

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de notícias de medicina ortomolecular, 6 de fevereiro de 2019

A vitamina D reduz o risco de câncer: por que os cientistas a aceitam, mas os médicos não

por William B. Grant, PhD

(OMNS, 6 de fevereiro de 2019) A hipótese do câncer UVB-vitamina D tem quase 40 anos [\[Garland, 1980\]](#) . Existem 5293 publicações com câncer e vitamina D ou 25-hidroxitamina D [25 (OH) D] no título ou resumo listado em pubmed.gov em 30 de janeiro de 2019. No entanto, essa hipótese não foi amplamente aceita; de fato, desde a publicação dos resultados da suplementação de vitamina D para câncer no VITamin D e Omega-3 Trial (VITAL) [\[Manson, 2019\]](#) , o apoio diminuiu ainda mais. Como será discutido aqui, o problema não parece ser a falta de evidências, mas, em vez disso, a diferença em como duas culturas, a comunidade "científica" e a "médica", avaliam as evidências.

Estudos ecológicos

A evidência científica pode assumir muitas formas. Para a vitamina D e o câncer, existem vários tipos principais de evidências. O primeiro tipo usado para desenvolver a hipótese e estendê-la foi a abordagem ecológica geográfica. Nesta abordagem, as populações são definidas pela localização geográfica e os resultados médios do câncer para cada população são comparados estatisticamente com os índices médios para a dose de UVB solar, bem como outros fatores modificadores de risco de câncer. Esta abordagem identificou cerca de 20 tipos de câncer para os quais as doses de UVB solar são inversamente correlacionadas com as taxas de mortalidade, principalmente em países próximos ao equador [\[Moukayed, Grant, 2013\]](#) . Mas, uma vez que essa abordagem não pode provar causalidade, os críticos questionam se outros fatores podem explicar as descobertas.

Estudos observacionais

Outra abordagem é chamada de "observacional". Geralmente, os participantes são inscritos em coortes com sangue coletado no início do estudo e incidências de câncer observadas prospectivamente durante um período de acompanhamento de vários anos. Esses estudos encontraram correlações inversas muito fortes entre a concentração sérica basal de 25 (OH) D e a incidência de câncer colorretal [\[Garland, Gorham, 2017\]](#) . No entanto, para o câncer de mama, esses estudos prospectivos não encontraram resultados semelhantes. Conforme explicado em 2015, o problema de estudar a incidência do câncer de mama dessa maneira é que ele se desenvolve muito rapidamente, de modo que a linha de base 25 (OH) D após um longo período de acompanhamento pode não ser tão relevante [\[Grant, 2015\]](#). No entanto, estudos de caso-controle, em que 25 (OH) D é

medida perto do momento do diagnóstico de câncer, encontram correlações inversas muito fortes entre 25 (OH) D e incidência de câncer de mama [\[Grant, 2015\]](#) , [\[Grant e Boucher, 2017\]](#) . Os críticos dessa abordagem questionam se o câncer afeta a 25 (OH) D, ou seja, a "causa reversa". Não há evidências de que sim em estudos feitos perto do momento do diagnóstico, mas pode acontecer à medida que o câncer progride. No entanto, a preocupação com a "causa reversa" foi levantada para explicar por que alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) de vitamina D não concordam com a maioria dos estudos observacionais [\[Autier, 2017\]](#) .

Estudos de mecanismos biológicos

Uma terceira abordagem é estudar os mecanismos pelos quais a vitamina D reduz o risco de câncer. Os mecanismos podem ser agrupados naqueles que reduzem a incidência, angiogênese e metástase - e são bem conhecidos [\[Moukayed, Grant, 2013\]](#) , [\[Moukayed, Grant, 2017\]](#) .

Estudos genéticos

Uma quarta abordagem é usar estudos de randomização Mendeliana (MR) em variantes de genes que regulam as concentrações séricas de 25 (OH) D [\[Zheng et al. 2017\]](#) . Esta abordagem é considerada independente da exposição ao UVB e da ingestão oral de vitamina D e, portanto, deve ser capaz de avaliar a causalidade. Infelizmente, as mutações estudadas até agora afetam apenas a 25 (OH) D em pequenas quantidades, de modo que, para ser definitiva, essa abordagem exigiria uma grande coorte de participantes, talvez 100.000. Embora tenha havido muitos estudos de RM de vitamina D e câncer, apenas um, para câncer de ovário [\[Ong, 2016\]](#) , encontrou um efeito benéfico da 25 (OH) D sérica elevada por variantes genéticas, e um estudo subsequente do mesmo autor fez não [\[Ong, 2018\]](#) .

