

PARA LIBERAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 20 de setembro de 2022

NIACIN for COVID

**Como a niacina, a niacinamida e o NAD podem ajudar no longo COVID-19
por W. Todd Penberthy, PhD**

OMNS (20 de setembro de 2022) Demonstrou-se que apenas 1.000 miligramas por dia de niacinamida, que custa cerca de 5 centavos, reduzem claramente a mortalidade em pacientes com lesão renal aguda (IRA) relacionada ao COVID-19 em 25% [\[1\]](#) Observaram os investigadores que "a niacinamida administrada para a prevenção da progressão da IRA relacionada ao COVID-19 foi segura e associada à redução do risco estimado de morte ou à necessidade de terapia de substituição renal em comparação com controles históricos. A associação foi mais forte na IRA grave".

Dado que a niacinamida e/ou niacina (vitamina B3) são dosadas rotineiramente em níveis muito mais altos, geralmente envolvendo 1.000 mg tomados 3x/d (TID) e também que esses níveis mais altos proporcionam maiores benefícios, é provável que benefícios ainda maiores do COVID-19 pode ocorrer ao usar essas doses mais altas de niacina/niacinamida após administração regular para pacientes com COVID19. [\[2\]](#)

Necessidades mais altas atendidas por doses mais altas

Eu pessoalmente tomo 2.000 mg TID, totalizando 6.000 mg/dia de niacina - e meus lipídios são sempre perfeitos e também minhas enzimas hepáticas estão bem. Na verdade, a niacina agora é conhecida por reduzir o fígado gorduroso e está em desenvolvimento para tratar a doença hepática gordurosa não alcoólica. [\[3,4\]](#) Portanto, não se deixe enganar pelo mito de que a niacina é tóxica para o fígado. Isso foi mostrado apenas para formulações de liberação temporizada e não para a forma mais comum, a forma de liberação imediata mais barata. [\[5\]](#)

Como Stephen McConnell e eu detalhamos em uma publicação ortomolecular anterior, 500 mg de niacina 3x ao dia (TID) podem efetivamente reverter os estágios da doença renal crônica, especialmente quando usados em conjunto com bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio). [\[6\]](#) Essa atividade foi comprovada em vários ensaios clínicos e em estudos de caso. Ainda assim, o uso desses agentes comuns de centavos por dia infelizmente não são comuns na prática da nefrologia, pois de alguma forma persistem os mitos de que deve ser mais complicado.

Sem equívocos, os benefícios de altas doses de vitamina B3 como niacinamida ou niacina para o tratamento de COVID-19 e DRC estão agora comprovados. Além disso, trata-se de terapias seguras que são utilizadas há mais de 50 anos com segurança inigualável. Na verdade, a niacina é tão importante para a saúde humana básica que o governo dos EUA ordenou a fortificação de farinha e arroz processados na década de 1940, salvando incontáveis milhares de vidas. [\[7\]](#)

Farmacologia de rede aponta para niacina

No campo emergente da farmacologia de rede, o benefício de tratar a multimorbidade com niacina foi identificado como excepcionalmente promissor. A triagem de farmacologia e bioinformática de rede foi realizada com critérios definidos para identificar pequenas moléculas que podem ter atividades antivirais, anti-inflamatórias e imunomoduladoras favoráveis. O tratamento com niacina foi proeminentemente identificado com base em cinco alvos principais desejáveis e na expressão de 14 genes que modificou favoravelmente. [8] Os pesquisadores concluíram que a niacina pode fornecer benefícios terapêuticos como tratamento para pacientes com COVID-19 com base em efeitos favoráveis em importantes vias de sinalização que controlam o resultado, abrindo caminho para ensaios clínicos.

