

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 27 de janeiro de 2023

Principais artigos sobre vitamina D para 2022

por William B. Grant, PhD

OMNS (27 de janeiro de 2023) Embora o papel da vitamina D na redução do risco de infecção por SARS-CoV-2 e gravidade e morte por COVID-19 tenha sido ocultado da mídia de massa devido à grande indústria farmacêutica usar o Manual de desinformação contra a vitamina D [1], a pesquisa sobre esse tópico continuou na literatura de periódicos revisados por pares. No início de 2022, um estudo observacional de Barcelona foi publicado relatando que os habitantes que receberam suplementos de vitamina D e elevaram as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] acima de 30 ng/mL em comparação com aqueles que não receberam prescrições de vitamina D e tiveram $25(OH)D < 20$ ng/mL tiveram taxas mais baixas de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 grave. Para mortalidade, a taxa de risco = 0,66 [IC 95% 0,46-0,93] [2]. Resultados semelhantes foram encontrados para prescrições de calcifediol [25(OH)D].

O artigo de vitamina D com potencial para o maior impacto na saúde relacionado ao COVID-19 foi baseado nos resultados do COVID-19 por veteranos dos EUA recebendo atendimento no Departamento de Administração de Veteranos nos Estados Unidos [3]. Eles usaram o banco de dados VA para identificar pacientes tratados com vitamina D2 ou D3 em 2020 e de 1º de março a 31 de dezembro de 2020. Eles então usaram a correspondência de pontuação de propensão para controles e compararam as taxas de incidência e mortalidade de COVID-19. Dados de mais de 400.000 pacientes foram incluídos. Não foram incluídos na análise os pacientes cuja primeira prescrição de vitamina D foi durante a pandemia de COVID-19. As concentrações séricas de 25(OH)D e a dose de vitamina D foram inversamente correlacionadas com a incidência e mortalidade por COVID-19. Por exemplo, com uma dosagem diária média de 50.000 UI, houve uma redução associada de 49% nas infecções por COVID-19 (taxa de risco = 0,51, [IC de 95% 0,36, 0,70]) em pacientes com soro baixo (0-19 ng/mL) níveis de vitamina D. Quando extrapolamos nossos resultados para suplementação de vitamina D3 para toda a população dos EUA em 2020, haveria aproximadamente 4 milhões a menos de casos de COVID-19 e 116.000 mortes evitadas. Calculamos esses valores aplicando nossa redução média estimada de 20% na infecção e redução de 33% na mortalidade após a infecção por vitamina D3 para um total de 19.860.000 casos e 351.999 mortes até 2020. Foi uma tragédia que o público não tenha sido informado sobre a benefícios da vitamina D e os médicos na maioria dos hospitais não foram autorizados a tratar pacientes com COVID-19 com vitamina D durante esta epidemia.

Existem várias maneiras usadas para determinar se a vitamina D afeta os resultados de saúde de maneira causal. A abordagem usada na medicina é o ensaio clínico randomizado (RCT). Nessa abordagem, os participantes são designados aleatoriamente para tratamento ou grupo de controle, geralmente recebem um medicamento ou um placebo, seguidos por algum tempo e os resultados de saúde de interesse são registrados. Na análise, o risco de resultado de saúde para os tratados é comparado com o dos controles. As suposições gerais são de que a única fonte da droga está no ensaio e que existe uma relação dose-resposta linear. Essa

abordagem foi amplamente adotada para estudos de vitamina D. A maioria dos ECRs de vitamina D inscreveu participantes com concentrações relativamente altas de 25(OH)D em relação ao risco de doença, deram doses relativamente baixas de vitamina D aos participantes e permitiram que os grupos de tratamento e controle tomassem algumas centenas de UI/dia de vitamina D além da dose de tratamento, e analisaram os resultados de acordo com a intenção de tratar. Conforme revisado em 2022, a maioria desses ensaios falhou em encontrar um efeito benéfico de acordo com a intenção de tratar; no entanto, alguns encontraram efeitos benéficos nas análises secundárias, como para participantes com baixo IMC [4]. Os resultados de saúde geralmente estão relacionados às concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. A vitamina D oral ou gerada por UVB é convertida no fígado em 25(OH)D em poucos dias. O que é realmente importante é qual era a concentração inicial de 25(OH)D e qual será a concentração alcançada. Robert Heaney descobriu isso para nutrientes, incluindo vitamina D, em 2014 [5].

