

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 23 de janeiro de 2026

Principais Artigos sobre Vitamina D Publicados em 2025: Avançando para o Uso de Estudos Observacionais como Base para Recomendações de Vitamina D

por William B. Grant

Nota do Editor

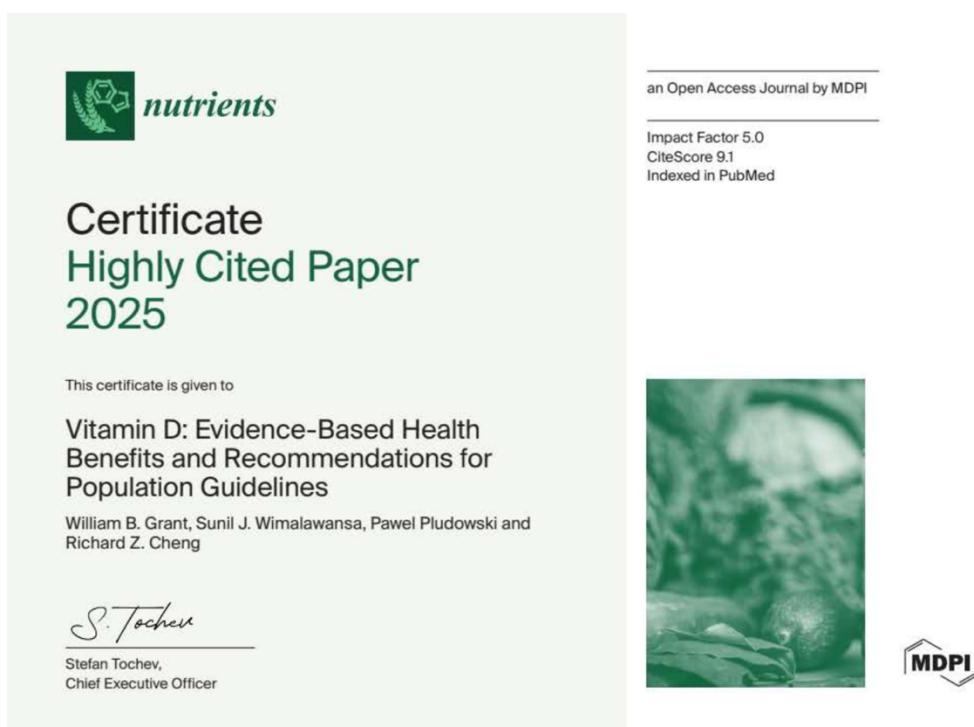
O artigo a seguir segue a publicação de nosso *livro Vitamina D: Benefícios e Recomendações para a Saúde Baseados em Evidências* [Grant et al., 2025 (1)], que foi reconhecido como o **artigo mais citado publicado na Nutrients em 2025**.

Até 2025, o artigo recebeu 60 citações no Scopus e 95 no Google Scholar, tornando-se o artigo sobre vitamina D mais citado publicado em 2025 em todos os periódicos. O desempenho desta citação reflete seu impacto substancial nos debates científicos em andamento, especialmente no que diz respeito ao papel adequado dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos randomizados no desenvolvimento de diretrizes de vitamina D e políticas de saúde pública.

Esse comentário se baseia nessa base de evidências em evolução e coloca os avanços recentes na pesquisa sobre vitamina D em um contexto metodológico e de saúde pública mais amplo.

- Richard Z. Cheng, M.D., Ph.D.