Noções básicas sobre COVID-19 e NAD

Doenças infecciosas virais como a doença de coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) estimulam uma resposta imune que pode ter um efeito desastroso quando não controlada, levando a tempestades mortais de citocinas. Em última análise, esse processo esgota ativamente o NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) nas células infectadas. Assim, muitos precursores de NAD foram testados para combater essa deficiência da molécula essencial de NAD causada por vírus. [9]

Os fatores de risco para maior suscetibilidade ao COVID-19 são idade, resistência à insulina e diabetes. Baixas concentrações de NAD são comumente observadas com o envelhecimento e no diabetes. A depleção do NAD foi relatada em pacientes graves com COVID-19. Além disso, sabe-se que a expressão de genes que controlam a biossíntese de NAD a partir de precursores (vitamina B3s) é alterada após a infecção por SARS-CoV-2. [10] Muitas enzimas celulares utilizam NAD em suas reações bioquímicas. Quando essas enzimas são moduladas com drogas, o NAD pode controlar as respostas imunes, de modo que os pesquisadores concluem que o aumento do NAD é "um componente acionável". A niacina de centavos por dia administrada em doses divididas pode servir melhor para prevenir a deficiência catastrófica de NAD.

Prática médica padrão e a falta de ensaios que examinem o básico

Infelizmente, na medicina padrão, muitas vezes há pouca consideração científica da possibilidade de que simplesmente precisamos de mais do que impede a maioria de nós de sucumbir à doença do COVID-19 em primeiro lugar. Quantidades adequadas de nutrientes essenciais e sono de alta qualidade suficiente podem permitir que o corpo se recupere das deficiências de moléculas essenciais induzidas por vírus e evite a morte por sepse.

A maioria dos ensaios clínicos de medicamentos para COVID-19 é principalmente orientada para o lucro e envolve pequenas moléculas ou produtos biológicos xenobióticos patenteáveis, com relativamente pouca investigação sistêmica dos fundamentos que são responsáveis por manter a população que não sucumbe ao COVID-19 resistente ao desenvolvimento de doenças.

Com apenas algumas exceções, os pacientes são mais bem atendidos se começarmos seguindo o acrônimo KISS ("keep it simple, estúpido"), certificando-se de que todas as vias bioquímicas estejam repletas de todos os cofatores e moléculas essenciais necessários. Ao seguir uma abordagem ortomolecular básica do KISS, estamos auxiliando em todas as etapas em qualquer via bioquímica necessária para combater de maneira ideal os patógenos de

maneira consistente com um sistema imunológico funcional saudável. As abordagens monoterapêuticas são necessárias para fazer avanços na ciência básica, mas raramente beneficiam os pacientes e são uma preocupação ética em ambientes de ensaios clínicos. Novamente, é melhor garantir que os níveis adequados de todos os nutrientes essenciais estejam presentes para que as vias bioquímicas de várias etapas possam funcionar até a conclusão.

Vitamina B3 em NAD

A niacina e a niacinamida são precursoras da molécula NAD, necessária para mais de 400 funções genéticas diferentes, muitas das quais são essenciais para manter a célula viva. [11] Polimorfismos genéticos dentro do domínio de ligação a NAD conferem diferentes dependências de vitamina B3. Alguns indivíduos possuem genes que conferem uma afinidade de ligação menor que a usual para a enzima que se liga à molécula NAD. Consequentemente, esses indivíduos precisam de maiores quantidades de vitamina B3 para atingir os níveis mais altos de NAD necessários para alcançar a função gênica competente. [12]

Mecanismos de esgotamento

A vitamina B3 é única e nosso conhecimento sobre ela é diferenciado em comparação com as outras vitaminas na quantidade de pesquisas científicas relevantes. Talvez se saiba mais sobre os detalhes moleculares das degradações de proteínas que causam a depleção aguda e crônica dos níveis de NAD da vitamina B3 do que para qualquer outra vitamina. Em contraste, as consequências da deficiência de vitamina B1 (tiamina) e seus mecanismos são lamentavelmente pouco estudados. Muito mais atenção deve ser dedicada a essas questões, especialmente porque as deficiências de vitamina B1 claramente causam uma apresentação clínica que se assemelha à doença de Alzheimer, uma condição para a qual quase não temos tratamento eficaz.