Outra maneira de determinar a causalidade é por meio do que é chamado de randomização mendeliana (MR). Nesta abordagem, as concentrações de 25(OH)D geneticamente previstas são calculadas para os participantes com base em dados de estudos de associação do genoma (GWAS). As descobertas do GWAS são baseadas em variações (alelos) de alguns dos genes envolvidos nas vias da vitamina D, desde a produção até o transporte e conversão em 25(OH)D. Com conjuntos de dados grandes o suficiente, geralmente com mais de 100.000 participantes, as variações não genômicas na concentração sérica de 25(OH)D são calculadas. Essas concentrações geneticamente previstas são então comparadas estatisticamente com vários resultados de saúde para os participantes. O principal avanço no uso de estudos de RM em 2022 foi o uso de uma análise estratificada com, talvez, 40 concentrações diferentes previstas geneticamente. Acontece que, para muitos resultados de saúde, há uma relação não linear de concentração de 25(OH)D-resultado de saúde, aproximando-se de uma forma de L com um aumento acentuado para concentrações mais baixas de 25(OH)D e depois diminui lentamente à medida que as concentrações aumentam. Uma descoberta importante foi que a análise de RM foi usada para encontrar uma relação em forma de L para a concentração de 25(OH)D, com 4% da redução total prevista de 6% no risco de DCV ocorrendo abaixo de 20 ng/mL [6]. Esse grupo também publicou um estudo de RM sobre a taxa de mortalidade por todas as causas e 25(OH)D [7], bem como uma revisão de seu trabalho e de outros [8]. A importância de tal trabalho é que fornece suporte para agora usar estudos observacionais como base para estimar o efeito do aumento das concentrações séricas de 25(OH)D, conforme observado em uma revisão recente [4].

O papel da vitamina D na redução do risco e morte por câncer continua a ser um tema quente. Infelizmente, não é bem compreendido não apenas pelo público em geral, mas também por muitos pesquisadores da vitamina D. A principal razão é que os sistemas médicos do mundo passaram a contar com RCTs para "certificar" que um medicamento, ou no caso da vitamina D, uma substância natural, tem benefícios significativos e risco limitado de eventos adversos. Conforme discutido acima, os RCTs de vitamina D para câncer foram mal projetados. Além disso, mesmo os estudos observacionais que relacionam os resultados do câncer às concentrações séricas de 25(OH)D estão sujeitos a interpretações errôneas quando o tempo de acompanhamento não é levado em consideração. Em uma revisão publicada em 2022 [9], foram discutidos os principais tipos de estudos de vitamina D em relação ao câncer. A história inicial de tais estudos foi dominada pelo uso de estudos ecológicos

geográficos. Em tais estudos, as populações são definidas geograficamente e as taxas de incidência ou mortalidade por câncer são calculadas em média para cada população (como estados), assim como os índices para fatores modificadores do risco de câncer, como consumo de álcool, tabagismo, etc. Conforme tabulado nas Tabelas 2 e 3 em [9], estudos ecológicos da China, Japão e Estados Unidos descobriram que cerca de 20 tipos de câncer têm taxas de incidência e/ou mortalidade inversamente correlacionadas com índices de doses solares de UVB. Esses estudos também são apoiados por um estudo quase ecológico da incidência de câncer usando dados sobre taxas padronizadas de incidência de câncer por sexo e 54 categorias de ocupação com base em 1,4 milhão de casos de câncer masculino e 1,36 milhão de mulheres para 1961-2005 nos cinco países nórdicos [10]. Aqueles com ocupações ao ar livre tiveram as menores taxas de câncer para 15 tipos de câncer. Nenhum mecanismo além da produção de vitamina D foi identificado para explicar como a radiação solar pode reduzir o risco de câncer.

Outra revisão do papel da vitamina D na redução do risco de câncer enfatizou a sinalização da vitamina D [11]. Como as células imunes e cancerígenas de crescimento rápido usam as mesmas vias e genes para controlar sua proliferação, diferenciação e apoptose, não é de surpreender que a sinalização da vitamina D altere esses processos também nas células neoplásicas. Assim, os efeitos anticancerígenos da vitamina D podem derivar do gerenciamento do crescimento e da diferenciação na imunidade. Esta revisão fornece uma atualização sobre a base molecular da sinalização da vitamina D, ou seja, os efeitos de 1,25(OH)2D3 no epigenoma e no transcriptoma e sua relação com a prevenção e terapia do câncer.