Editor-Chefe, Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular (OMNS)



Até 2025, as políticas sobre vitamina D podem ter começado a depender mais de estudos observacionais do que de ensaios clínicos randomizados (ECRs), o que é um passo importante e correto. O artigo mais citado do ano destacou que níveis mais altos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] estão ligados a menores riscos de incidência ou morte para oito das dez principais causas de morte nos EUA: câncer, COVID-19, AVC, doenças respiratórias crônicas inferiores, doença de Alzheimer e outras demências, diabetes mellitus e doença renal (1). Esta pesquisa e atualização (2) responderam à diretriz da Endocrine Society de 2024, que considerou principalmente ECRs e recomendou entre 600 e 800 UI/dia para determinados grupos etários: grávidas ou pessoas com pré-diabetes de alto risco. (3) Essa diretriz baseou-se em uma revisão limitada dos ECRs de vitamina D focada apenas na mineralização óssea e/ou raquitismo (3).

Grant e colegas (1) observaram que a suplementação de 2000 UI de vitamina D poderia atingir concentrações de 25(OH)D >30 ng/mL (75 nmol/L), mas exigiria "uma dose diária entre 4000 e 6000 UI de vitamina D3 necessária para atingir níveis séricos de 25(OH)D, entre 40 e 70 ng/mL." e proporcionaria maior proteção contra muitos efeitos adversos à saúde." No entanto, isso contrasta com diretrizes anteriores da mesma organização que sugeriam entre 1500 e 2000 UI/dia para deficiência (4), um passo atrás. Desde as Diretrizes originais da Endocrine Society em 2011, 52.259 publicações sobre vitamina D foram publicadas, que a nova diretriz ignorou. Em contraste, descobertas recentes indicam que 4000-6000 UI/dia são necessários para aumentar os níveis de 25(OH)D de forma ideal em uma pessoa não obesa, para melhor proteção à saúde. Pessoas obesas precisariam de doses mais altas.

Quase todos os ECRs da vitamina D foram realizados com base em diretrizes desenvolvidas para medicamentos, ignorando que a vitamina D é um nutriente (5). Com base na biologia e em diferenças farmacocinéticas significativas e importantes, múltiplos estudos mostraram que ECRs não são adequados para investigar nutrientes (5). As diretrizes nutricionais devem incluir administrar ao grupo de tratamento ingênuo uma dose do medicamento calculada para melhorar significativamente o resultado de saúde, não administrar o medicamento ao grupo controle e analisar os resultados com base na intenção de tratar. No entanto, ECRs tradicionais de vitamina D incluem participantes com concentrações acima da média de 25(OH)D no começo, além de administrar ou permitir que o grupo controle tome vitamina D (5).

Robert Heaney, em 2014, apresentou as diretrizes para ECRs em termos de nutrientes (6). Essas diretrizes foram atualizadas para a vitamina D em 2017 (7) e revisadas novamente em 2025 (5). Essas diretrizes incluem medir concentrações de 25(OH)D para participantes potenciais e inscrição apenas daqueles com concentrações baixas para o desfecho de saúde de interesse. A dose de vitamina D deve ser alta o suficiente para aumentar as concentrações de 25(OH)D o suficiente para reduzir significativamente os efeitos adversos à saúde. Os cofatores devem ser otimizados para que o ACE seja sensível apenas à vitamina D. Os resultados devem ser analisados em relação às concentrações de 25(OH)D alcançadas. Pouquíssimos ECRs chegaram perto de usar essas diretrizes. Notavelmente, uma foi para mulheres grávidas no Irã (8), e a outra foi uma análise secundária de outra para a progressão do pré-diabetes para o diabetes (9). Três revisões publicadas recentemente explicaram como os ECRs tradicionais da vitamina D falharam (5, 10, 11).

Uma busca por pubmed.gov com "vitamina D, ensaio clínico randomizado" publicada em 2025 encontrou 105 entradas. Embora alguns tenham apresentado resultados positivos significativos, a maioria dos estudos não seria útil para aumentar o interesse público pela suplementação com vitamina D. Uma delas, uma revisão dos ECR da vitamina D para doenças cardiovasculares (DCV), descobriu que "em 14 ECRs envolvendo 80.547 participantes de 50 a 74 anos, a suplementação com vitamina D não protegeu contra DCV em comparação com placebo: razão de risco 1,00 (intervalo de confiança 95% 0,93-1,08) (12). O autor concluiu: "No geral, as evidências atuais indicam que a vitamina D não previne a DCV." No entanto, outras revisões recentes sobre vitamina D relacionadas ao sistema cardiovascular confirmaram os achados benéficos (1), (2).

