMNS Editorial Review Board (2020) Justificativa para o tratamento com vitamina C de COVID-19 e outros vírus. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n21.shtml>
52. Maikranz P, Holley JL, Parks JH, et al. (1989) A hipercalcúria gestacional causa supersaturações patológicas de oxalato de cálcio na urina. Rim Int. 36:108-113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2811052>
53. Riordan Clinic (2013) Protocolo Riordan IVC para tratamento adjuvante do câncer: Ascorbato intravenoso como agente modificador de resposta quimioterapêutica e biológica. <https://riordanclinic.org/research-study/vitamin-c-research-ivc-protocol> https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/11/Riordan_IVC_Protocol.pdf
- 54: Reddy P, Edwards LR. (2019) Suplementação de magnésio na deficiência de vitamina D. Sou J Ther. 26:e124-e132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471760> https://journals.lww.com/americantherapeutics/fulltext/2019/02000/Magnesium_Supplementation_in_Vitamin_D_Deficiency.20.aspx

- 55: Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. (2010) Serum 25-hidroxivitamina d e a incidência de infecções virais agudas do trato respiratório em adultos saudáveis. PLoS One. 5:e11088. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20559424>
- 56: Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, et al. (2014) Associação entre nível pré-operatório de 25-hidroxivitamina D e infecções hospitalares após cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux. JAMA Cir. 149:112-118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284777>
- 57: Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. (2019) Suplementação de vitamina D para prevenir infecções respiratórias agudas: meta-análise de dados de participantes individuais. Avaliação Tecnológica em Saúde. 23:1-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675873>
- 58: Zhu Z, Zhu X, Gu L, et al. (2022) Association Between Vitamin D and Influenza: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Frente Nutr. 8:799709. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071300>
- 59: van Helmond N, Brobyn TL, LaRiccia PJ, et al. (2022) Suplementação de vitamina D3 em 5.000 UI diariamente para a prevenção de doenças semelhantes à gripe em profissionais de saúde: um ensaio clínico randomizado pragmático. Nutrientes. 15:180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615837>
- 60: Gibbons JB, Norton EC, McCullough JS, et al. (2022) Associação entre suplementação de vitamina D e infecção e mortalidade por COVID-19. Sci Rep. 12:19397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371591>
- 61: Oristrell J, Oliva JC, Casado E, et al. (2022) Suplementação de vitamina D e risco de COVID-19: um estudo de coorte de base populacional. J Endocrinol Invest. 45:167-179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273098>
- 62: Villasis-Keever MA, López-Alarcón MG, Miranda-Novales G, et al. (2022) Eficácia e segurança da suplementação de vitamina D para prevenir COVID-19 em profissionais de saúde da linha de frente. Um ensaio clínico randomizado. Arch Med Res. 53:423-430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35487792>
- 63: Karonova TL, Chernikova AT, Golovatyuk KA, et al. (2022) A ingestão de vitamina D pode reduzir a morbidade da infecção por SARS-CoV-2 em profissionais de saúde. Nutrientes. 14:505. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276863>
- 64: Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. (2016) Prevenção de infecções do trato urinário com suplementação de vitamina D 20.000 UI por semana durante cinco anos. Resultados de um RCT incluindo 511 indivíduos. Infect Dis (Londres). 48:823-828. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357103>
- 65: Sarhan N, Abou Warda AE, Sarhan RM, et al. (2022) Evidência da eficácia de uma alta dose de vitamina D no estado de hiperinflamação em pacientes com COVID-19 moderado a grave: um ensaio clínico randomizado. Medicina (Kaunas). 58:1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36295519>
- 66: Miroliaee AE, Salamzadeh J, Shokouhi S, Sahraei Z. (2018) O estudo do efeito da administração de vitamina D na PCR e na interleucina-6 como biomarcadores prognósticos de pneumonia associada ao ventilador. J Crit Care. 44:300-305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248753>
- 67: Yang C, Lu Y, Wan M, et al. (2021) Eficácia da suplementação de vitamina D em altas doses como tratamento adjuvante na pneumonia: revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados randomizados. Nutri Clin Pract. 36:368-384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037694>
- 68: Nogueira X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, et al. (2021) Tratamento com calcifediol e resultados relacionados ao COVID-19. J Clin Endocrinol Metab. 106:e4017-e4027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097036>

- 69: Alcala-Diaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, et al. (2021) Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrientes*. 13h1760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064175>
- 70: Menger J, Lee ZY, Notz Q, e outros. (2022) Administração de vitamina D e seus metabólitos em pacientes adultos gravemente doentes: uma revisão sistemática atualizada com meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Crit Care*. 26:268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36068584>
- 71: Hagag AA, El Fragy MS, Houdeeb HA. (2020) Valor terapêutico da vitamina D como terapia adjuvante em neonatos com sepse. *Infectar alvos de drogas de desordem*. 20:440-447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241441>
- 72: Jokar A, Ahmadi K, Taherinia A, et al. (2018) Os efeitos da vitamina D injetada no prognóstico de pacientes com urosepsia. *Horm Metab Res*. 50:383-388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621811>
- 73: Ding F, Zang B, Fu J, Ji K. [Efeito da vitamina D3 na gravidade e prognóstico de pacientes com sepse: um estudo prospectivo randomizado duplo-cego placebo]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017 fev;29(2):106-110. Chinês.
- 74: Cannata-Andía JB, Díaz-Sottolano A, Fernández P, et al. Um único bolus oral de 100.000 UI de colecalciferol na admissão hospitalar não melhorou os resultados na doença COVID-19: o ensaio clínico internacional multicêntrico randomizado COVID-VIT-Da. *BMC Med*. 20:83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35177066>
- 75: Mariani J, Antonietti L, Tajer C, et al. (2022) Alta dose de vitamina D versus placebo para prevenir complicações em pacientes com COVID-19: ensaio clínico controlado randomizado multicêntrico. *PLoS One* 17:e0267918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622854>
- 76: De Niet S, Trémège M, Coffiner M, et al. (2022) Efeitos positivos da suplementação de vitamina D em pacientes hospitalizados por COVID-19: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Nutrientes*. 14h3048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893907>
- 77: Torres M, Casado G, Vigón L, et al. (2022) Alterações na resposta imune contra SARS-CoV-2 em indivíduos com COVID-19 grave tratados com alta dose de vitamina D. *Biomed Pharmacother*. 150:112965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35468580>
- 78: Sánchez-Zuno GA, González-Estevez G, Matuz-Flores MG, et al. (2021) Níveis de vitamina D em pacientes ambulatoriais com COVID-19 do oeste do México: correlação clínica e efeito de sua suplementação. *J Clin Med*. 10:2378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071293>
- 79: Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. (2021) Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review. *JBMR Plus* 5:e10567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34950828>
80. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, Abdollahi A. (2020) Efeito da suplementação de magnésio na depuração do lactato em pacientes críticos com sepse grave: um ensaio clínico randomizado. *Eur J Clin Pharmacol*. 76:175-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814044>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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