Uma função do NAD é servir como substrato na reação da poli ADP-ribose polimerase (PARP), que está envolvida em muitas funções celulares essenciais, incluindo o reparo do DNA em resposta a danos no DNA. No entanto, a hiperativação de PARP1 esgota rapidamente o NAD, levando à morte celular catastrófica. Há muito se sabe que a morte celular hiperativada por PARP1 devido a choque isquêmico, dano ao DNA ou outros estímulos pode ser prevenida por pré-incubação ou suplementação com vitamina B3 como NAD ou niacina ou niacinamida. Este efeito é particularmente dramático em neurônios que são energeticamente exigentes. O SARS-CoV-2 demonstrou experimentalmente regular as enzimas PARP, que degradam o NAD. [10] Novamente, a intervenção mais racional seria aumentar a oferta de NAD+. Isso pode ser feito de forma barata por niacina ou niacinamida suplementar.

O conhecimento dos mecanismos que causam o esgotamento ativo do NAD e até mesmo uma maior dependência herdada geneticamente do NAD é cada vez mais adquirido à medida que a pesquisa sobre a biologia do NAD avança. A COVID-19 é uma doença na qual vias conhecidas são ativadas para causar uma maior necessidade de vitamina B3. No entanto, muitas outras vias que requerem altos níveis de vitamina B3 também são conhecidas.

Três principais mecanismos que causam a depleção de NAD são bem compreendidos. Em primeiro lugar, a depleção de NAD é provavelmente mais agudamente causada pela hiperativação da enzima poli-ADP ribose polimerase (PARP1), que pode causar rapidamente a

depleção de NAD na reação de polimerização de PAR, levando à morte celular rápida. A atividade de PARP1 é estimulada por danos no DNA. Muitos outros estresses e, sob condições definidas, a morte celular pode ser evitada aumentando os níveis de NAD ou inibindo a enzima PARP1.

Em segundo lugar, uma diminuição mais lenta nos níveis de NAD é provavelmente causada pela ativação persistente da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), que esgota a fonte de biossíntese de novo de NAD. A atividade da enzima IDO é elevada em COVID-19, sepse e síndrome de resposta inflamatória grave com valores mais altos predizendo mortalidade. [13,14] A IDO também é ativada de forma excessiva e persistente em doenças autoimunes e câncer - e para essas muitas terapias direcionadas à IDO estão em desenvolvimento. [15] Essa via provavelmente pode estar envolvida em alguns dos sintomas da longa COVID-19.

Em terceiro lugar, o NAD é esgotado através da ativação da enzima CD38 expressa em muitos glóbulos brancos. Portanto, é provável que o CD38 seja excepcionalmente significativo no contexto de doenças infecciosas e, portanto, os pesquisadores o têm direcionado como uma abordagem potencial para tratar uma variedade de condições.

Aspecto genético de maior dependência

Todo mundo tem suas próprias necessidades únicas de vitamina B3 e, por extensão, o NAD necessário para permitir aproximadamente 400 funções genéticas. Alguns indivíduos precisam de doses muito maiores de vitamina B3 para atingir os níveis mais altos de NAD necessários para atingir a função gênica competente. [12] Diz-se que esses indivíduos têm uma maior "dependência da vitamina B3" para evitar sintomas de deficiência. Esse aspecto bioquímico da genética é um conceito avançado - no auge das realizações científicas biomédicas ocidentais - mas geralmente não é ensinado nas escolas de medicina com apenas algumas exceções, como a glicose-6-fosfato desidrogenase.