Frequentemente afirma-se que estudos observacionais não conseguem avaliar causalidade. Isso se aplica a agentes farmacêuticos, mas não a nutrientes ou nutracêuticos (5). Além disso, os critérios de Hill para causalidade em um sistema biológico (13) podem, de fato, avaliar a causalidade por meio de estudos observacionais. Critérios apropriados para a vitamina D incluem força de associação, consistência dos achados, temporalidade, gradiente biológico, plausibilidade (por exemplo, mecanismos), consistência com fatos geralmente conhecidos sobre a doença, experimento (por exemplo, estudos de suplementação com vitamina D, seja RCT ou não) e analogia (13). Revisões recentes que avaliaram a causalidade da vitamina D incluem uma para doenças cardiovasculares (2) e outra para SARS-CoV-2 (14).

Descobertas inovadoras relacionadas à vitamina D continuam a aparecer em periódicos revisados por pares. No entanto, essas descobertas importantes raramente são publicadas em grandes periódicos médicos porque cobram taxas excessivas, e tais artigos são rejeitados pelos editores devido a viés e dependência dos periódicos do financiamento para publicidade farmacêutica. Aqui estão algumas das descobertas inovadoras sobre a vitamina D em 2025.

Descobertas inovadoras em 2025

Uma análise dos benefícios da vitamina D na redução das taxas de mortalidade baseada em dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição 2001–15 (NHANES 2001–15) foi publicada por Chong et al. (15). O banco de dados incluía 47.478 indivíduos. Reduções significativas foram encontradas usando a data ajustada para 11 fatores, incluindo idade, IMC, diabetes, hipertensão, rins fracos/insuficientes e colesterol total, para doenças cardíacas, malignidades, doenças respiratórias crônicas inferiores, influenza e pneumonia, entre todas as outras causas. Ao comparar os resultados para concentrações de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL (75 nmol/L) com concentrações abaixo de 20 ng/mL, foram relatadas reduções estatisticamente significativas nas taxas de mortalidade associadas a nefrite, síndrome nefrótica e nefrose (15). Também foram observadas reduções marginalmente não significativas na mortalidade por doenças cerebrovasculares e diabetes mellitus. Esses achados apoiam duas revisões de Grant e colegas (1), (2).

Um artigo relacionado examinou o risco de vários desfechos de saúde em concentrações de 25(OH)D >75 nmol/L usando dados do Biobanco do Reino Unido (16). Os autores relataram menor risco de desenvolver nódulo único não tóxico da tireoide (HR 0,55, IC 95%: 0,38–80), hiperparatireoidismo (HR 0,45, IC 95%: 0,24–85), diabetes mellitus não

insulinodependente (HR 0,69, IC 95%: 0,63–75) e hipercolesterolemia (HR 0,97, IC 95%: 0,89–00) em pessoas com concentração circulatória maior que 25(OH)D.

Um estudo observacional constatou que o soro 25(OH)D <30 ng/mL no primeiro trimestre da gravidez está associado a complicações obstétricas aumentadas, apesar da suplementação subsequente com 4000 UI/d de vitamina D (17). Este estudo envolveu 303 gestantes no México suplementadas com 4000 UI/dia a partir do primeiro trimestre. Todos os participantes alcançaram concentrações circulantes de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL no segundo e terceiro trimestres. Enquanto mulheres com concentração de 25(OH)D >30 ng/mL no início do jogo que mantiveram concentrações séricas de 25(OH)D₃ durante toda a gravidez ($p<0,001$) apresentaram taxas menores de pré-eclâmpsia (1,3% vs. 10,6%, $p<0,001$), diabetes gestacional (8,6% vs. 24,5%, $p<0,001$), parto prematuro (0% vs. 5,3%, $p=0,003$), infecções urinárias (4,6% vs. 14,6%, $p=0,003$) e vaginose bacteriana (3,9% vs. 13,2%, $p=0,004$) (17). Com base nesses fatos essenciais, os autores recomendam iniciar a suplementação de vitamina D antes da gravidez. Alternativamente, os profissionais de saúde devem considerar suplementar as mulheres com níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL com um bolo de vitamina D, como 100.000 UI, no primeiro contato com elas durante a gravidez, como foi feito no estudo com gestantes no Irã (8).