Ensaio controlados randomizados

Isso nos leva à quinta abordagem, preferida pela profissão médica - o ensaio clínico randomizado (ECR). As duas suposições básicas dos ensaios clínicos randomizados para drogas farmacêuticas são que o estudo é a única fonte do agente e que existe uma relação linear dose-resposta. Nenhuma das suposições é satisfeita para a vitamina D; um incremento na dose de vitamina D induz uma alteração menor na 25 (OH) D sérica com níveis basais de 25 (OH) D mais elevados, de modo que em níveis basais mais elevados de 25 (OH) D a mesma dose produz uma redução menor no risco de câncer. Robert Heaney apontou em 2014 que a maneira adequada de conduzir ECRs para nutrientes como a vitamina D exigia a avaliação do status da vitamina D [\[Heaney, 2014\]](#) , uma abordagem que foi desenvolvida em 2018 [\[Grant et al., 2018\]](#). Com esse histórico, podemos revisar os ensaios clínicos randomizados de vitamina D relatados até o momento.

O primeiro RCT relatado sobre o câncer de vitamina D mostrando os benefícios da suplementação foi da Creighton University [\[Lappe, 2007\]](#). Este estudo envolveu mulheres na pós-menopausa que viviam em Nebraska que estavam em média ligeiramente acima do peso (índice de massa corporal 29), com uma linha de base de 25 (OH) D de 29 ng /

mL. Aqueles em um grupo de tratamento receberam 1000 UI / d de vitamina D3 mais 1450 mg / d de cálcio, aqueles em um segundo grupo de tratamento receberam 1450 mg / d de cálcio e placebo, enquanto aqueles no grupo de controle receberam apenas os placebos. Este estudo descobriu que a redução do câncer incidente no grupo Ca + D foi de 60% e no grupo Ca-somente foi de 47%. Mas quando a análise foi realizada para cânceres diagnosticados após os primeiros 12 meses, a redução para o grupo de Ca + D saltou para 77%, enquanto não mudou significativamente para o grupo de Ca-somente. Neste estudo, o tratamento com vitamina D e a 25 (OH) D basal foram considerados preditores significativos e independentes de risco de câncer. [\[Lappe, 2007\]](#).

O segundo relatório de um RCT de vitamina D bem-sucedido foi uma reanálise de dados da Women's Health Initiative. Este estudo descobriu, em um grupo de mais de 15.000 mulheres, que para aquelas (43%) que não estavam tomando suplementos pessoais de cálcio ou vitamina D no início do estudo, os suplementos de CaD dados a uma seleção aleatória delas não eram significativamente reduziu o risco de câncer colorretal em 17%, mas diminuiu significativamente o risco de câncer de mama total, de mama e invasivo em 14-20%. Nas mulheres que tomavam suplementos pessoais de cálcio ou vitamina D, os suplementos adicionais não alteraram o risco de câncer. [\[Bolland, 2011\]](#) . Esses resultados são consistentes com o fato de as mulheres que não tomaram suplementos de vitamina D antes de entrarem no estudo apresentarem níveis séricos de 25 (OH) D basais baixos.

O terceiro maior RCT de vitamina D bem-sucedido foi outro da Creighton University, novamente com pessoas em média ligeiramente acima do peso (IMC 30) com um nível basal de 25 (OH) D de 33 ng / mL. Aqueles no grupo de tratamento receberam 2.000 UI / d de vitamina D3 mais 1.500 mg / d de cálcio, enquanto aqueles no grupo de controle receberam placebos; este estudo descobriu que a incidência de câncer em 4 anos foi de 4,2 por cento no grupo vitamina D3 + cálcio e 6 por cento no grupo placebo, uma diferença não significativa. [\[Lappe, 2017\]](#) No entanto, os dados observacionais deste RCT, relatados no suplemento online, mostraram que a 25 (OH) D sérica alcançada foi significativamente inversamente associada com a incidência de câncer, porque em comparação com aqueles com um nível sérico de 25 (OH) D basal <30 ng / ml, a incidência de câncer para aqueles com um nível de 25 (OH) D entre 30 e 55 ng / ml foi reduzida em 35 por cento.