Esta revisão também discute os pontos fortes e as limitações dos estudos observacionais de incidência de câncer com relação à concentração sérica de 25(OH)D. Existem três tipos de estudos observacionais de uso geral: prospectivo, caso-controle e transversal. Em estudos prospectivos, os participantes são inscritos em uma coorte, uma série de dados, incluindo sangue para medição posterior de vitamina D, é obtida, os indivíduos são acompanhados por até 20 anos e quaisquer eventos de doença registrados. Os controles correspondentes são retirados da coorte para cada caso de câncer. Em estudos de caso-controle, a concentração sérica de 25(OH)D é medida próximo ao momento do diagnóstico. Em estudos transversais, as populações são pesquisadas, observando doenças existentes ou anteriores e dados como o nível de vitamina D. O problema com longos estudos de acompanhamento é que as concentrações séricas de 25(OH)D mudam com o tempo, sazonalmente e por longos períodos. Como resultado, quanto maior o tempo de acompanhamento, menos bem a concentração sérica de 25(OH)D no momento da inscrição está relacionada ao risco de câncer. No [9], uma meta-análise de estudos de coorte de câncer colorretal (CRC) [12] foi reanalisada. No artigo original, foi relatado que havia uma relação inversa entre a concentração sérica de 25(OH)D e a incidência de CCR para mulheres, mas não para homens. Quando a razão de chances (OR) para incidência de CRC foi plotada versus anos medianos até o diagnóstico (1 a 12 anos) (Figura 1 em [9]), verificou-se que a regressão ajustada aos dados de zero anos para concentração alta vs. baixa de 25(OH)D foi de 0,74 para homens e 0,77 para mulheres. Além disso, a inclinação foi de 0,031/ano para homens e 0,0081 para mulheres. Assim, o efeito da concentração sérica de 25(OH)D no risco de CCR foi o mesmo para homens e mulheres, embora a mudança no OR em relação ao tempo de acompanhamento tenha diferido para homens e mulheres. Note-se que os pesquisadores

associados ao consórcio que publicou o estudo CRC publicaram uma análise semelhante para a incidência de câncer de mama em relação à concentração sérica de 25(OH)D no início de 2023 [13], cometendo os mesmos erros na análise do CRC.

O VTamin D and Omega-3 Trial (VITAL) envolveu 25.871 participantes e estudou o efeito de 2.000 UI/d de vitamina D e, separadamente, 1.000 mg/dia de suplementação de ácidos graxos ômega-3 marinhos por um tempo médio de 4,5 anos [14]. Enquanto reduções significativas para suplementação de vitamina D para incidência de câncer foram encontradas apenas para aqueles com IMC < 25 kg/m², reduções significativas foram encontradas para mortalidade geral por câncer quando os primeiros 1 ou 2 anos de dados foram omitidos. Nenhum efeito da suplementação de vitamina D foi encontrado para doenças cardiovasculares. Em 2022, foi relatado que a suplementação de vitamina D também reduziu o risco de doenças autoimunes [15]. Para o braço da vitamina D, 123 participantes no grupo de tratamento e 155 no grupo placebo tiveram uma doença autoimune confirmada (taxa de risco 0,78, intervalo de confiança de 95% 0,61 a 0,99, P = 0,05). Em comparação com o braço de referência (placebo de vitamina D e placebo de ácido graxo ômega 3; 88 com doença autoimune confirmada), 63 participantes que receberam vitamina D e ácidos graxos ômega 3 tiveram (HR=0,69, 0,49 a 0,96), 60 que receberam apenas vitamina D tinha (HR=0,68, 0,48 a 0,94). Os efeitos mais fortes foram encontrados para a artrite reumatóide.