No entanto, com os avanços na genética e bioquímica associada, mais exemplos da variedade de dependências de vitamina B3 são regularmente descobertos. Uma das mais impressionantes e importantes a considerar é a enzima mitocondrial aldeído desidrogenase (ALDH2), que funciona para remover o acetaldeído tóxico após a ingestão de álcool. Cerca de 50% da população asiática tem a variante Glu487→Lys, que confere uma afinidade aproximadamente 150 vezes reduzida pelo NAD. Assim, a enzima variante ALDH2 Glu487→Lys requer concentrações de NAD muito mais altas para funcionar em um nível saudável e, finalmente, evitar a hipersensibilidade ao consumo de álcool.

Abram Hoffer, MD. PhD tratou milhares de pacientes com esquizofrenia usando altas doses de niacina em mais de 40 anos de prática clínica (1950-1990). Hoffer finalmente estabeleceu a observação de que alguns pacientes precisavam de até 18.000 mg de niacina por dia para evitar sintomas esquizofrênicos. [16] Ele descreveu essa resposta genética como uma dependência interindividual. Esta dose de 18.000 mg para uma boa saúde é mais de mil vezes maior do que a RDA de 16 mg para homens adultos. Assim, podemos esperar que essas variações interindividuais possam desempenhar papéis proeminentes no controle da suscetibilidade ao COVID19.

Não surpreendentemente, a esquizofrenia foi determinada como o segundo maior fator de risco para morrer de COVID-19, logo após a idade. [\[17,18\]](#) Novamente, as evidências apoiam fortemente que altas doses de niacina devem ser administradas após um diagnóstico de COVID-19 ou relacionado. É seguro e pode ser a diferença que salva vidas.

Noções básicas de SARS-CoV-2 COVID19, patogênese

Uma das atividades potencialmente catastróficas iniciadas pela infecção por SARS-CoV-2 é uma tempestade de citocinas. Os níveis de fatores pró-inflamatórios circulantes IL-1, IL-6 e TNF α estão fortemente associados à mortalidade em pacientes com COVID-19. A niacina (doses de centavos por dia) é bem conhecida por reduzir IL-6 e TNF alfa. Enquanto isso, anticorpos IL-6 que custam milhares de dólares estão sendo testados para uso contra o COVID-19. [\[19\]](#)

Uma grande quantidade de foco tem sido dedicada aos precursores NAD mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) e/ou ribosídeo de nicotinamida (NR) em muitos ensaios clínicos devido ao seu potencial de retorno sobre investimentos financeiros. No entanto, a verdade é que nas raras ocasiões em que a velha niacina ou niacinamida (ambos descobertos na década de 1930) são testados juntamente com esses precursores, essas formas mais antigas, em grande parte não patenteáveis, do precursor NAD geralmente fornecem resultados superiores.

Em minha própria experiência dirigindo pesquisas comparando todos os precursores do NAD, observei as atividades de salvamento de embriões de peixe-zebra associadas ao estresse isquêmico mais impressionantes usando pré-incubações com niacina em comparação com NMN, NR, triptofano, ácido quinolínico ou o próprio NAD (observações experimentais não publicadas) . Essas várias moléculas atravessam a mucosa intestinal. Seus tamanhos moleculares, transportadores específicos de células, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e muito mais são fatores que controlam suas atividades finais no tratamento de doenças que devem ser comparadas e testadas empiricamente. Estudos evolutivos bioquímicos de niacina sugerem que ela está entre os mais antigos de todos os precursores de NAD.

Entre 1945 e 1961, vários estudos descobriram que a vitamina B3 era útil no tratamento da tuberculose pulmonar, mas esse papel potencial foi substituído pelos antibióticos modernos. Mais recentemente, tem sido investigado e considerado promissor para o tratamento do HIV. Um artigo recente afirmou: "... esta pequena molécula pode surgir no início do século 21 como um agente terapêutico em si ou como o composto principal para uma nova classe de agentes com atividade contra a tuberculose e o HIV". [\[20\]](#)