O RCT de vitamina D para câncer com os resultados mais recentes é VITAL [\[Manson, 2019\]](#). Este RCT teve mais de 25.000 participantes, incluindo 5106 participantes negros. Metade recebeu 2.000 UI / d de vitamina D3 e a outra metade recebeu um placebo. Novamente, a maioria estava ligeiramente acima do peso (IMC 28). A média da linha de base 25 (OH) D no grupo de tratamento foi de 28 ng / ml para homens (com base em 395 participantes) e 32 ng / ml para mulheres (com base em 441 participantes). Durante um acompanhamento de 5,3 anos, o estudo encontrou câncer em 1.617 participantes (vitamina D: 793, placebo: 824). O grupo da vitamina D teve um risco 17% menor de morte por câncer (341 mortes); um risco ligeiramente maior (2%) de câncer de mama; um risco ligeiramente maior (9%) de câncer colorretal; e um risco 12% menor de câncer de próstata. No entanto, também relatou que, excluindo os primeiros dois anos de acompanhamento, o risco de morte por câncer foi reduzido em 25%, e que para aqueles que estavam com sobrepeso limítrofe (IMC <27), o risco foi reduzido em

14%, enquanto aqueles que não estavam acima do peso tiveram um risco 26% menor de câncer invasivo! Em indivíduos com pele escura, o risco não foi significativamente menor em 13%. Uma vez que uma determinada dose de vitamina D aumentará a 25 (OH) D sérica mais em pessoas magras do que gordas, esses resultados de IMC eram previsíveis, e uma vez que aqueles com pele escura têm níveis séricos médios de 25 (OH) D mais baixos do que aqueles com pele clara, essas diferenças também eram previsíveis.

Embora seja compreensível que o *New England Journal of Medicine* tenha uma política de relatar apenas um resultado principal para um RCT, o que não é compreensível é que os resultados não significativos no estudo acima mencionado para câncer foram relatados, mas não os significativos. Infelizmente, a grande maioria das reportagens se referia apenas a resultados mencionados no resumo, muitas vezes citando o primeiro autor, mas sem mencionar os efeitos benéficos da suplementação. Um fator que contribuiu para o relato errôneo foi provavelmente que o estudo VITAL foi desenhado antes de 2012 [[Manson, 2012](#)], quando a importância de avaliar o status da vitamina D medindo 25 (OH) D se tornou amplamente apreciada. Além disso, foi levantada a preocupação durante a revisão do Instituto de Medicina sobre a vitamina D de que poderia haver uma relação de resultado de saúde em forma de U 25 (OH) D [[Ross, 2011](#)], com base em alguns estudos observacionais. Assim, em vez de usar uma dose mais alta de vitamina D3, como 4.000 UI / d, apenas 2.000 UI / d foram administradas. Posteriormente, foi apontado que os resultados mais pobres observados com níveis elevados de 25 (OH) D foram analisados sem verificar quando esses indivíduos começaram a suplementação [[Grant, 2016](#)]. No entanto, se esses indivíduos tivessem começado a suplementação recentemente, seja para uma condição comum como a osteoporose, ou para sintomas inespecíficos associados à sua doença, o atraso resultante no aumento de seu nível de 25 (OH) D poderia distorcer o resultado.

GrassrootsHealth.net tomou a iniciativa e está conduzindo estudos de suplementação de vitamina D com base em medições de 25 (OH) D. Em seu primeiro estudo, eles reuniram os resultados de 1.135 mulheres na coorte de voluntárias GrassrootsHealth mais 1.169 mulheres no primeiro RCT da Creighton University [[Lappe, 2017](#)], e encontraram uma grande e significativa redução no risco (67%) para a incidência de câncer para níveis séricos de 25 (OH) D > 40 ng / ml vs. <20 ng / ml [[McDonnell, 2016](#)]. Em seu segundo estudo, com base em 3.325 mulheres das duas coortes da Creighton University e 1.713 mulheres da coorte GrassrootsHealth, eles encontraram reduções na incidência de câncer de mama que foram associadas a níveis mais elevados de 25 (OH) D sérico basal. Mulheres com concentrações de 25 (OH) D \geq 60 ng / ml tiveram um risco 80% menor de câncer de mama do que mulheres com concentrações <20 ng / ml após ajuste para idade, IMC, tabagismo, ingestão de suplemento de cálcio e estudo de origem. [[McDonnell, 2018](#)]

Discussão

Em retrospecto, os estudos ecológicos foram baseados principalmente nas taxas de mortalidade por câncer, para as quais a evidência dos efeitos benéficos da vitamina D é mais forte do que nas taxas de incidência de câncer. No entanto, a combinação de todos os diferentes tipos de estudos sugere que ter uma 25 (OH) D sérica na faixa de 40-60 ng /

ml reduz significativamente o risco e aumenta a sobrevivência de muitos tipos comuns de câncer. Uma exceção é o câncer de próstata, para o qual um 25 (OH) D sérico mais alto parece prever o aumento da taxa de incidência, [Gao, 2018], mas também aumenta as taxas de sobrevivência [Song, 2018]. Também deve ser observado que a pele escura reduz as taxas de sobrevivência específicas ao câncer em comparação com a pele clara, mesmo após o ajuste para status socioeconômico, estágio no diagnóstico e tratamento, o que é provavelmente atribuível àqueles com pele escura com níveis mais baixos de 25 (OH) D [Grant, Peiris, 2012] .