Os efeitos genômicos da vitamina D já são bem conhecidos. No entanto, os efeitos não genômicos, como os que envolvem a entrada de cálcio nas células, são menos conhecidos. Assim, uma revisão dos efeitos não genômicos da vitamina D publicada em dezembro de 2022 [16] é uma adição bem-vinda à literatura do periódico. Do resumo: Verificou-se também que a vitamina D estimula a liberação de mensageiros secundários e modula vários processos intracelulares - incluindo ciclo celular, proliferação ou respostas imunes - por meio de wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), STAT1-3 ou NF- κ B vias. A megalina e seu co-receptor, a cubilina, facilitam a importação do complexo de vitamina D com a proteína de ligação à vitamina D (DBP), e seu envolvimento nas respostas rápidas da membrana foi sugerido. A vitamina D também influencia direta e indiretamente a função mitocondrial, incluindo fusão-fissão, produção de energia, potencial de membrana mitocondrial, atividade de canais iônicos e apoptose.

Uma revisão publicada em 2022 discutiu as concentrações de 25(OH)D relatadas como associadas à saúde ideal [17]. Do resumo: A descoberta geral é que as concentrações ideais de 25(OH)D para apoiar a saúde e o bem-estar estão acima de 30 ng/mL (75 nmol/L) para doenças cardiovasculares e taxa de mortalidade por todas as causas, enquanto os limiares para vários outros resultados parecem variar até 40 ou 50 ng/mL. A maneira mais eficiente de atingir essas concentrações é por meio da suplementação de vitamina D. Embora estudos adicionais sejam necessários, o aumento das concentrações séricas de 25(OH)D para concentrações ótimas resultará em uma redução significativa em doenças e mortes evitáveis.

(Dr. William Grant, com mais de 300 publicações científicas, dirige o Sunlight, Nutrition and Health Research Center (www.sunarc.org). Ele recebe financiamento da Bio-Tech Pharmacal, Fayetteville, AR, EUA. Seu endereço de e-mail é wgrant@www.infionline.net).

Referências

1. Conceder WB. (2018) Aceitação da vitamina D atrasada pela Big Pharma após o Desinformação Playbook. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>
2. 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>
3. 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>
4. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S (2022) Comparando as evidências de estudos observacionais e ensaios controlados randomizados para efeitos não esqueléticos na saúde da vitamina D. Nutrients 14:3811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36145186>
5. Heaney RP. (2014) Diretrizes para otimizar o projeto e análise de estudos clínicos de efeitos de nutrientes. Nutr Rev. 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
6. Zhou A, Selvanayagam JB, Hyppöne E (2022) Análises de randomização mendeliana não linear suportam um papel da deficiência de vitamina D no risco de doença cardiovascular. Eur Heart J. 43:1731-1739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34891159>
7. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönn E (2022) A deficiência de vitamina D aumenta o risco de mortalidade no Biobanco do Reino Unido: um estudo de randomização mendeliana não linear. Ann Intern Med. 175:1552-1559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36279545>
8. Hyppöne, E, Vimalleswaran KS, Zhou A (2022) Determinantes genéticos das concentrações de 25-hidroxivitamina D e sua relevância para a saúde pública. Nutrients 14:4408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36297091>
9. Muñoz A, Grant WB (2022) Vitamina D e câncer: uma visão histórica da epidemiologia e mecanismos. Nutrients 14:1448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406059>
10. Grant WB (2012) Papel da irradiação solar UVB e tabagismo no câncer, conforme inferido a partir das taxas de incidência de câncer por ocupação nos países nórdicos. Dermatoendocrinol. 4:203-211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928078>
11. Carlberg C, Muñoz A (2022) Uma atualização sobre sinalização de vitamina D e câncer. Semin Cancer Biol. 79:217-230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485310>
12. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein, SJ, et al. (2019) Vitamina D circulante e risco de câncer colorretal: um projeto internacional de agrupamento de 17 coortes. J Natl Cancer Inst. 111:158-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912394>
13. Visvanathan K, Mondul AM, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. (2023) Vitamina D circulante e risco de câncer de mama: um projeto internacional de agrupamento de 17 coortes. Eur J Epidemiol. 38:11-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36593337>
14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, 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>
15. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. (2022) Suplementação com 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>
16. Zmijewski MA (2022) Nongenomic Activities of Vitamin D. Nutrients 14:5104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36501134>

17. Grant WB, Al Anouti F, Boucher BJ, et al. (2022) Uma revisão narrativa das evidências de variações nos limiares de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D para uma saúde ideal. Nutrientes 14:639. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276999>

Medicina Nutricional é Medicina Ortomolecular

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