A análise metabólica do SARS-CoV-2 de pacientes com COVID-19 determinou que há uma deficiência de triptofano causada por infecção com um aumento correlativo nos níveis de interleucina-6 patogênica (IL-6). [\[21\]](#) A diminuição do triptofano causa diminuição da biossíntese de NAD com deficiência concomitante de NAD. A suplementação de niacina em altas doses pode corrigir essa deficiência de NAD+ e a multiplicidade de apresentações clínicas associadas. A síndrome da fadiga crônica pode ser uma armadilha de IDO, o resultado da deficiência constante de NAD causando sintomas semelhantes ao longo COVID-19 que provavelmente podem ser evitáveis com altas doses regulares de niacina tomadas em doses divididas. [\[22\]](#)

Niacina abordando aspectos específicos da patogênese do COVID

Investigadores baseados na África do Sul revisaram as alterações dos macrófagos no contexto da sepse considerando o COVID-19 e apontaram o importante papel da molécula imunossupressora IDO na depleção do NAD derivado da vitamina B3, concluindo "... sugerimos fortemente que a vitamina B3 seja investigado como uma terapia para sepse, incluindo a causada por COVID-19, idealmente como um único agente em alta dose, e não dentro de um multivitamínico", o que provavelmente será insuficiente. [\[13\]](#)

As características marcantes da infecção patológica por SARS-CoV-2 são elevações acentuadas nas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo, mais notavelmente, a interleucina-6 (IL-6), além da interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1). Assim, um tratamento eficaz comumente proposto para COVID-19 visa o bloqueio de IL-6, por meio da inibição de seu fator de transcrição mais proeminente, o fator nuclear kappa B (NF- κ B)). [\[23\]](#)

Demonstrou-se consistentemente que doses suficientes de niacina reduzem marcadamente a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , MCP-1) em monócitos humanos e podem inibir substancialmente a ativação de NF- κ B induzida por TNF- α juntamente com MCP-1 secreção em células endoteliais aórticas humanas cultivadas. A niacina também suprime as expressões de TNF- α e IL-6 através da regulação negativa da via NF- κ B. [\[24\]](#) Como a vitamina B3 é altamente protetora dos pulmões, ela deve ser usada assim que a tosse começar.

Médicos na Índia recomendaram "a distribuição em massa e o uso de suplementação de nicotinamida (NAM) para diminuir a prevalência de COVID-19", com base em estudos clínicos recentes de Fase II, observando que a suplementação de nicotinamida com o padrão de atendimento reduziu comprovadamente o tempo de recuperação do paciente com COVID-19 em quase 30% em comparação com o padrão de atendimento sozinho. [\[25\]](#)

Em um estudo COVID-19 em modelo de camundongo, o NAD injetado os manteve vivos. [\[26\]](#) Investigadores que examinaram o efeito do tratamento com NAD+ descobriram que os fenótipos de pneumonia, incluindo infiltração excessiva de células inflamatórias e embolização em pulmões infectados por SARS-CoV-2, foram significativamente resgatados aumentando os níveis de NAD+. Mais notavelmente, a morte celular foi suprimida em mais de 65% com a suplementação de NAD+!

A niacina atenua a inflamação pulmonar e melhora a sobrevivência durante a sepse, regulando negativamente a via do fator nuclear- κ B. Uma fase piloto do estudo COVID-19 mostrou um efeito da nicotinamida no tempo para completar a resolução dos sintomas do COVID-19.

Ensaio clínico de referência concluído recentemente na Finlândia provaram que a niacina cura a deficiência sistêmica de NAD, reduz o fígado gorduroso e também melhora o desempenho muscular. [\[27\]](#) O motivo pelo qual este estudo ainda não é de conhecimento comum na prática clínica pode ser devido à infeliz distração excessiva da vida em 2022. No entanto, os resultados deste estudo finlandês foram incomparáveis em seu resultado positivo - os dados apoiam mais uma vez que mais pesquisas precisam ser focadas na melhor

determinação de toda a gama de indicações clínicas que respondem favoravelmente a altas doses de niacina, por exemplo, 1.000 mg tomados 2-3x/d.