Para manter a 25 (OH) D na faixa de 40-60 ng / ml, podem ser necessárias doses de 2.000-5.000 UI / d de vitamina D3 ou mais, dependendo de muitos fatores.

Tanto cientistas quanto médicos afirmam ter uma abordagem científica, considerando uma ampla gama de evidências. Por exemplo, o uso dos critérios de Hill para sistematizar evidências sobre causalidade em um sistema biológico [Hill, 1965] pode incluir força de associação, consistência, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade, coerência, evidência experimental (por exemplo, RCT) e analogia. Esses critérios foram examinados para vitamina D e câncer com a descoberta de que são geralmente satisfeitos [Grant, 2009 ; Mohr, 2012]. Os médicos, entretanto, estão acostumados a julgar os agentes farmacêuticos com base nos achados de ECR. No entanto, os ensaios clínicos randomizados de vitaminas ou outros nutrientes essenciais não podem ser julgados como se fossem agentes médicos, uma vez que, como vimos acima, isso geralmente é inadequado. Além disso, o treinamento médico raramente fornece muitas informações sobre nutrição. O tempo para os médicos investirem nas ciências básicas pode ser limitado, por isso muitos têm pouco incentivo para ler mais do que os resumos de artigos até mesmo bastante importantes. Assim, para aqueles que trabalham com nutrição, e em particular aqueles que trabalham com os benefícios da vitamina D para a saúde e com a identificação dos muitos mecanismos de ação da vitamina D hormonal, o sistema médico parece ver a vitamina D quase como uma ameaça à prática clínica, talvez até mesmo para a geração de renda em saúde. Avançar, o desrespeito persistente das ações conhecidas da vitamina D3 e seus benefícios potenciais para a saúde sugere que os métodos bem conhecidos para desencorajar a aceitação da mudança, conforme identificados no 'Manual da Desinformação', estão sendo usados deliberadamente para desencorajar o fornecimento de vitamina D para os grandes número de pessoas com deficiência. Isso não seria tolerado por outros nutrientes básicos, como ferro ou cálcio [Grant, 2018] .

Para preencher a lacuna entre as comunidades científica e médica em relação à vitamina D e ao câncer, pode ser necessário um ensaio clínico de vitamina D3 bem elaborado, com base na medição da linha de base e alcançado 25 (OH) D, e suplementar os indivíduos com várias doses de vitamina D3 conforme necessário para atingir plenitude, possivelmente até 5.000 UI / d. No entanto, os médicos podem, e frequentemente o fazem, adicionar o tratamento com vitamina D ao seu manejo do câncer, e os indivíduos ainda podem tomar suplementos pessoais de vitamina D3.

Referências

Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M et al. (2017) Efeito da suplementação de vitamina D em distúrbios não esqueléticos: uma revisão sistemática de metanálises e estudos randomizados. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 5: 986-1004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102433>

Bolland MJ, Gray A, Gamble GD, Reid IR. (2011) Suplementos de cálcio e vitamina D e resultados de saúde: uma reanálise do conjunto de dados de acesso limitado da Women's Health Initiative (WHI). *Am J Clin Nutr.* 94: 1144-1149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880848>

Gao J, Wei W, Wang G, Zhou H, Fu Y, Liu N. (2018) Concentração circulante de vitamina D e risco de câncer de próstata: uma meta-análise de dose-resposta de estudos prospectivos. *Ther Clin Risk Manag.* 14: 95-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386901>

Garland CF, Garland FC. (1980) A luz solar e a vitamina D reduzem a probabilidade de câncer de cólon? *Int J Epidemiol.* 9: 227-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7440046>

Garland CF, Gorham ED. (2017) Resposta à dose de 25-hidroxivitamina D sérica em associação com risco de câncer colorretal: uma meta-análise. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 168: 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993551>

Grant WB, Boucher BJ. (2017) Ensaios clínicos randomizados de vitamina D e incidência de câncer: um estudo de modelagem. *PLoS One.* 12 (5): e0176448. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176448>

Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. (2018) Por que os ensaios clínicos de vitamina D devem ser baseados em concentrações de 25-hidroxivitamina D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 177: 266-269. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28842142>