Outra revisão sistemática e meta-análise foram realizadas sobre a prevalência da deficiência de vitamina D em gestantes (18). O estudo, baseado em estudos observacionais, incluiu 127.290 gestantes que passaram por avaliação do soro 25(OH)D. A meta-análise revelou que 68% (IC 95%, 60%-76%) das gestantes apresentaram 25(OH)D <30 ng/mL no primeiro trimestre, 81% (IC 95%, 74%‐87%) no segundo trimestre e 70% (IC 95%, 64%‐75%) no terceiro trimestre, indicando deficiência generalizada dessa vitamina (18).

Um estudo prospectivo de 2 anos com 100 mulheres na menopausa no Iraque, agrupadas por concentrações de 25(OH)D (<20 ng/mL e >30 ng/mL), analisou a idade da menopausa, os sintomas, os níveis hormonais e a densidade óssea (19). Mulheres que tiveram menstruações irregulares por pelo menos 12 meses foram incluídas. O grupo desfavorecido tinha uma idade média de $50,2 \pm 1,8$ anos, comparado a $46,8 \pm 1,4$ anos para o grupo suficiente. Os níveis de estrogênio foram $39,2 \pm 4,3$ pg/mL e $70,9 \pm 9,7$ pg/mL, respectivamente. Os níveis de folículo-estimulantes foram $69,8 \pm 8,7$ mIU/mL contra $33,6 \pm 6,9$ mIU/mL, respectivamente. Aqueles com níveis mais baixos de 25(OH)D também apresentaram sintomas menopáusicos mais graves e qualidade de vida inferior.

Como deve ser evidente nesta revisão, pesquisas das últimas duas décadas ou mais revelaram muitos benefícios importantes à saúde de concentrações mais altas de 25(OH)D. Como a maioria das pessoas que estudavam os efeitos pleiotrópicos da vitamina D logo após o ano 2000 foram integradas ao sistema médico, buscou demonstrar relações causais entre concentrações mais altas de 25(OH)D e benefícios à saúde. Infelizmente, eles não adaptaram adequadamente as diretrizes de nutrientes. Como resultado, a maioria dos ECRs de vitamina D não encontrou benefício significativo. Como resultado, a maioria dos profissionais de saúde não percebe a importância da suplementação de vitamina D para a prevenção e tratamento de condições adversas e doenças.

Espera-se que se confie mais em estudos observacionais das concentrações séricas de 25(OH)D, levando à reforma das regulamentações alimentícias, farmacêuticas e nutracêuticas para melhorar a saúde pública e reduzir os custos de saúde (20). A causalidade pode ser avaliada usando os critérios de Hill para causalidade em um sistema biológico (13), bem como ECRs devidamente conduzidos (5).