Conclusão e doses

A dosagem ideal de niacina varia de acordo com a genética de um indivíduo e suas infecções e/ou estresses. Em última análise, talvez o melhor indicador do regime de dosagem de niacina mais eficaz possa envolver a resposta do flush. A via de liberação de niacina é conhecida por ser independente da via biossintética de NAD em nosso entendimento até agora, e a dose de niacina que apenas causa rubor é atualmente conhecida por ser excepcionalmente terapêutica para várias indicações. Ainda assim, alguns irão ruborizar com apenas 50 mg, enquanto outros ainda nem experimentam um rubor depois de tomar 4.000 mg de uma só vez! Espera-se que esta última situação envolva um indivíduo com outros problemas de saúde.

Uma recomendação simples e direta é tomar qualquer dose de niacina que provoque uma resposta de rubor, começando com doses baixas e aumentando gradualmente ao longo de vários dias a semanas até que um rubor apareça. Lembre-se de que 1.000 mg tomados 3 vezes ao dia na forma simples de liberação imediata têm sido usados com sucesso na prática médica por mais de 50 anos. Ele corrige de forma reprodutível o perfil lipodistrófico favoravelmente, para reduzir os eventos cardiovasculares e espera-se que forneça benefícios no contexto do COVID-19 - e muito mais!

(O editor colaborador da OMNS, W. Todd Penberthy, recebeu seu PhD em bioquímica pela Faculdade de Medicina da Universidade do Tennessee em 1997. Ele então conduziu pesquisas e lecionou em nível universitário. Atualmente é escritor de educação médica continuada <https://www.cmescibe.com/resume/> que prepara cursos para médicos manterem sua certificação.)

Referências

1. Raines NH, Ganatra S, Nissaisorakarn P, et al. (2021) A niacinamida pode estar associada a melhores resultados na lesão renal aguda relacionada ao COVID-19: um estudo observacional. *Rim360* 2:33-41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368823>
2. Pieper JA (2002) Entendendo formulações de niacina. *Am J Manag Care* 8:S308-S314. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12240702>
3. Kashyap ML, Ganji S, Nakra NK, et al. (2019) Niacina para tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): novo uso para uma droga antiga? *J Clin Lipidol.* 13:873-879. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706905>
4. Ganji S, Hoa N, Kamanna J, et al. (2022) A niacina regride o conteúdo de colágeno em células estreladas hepáticas humanas de doadores de transplante de fígado com esteato-hepatite fibrótica não alcoólica (NASH). *Am J Transl Res.* 14:4006-4014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35836902>
5. Guyton JR. (2007) Niacina na prevenção cardiovascular: mecanismos, eficácia e segurança. *Curr Opin Lipidol.* 18:415-420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620858>
6. McConnell S, Penberthy WT (2021) Revertendo a Doença Renal Crônica com Niacina e Bicarbonato de Sódio. *Serviço de Notícias Médicas Ortomoleculares.* <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n22.shtml>