Grant WB, Karras SN, Bischoff-Ferrari HA, Annweiler C, Boucher BJ, Juzeniene A, Garland CF, Holick MF. (2016) Os estudos que relatam relações de 25-hidroxivitamina D sérica em forma de 'U' - resultados de saúde refletem efeitos adversos? *Dermato-Endocrinology.* 8: e1187349. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489574>

Grant WB, Peiris AN. (2012) As diferenças no status da vitamina D podem ser responsáveis por disparidades inexplicáveis nas taxas de sobrevivência ao câncer entre americanos africanos e brancos. *Dermatoendocrinol.* 4: 85-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928063>

Grant WB. (2009) Quão forte é a evidência de que o ultravioleta solar B e a vitamina D reduzem o risco de câncer? Um exame usando os critérios de Hill para causalidade. *Dermatoendocrinol.* 1 (1): 17-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046584>

Grant WB. (2015) 25-hidroxivitamina D e câncer de mama, câncer colorretal e adenomas colorretais: estudos de caso-controle versus casos-controle aninhados, *Anticancer Res.* 35: 1153-1160. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667506>

Grant WB. (2018) A aceitação da vitamina D foi adiada pela Big Pharma de acordo com o Disinformation Playbook. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v14n22.shtml>

Heaney RP. (2014) Diretrizes para otimizar o projeto e a análise de estudos clínicos dos efeitos dos nutrientes. *Nutr Rev.* 72: 48-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330136>

Hill AB. (1965) The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med.* 58: 295-300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14283879>

Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. (2007) A suplementação com vitamina D e cálcio reduz o risco de câncer: resultados de um estudo randomizado. *Am J Clin Nutr.* 85: 1586-1591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>

Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R et al. (2017) Efeito da suplementação de vitamina D e cálcio na incidência de câncer em mulheres mais velhas: um ensaio clínico randomizado. *JAMA.* 317: 1234-1243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350929>

Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR et al. (2012) The VITamin D e Omega-3 Trial (VITAL): justificativa e projeto de um grande ensaio clínico randomizado de vitamina D e suplementos de ácido graxo ômega-3 marinho para a prevenção primária de câncer e doenças cardiovasculares. *Ensaio clínico de Contemp.* 33: 159-171. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986389>

Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W et al. Grupo de Pesquisa VITAL. (2019) Suplementos de vitamina D e prevenção do câncer e doenças cardiovasculares. *N. Engl J Med.* 380: 33-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415629>

McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Lappe JM, Heaney RP. (2016) As concentrações de 25-hidroxivitamina D no soro = 40 ng / ml estão associadas a um risco de câncer > 65% mais baixo: análise conjunta de ensaio clínico randomizado e estudo de coorte prospectivo. *PLoS One.* 11 (4): e0152441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049526>

McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL et al. (2018) Risco de câncer de mama marcadamente mais baixo com concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D = 60 vs <20 ng / ml (150 vs 50 nmol / L): análise conjunta de dois estudos randomizados e uma coorte prospectiva. 13 (6): e0199265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29906273>

Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI et al. (2012) A evidência de uma relação inversa entre o status de vitamina D sérica e o risco de câncer de mama satisfaz os critérios de Hill? *Dermatoendocrinol.* 4 (2): 152-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928071>

Moukayed M, Grant WB. (2013) Ligação molecular entre a vitamina D e a prevenção do câncer. Nutrientes. 5: 3993-4023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084056>

Moukayed M, Grant WB. (2017) Os papéis do UVB e da vitamina D na redução do risco de incidência e mortalidade por câncer: uma revisão da epidemiologia, ensaios clínicos e mecanismos. Rev Endocr Metab Disord. 18: 167-182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213657>

Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Ovarian Cancer Study A, et al. (2016) Associação dos níveis de vitamina D e risco de câncer de ovário: um estudo de randomização de Mendel. Int J Epidemiol. 45: 1619-1630. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594614>

Ong JS, Gharahkhani P, An J, Law MH, Whiteman DC, Neale RE, MacGregor S. (2018) Vitamina D e risco geral de câncer e mortalidade por câncer: um estudo de randomização de Mendel. Hum Mol Genet. 27: 4315-4322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30508204>

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF. (2011) O relatório de 2011 sobre a ingestão de referência na dieta de cálcio e vitamina D do Instituto de Medicina: o que os médicos precisam saber. J Clin Endocrinol Metab. 96: 53-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118827>

Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. (2018) Nível de vitamina D circulante e mortalidade em pacientes com câncer de próstata: uma meta-análise de dose-resposta. Endocr Connect. 7: R294-R303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352424>

Zheng J, Baird D, Borges MC, Bowden J. (2017) Recent Developments in Mendelian Randomization Studies. Curr Epidemiol Rep. 4: 330-345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226067>

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

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