Referências

1. Grant WB, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Cheng RZ. Vitamina D: Benefícios à saúde baseados em evidências e recomendações para diretrizes populacionais. Nutrientes. 2025; 17(2):277. <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/2/277>
DOI: [10.3390/nu17020277](https://doi.org/10.3390/nu17020277) PMID: [39861407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39861407/) PCMD: [PMC11767646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC11767646/)
2. Grant WB, Boucher BJ, Cheng RZ, Pludowski P, Wimalawansa SJ. Vitamina D e saúde cardiovascular: Uma revisão narrativa das evidências sobre redução de risco. Nutrientes. 2025; 17(13).
3. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamina D para prevenção de doenças: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2024; 109(8):1907-47.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, entre outros. Avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7):1911-30.
5. Wimalawansa SJ. Melhorando o desenho de ensaios clínicos de nutrientes para prevenção de doenças: Um foco na vitamina D: uma revisão sistemática. Nutr Rev. 2025; 83(7):1-41.
6. O papel de Heaney. Diretrizes para otimizar o desenho e análise de estudos clínicos sobre os efeitos dos nutrientes. Nutr Rev. 2014; 72(1):48-54.
7. Grant WB, Boucher BJ, Bhattoa HP, Lahore H. Por que os ensaios clínicos com vitamina D devem ser baseados em concentrações de 25-hidroxivitamina D. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;177:266-9.
8. Rostami M, Tehrani FR, Simbar M, Bidhendi Yarandi R, Minooee S, Hollis BW, et al. Eficácia do programa de triagem e tratamento para deficiência pré-natal de vitamina D: um ensaio de campo randomizado estratificado. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(8):2936-48.
9. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, LeBlanc ES, et al. Exposição intra-ensaio à vitamina D e diabetes de início recente em adultos com pré-diabetes: análise secundária do estudo sobre vitamina D e diabetes tipo 2 (D2D). Cuidados para o Diabetes. 2020; 43(12):2916-22.

10. Pilz S, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Grubler MR, Verheyen ND, Odler B, et al. Avaliação crítica de grandes ensaios clínicos randomizados com vitamina D. Nutrientes. 2022; 14(2):303.
11. Grant WB, Boucher BJ, Al Anouti F, Pilz S. Comparando evidências de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos não esqueléticos da vitamina D. Nutrientes. 2022; 14(18):3811.
12. Scragg R. Ensaios Clínicos de Suplementação de Vitamina D e Doenças Cardiovasculares: Uma Síntese das Evidências. J Steroid Biochem Mol Biol. 2025;250:106733.
13. Hill AB. Meio ambiente e doença: associação ou causalidade? Proc R. Soc Med. 1965; 58(5):295-300.
14. Wimalawansa SJ. A deficiência de vitamina D atende aos critérios de Hill para causalidade em suscetibilidade, complicações e mortalidade ao SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. Nutrientes. 2025; 17(3):599.
15. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, et al. Carga global das doenças cardiovasculares: projeções de 2025 a 2050. Eur J Prev Cardiol. 2025; 32(11):1001-15.
16. Ye Z, Li G, Zhang Y, Li Z, Lei J. Associação entre os níveis circulantes de vitamina D e o risco de grandes doenças endócrinas: perspectivas de um estudo longitudinal prospectivo de coorte. Int J Surg. 2025.
17. Lozano-Martínez MF, Soto Gámez R, Gutiérrez-González D, Fernández-Chau IF, Garza-Silva A, Sánchez-García AS, et al. A deficiência de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D(3)] no primeiro trimestre está associada a complicações obstétricas aumentadas, apesar da suplementação padrão durante a gravidez. Gynecol Obstet Invest. 2025:1-17.
18. Cristofalo MM, de Almeida Garcia JO, Aldrighi JFS, Cristofalo RM, Franca MLM, Luzia LA, entre outros. Prevalência de deficiência de vitamina D em gestantes: revisão sistemática e meta-análise. Nutr Rev. 2025:nuaf168.
19. Muho KH. Impacto do status da vitamina D na idade na menopausa: um estudo de coorte prospectivo. J Adv Pharm Technol Res. 2025; 16(4):190-4.
20. Wimalawansa SJ. Reformar as regulamentações de alimentos, medicamentos e nutracêuticas para melhorar a saúde pública e reduzir os custos de saúde. Comida. 2025; 14(13):2328.