7. Park YK, Sempos CT, Barton CN, et al. (2000) Eficácia da fortificação de alimentos nos Estados Unidos: o caso da pelagra. *Am J Public Health* 90:727-738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10800421>
8. Li R, Li Y, Liang X, et al. (2021) As análises de farmacologia e bioinformática da rede identificam genes de interseção de niacina e COVID-19 como potenciais alvos terapêuticos. *Breve Bioinform.* 22:1279-1290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33169132>
9. Zheng M, Schultz MB, Sinclair DA. (2022) NAD⁺ em COVID-19 e infecções virais. *Tendências Immunol.* 43:283-295. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35221228>
10. Heer CD, Sanderson DJ, Voth LS, et al. (2020) A infecção por coronavírus e a expressão de PARP desregulam o metaboloma NAD: um componente acionável da imunidade inata. *J Química Biológica.* 295:17986-17996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051211>
11. Penberthy WT, Axelsen KB. (2022) Tabela de enzimas que utilizam NAD. <https://www.cmescibe.com/vitamin-dependent-gene-databases>
12. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. (2002) Terapia de vitamina de alta dose estimula enzimas variantes com afinidade de ligação de coenzima diminuída (aumento de K(m)): relevância para doenças genéticas e polimorfismos. *Am J Clin Nutr.* 75:616-658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916749>
13. Suchard MS, Savulescu DM. (2022) As vias da nicotinamida como causa raiz da sepse - uma perspectiva evolutiva sobre as mudanças energéticas dos macrófagos. *FEBS J.* 289:955-964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686748>
14. de Assis Barros D'Elia Zanella LGF, de Lima Galvão L (2021) The COVID-19 Burden or Tryptophan Syndrome: Autoimmunity, Immunoparalysis and Tolerance in a Tumorigenic Environment. *J Infect Dis Epidemiol.* 7:195. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510195>
15. Penberthy WT. (2007) Direcionamento farmacológico da tolerância mediada por IDO para o tratamento de doenças autoimunes. *Curr Drug Metab.* 8:245-66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17430113>
16. Hoffer A, Prousky J. (2008) O sucesso do tratamento da esquizofrenia requer doses diárias ótimas de vitamina B3. *Altern Med Rev.* 13:287-291. <https://www.researchgate.net/publication/24036385> [The proper treatment of schizophrenia requires optimal daily doses of vitamin B3](https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510195)
17. Nemani K, Li C, Olfson M, et al. (2021) Associação de transtornos psiquiátricos com mortalidade entre pacientes com COVID-19. *JAMA Psiquiatria* 78:380-386. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502436>
18. Dembosky A. (2022) Ter esquizofrenia é o segundo maior fator de risco para morrer de COVID-19. NPR. <https://www.npr.org/2022/03/20/1087766160/have-schizophrenia-is-the-second-biggest-risk-factor-for-dying-from-covid-19>
19. Diretrizes de tratamento do NIH COVID-19. (2022) Inibidores de interleucina-6. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors>
20. Murray MF. (2003) Nicotinamida: um agente antimicrobiano oral com atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana. *Clin Infect Dis.* 36:453-460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12567303>
21. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. (2020) A infecção por COVID-19 altera o metabolismo da quinurenina e dos ácidos graxos, correlacionando-se com os níveis de IL-6 e o estado renal. *JCI Insight* 5:e140327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559180>
22. Kashi AA, Davis RW, Phair RD. (2019) A Hipótese da Armadilha Metabólica IDO para a Etiologia de ME/CFS. *Diagnóstico (Basileia)* 9:82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357483>

23. Kats D. (2021) Suprimento de niacina suficiente: a peça do quebra-cabeça que faltava para o COVID-19 e além? Pré-impressão. <https://doi.org/10.31219/osf.io/uec3r>
24. Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, et al. (2011) A niacina atenua a inflamação pulmonar e melhora a sobrevivência durante a sepse, regulando negativamente a via do fator nuclear- κ B. Crit Care Med. 39:328-334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20975550>
25. Gharote M. (2021) PAPEL POTENCIAL DA SUPLEMENTAÇÃO DE NICOTINAMIDA NA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO COVID-19-A PERSPECTIVA. https://www.researchgate.net/publication/350800103_POTENTIAL_ROLE_OF_NICOTINAMIDE_SUPPLEMENTATION_IN_PREVENTION_OF_COVID-19_TRANSMISSION-A_PERSPECTIVE
26. Jiang Y, Deng Y, Pang H, et al. (2022) Tratamento da pneumonia induzida por SARS-CoV-2 com NAD + e NMN em dois modelos de camundongos. Descoberta de Células 8:38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35487885>
27. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, et al. (2020) A niacina cura a deficiência sistêmica de NAD + e melhora o desempenho muscular na miopatia mitocondrial de início adulto. Célula Metab. 31:1078-1090.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386566>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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