

Intoxicação por vitamina D: relato de caso

Vitamin D intoxication: case report

Tatiana Aporta Marins¹, Tatiana de Fátima Gonçalves Galvão¹, Fernando Korkes¹, Domingos Augusto Cherino Malerbi¹, Arnaldo José Ganc¹, Davi Korn¹, Jairo Wagner¹, João Carlos de Campos Guerra¹, Wladimir Mendes Borges Filho¹, Fábio Teixeira Ferracini¹, Hélio Korkes¹

RESUMO

A hipervitaminose D é pouco relatada. Geralmente, só é percebida quando o quadro de hipercalemia não se resolve. Em razão de seus benefícios, o uso de vitamina D aumentou nos últimos anos; consequentemente, os casos de intoxicação também tiveram aumento. Este relato destacou um caso em que o paciente apresentava piora da função renal e hipercalemia. Após investigação, ficou confirmada a intoxicação por vitamina D devido a um erro de manipulação da droga.

Descritores: Vitamina D/envenenamento; Hipercalemia; Relato de casos

ABSTRACT

Hypervitaminosis D is a rarely reported condition. In general it is only perceived when hypercalcemia is not resolved. The use of vitamin D has increased in recent years because of its benefits, but as a result, intoxication cases have occurred more frequently. This report describes a patient who presented worsening of renal function and hypercalcemia. After investigation, vitamin D intoxication was confirmed and it was due to an error in compounding.

Keywords: Vitamin D/poisoning; Hypercalcemia; Case reports

INTRODUÇÃO

Condições clínicas envolvendo intoxicação por vitamina D são pouco relatadas, uma vez que a hipercalemia sugere outras hipóteses diagnósticas.⁽¹⁾ Ultimamente, o número de casos relatados tem aumentado, pois essa vitamina tem sido mais prescrita em razão do tratamento da hipovitaminose D. A escassez desses produtos comercializados pela indústria farmacêutica faz aumentar a procura pelos medicamentos manipulados, proporcionando erros de manipulação conforme o caso rela-

tado, no qual o paciente desenvolveu hipercalemia e piora do quadro de insuficiência renal devido a ingestão de uma dose duas mil vezes maior do que a prescrita.

RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino de 53 anos, com antecedentes de *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica não dialítica e antecedente prévio de tabagismo. Internado em setembro de 2011 para investigação de piora de função renal, prurido, fraqueza, inapetência e emagrecimento. Na tabela 1, podemos verificar os resultados dos exames bioquímicos anteriores à internação.

Tabela 1. Exames bioquímicos anteriores à internação

Mês/ano	Cálcio (8,4-10,4) mg/dL	Cálcio iônico (1,14-1,31) mmol/L	Paratormônio (12,0-65,0) pg/mL	Creatinina (0,6-1,2) mg/dL
Março/2011	9,0	-	-	1,30
Julho/2011	14,7	-	-	3,71
Agosto/2011	-	2,11	18,0	3,84
Setembro/2011	13,4	-	-	4,67

Ao exame físico inicial, encontramos: peso 86kg, altura 1,93cm, pressão arterial 140x70mmHg e frequência cardíaca 80bpm. Nos exames bioquímicos, foram encontrados os seguintes valores: 4,67mg/dL para creatinina, 13,4mg/dL para cálcio, 1,88mmol/L para cálcio iônico, 15,3pg/mL para paratormônio (PTH). A ultrasonografia revelou a presença de cálculos renais, sendo um deles obstrutivo, com dilatação de vias urinárias. Foi realizada cirurgia para implante de cateter duplo J

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Tatiana Aporta Marins – Avenida Albert Einstein, 627 – Morumbi – CEP: 05651-901 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1233 – E-mail: tatiana.marins@einstein.br

Data de submissão: 10/6/2013 – Data de aceite: 9/12/2013

DOI: 10.1590/S1679-45082014RC2860

e ureterolitotripsia. A colonoscopia revelou neoplasia de cólon de 3cm. A cintilografia de paratireoide, o mielograma e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) oncológico apresentaram resultados normais.

Foram adotadas as seguintes condutas: hiper-hidratação; administração de furosemda, corticoide e ferro; e substituição da eritropoetina pela betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, devido à suspeita de quadro alérgico dermatológico. Foi também introduzida calcitonina intranasal e subcutânea.

O quadro de hipercalcemia persistiu mesmo após a exérese do adenocarcinoma de cólon. A investigação de adenoma de paratireoide por ultrassom, cintilografia e biópsia de paratireoide afastou a hipótese de hiperparatireoidismo primário. Exames bioquímicos mostraram creatinina de 2,69mg/dL, cálcio de 13,0mg/dL, cálcio iônico de 1,67mmol/L, PTH de 17,5pg/mL, vitamina D >100ng/mL.

Os exames laboratoriais de metabolismo ósseo apresentavam-se inconclusivos, persistindo PTH inapropriadamente “normal” em vigência de hipercalcemia. O diagnóstico laboratorial provavelmente foi influenciado pela insuficiência renal ou pela possível intoxicação por vitamina D, medicamento utilizado pelo paciente alguns meses antes da internação, na dose de 2.000UI por dia. Pela suspeita de hipervitaminose, optou-se por monitorar função renal, nível sérico de cálcio e vitamina D, introduzindo ibandronato de sódio, que foi substituído, posteriormente, pelo cinacalcete.

Diante da suspeita de intoxicação, as cápsulas do medicamento foram submetidas à análise laboratorial. A metodologia analítica e a especificação utilizada foram baseadas na farmacopeia americana (USP 34) *Oil-soluble vitamins capsules*, por meio da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência. O teor de vitamina D encontrado foi duas mil vezes superior ao que deveria conter por cápsula.

Conforme podemos observar na tabela 2, os resultados dos exames laboratoriais foram se reduzindo e o nível de vitamina D diminuindo lentamente, conforme o esperado, em razão de seu perfil de eliminação.^(1,2)

Tabela 2. Exames bioquímicos após alta hospitalar

Mês/ano	Cálcio (8,4-10,4) mg/dL	Cálcio iônico (1,14-1,31) mmol/L	Paratormônio (12,0-65,0) pg/mL	Creatinina (0,6-1,2) mg/dL	25(OH)D (30-100) ng/mL
Janeiro/2012	12,0	1,63		2,48	226
Fevereiro/2012	10,7	1,51		2,40	196
Março/2012	10,0	1,37	25,2	3,50	70
Junho/2012		1,49		2,40	

25(OH)D: vitamina D.

DISCUSSÃO

Atualmente, a suplementação de vitamina D tem sido realizada com maior frequência, pois, além de aumentar a absorção de cálcio no organismo, reduz o risco de doenças, como raquitismo e osteoporose. Estudos recentes têm mostrado que sua deficiência está associada a um risco aumentado para doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, doenças inflamatórias e autoimunes.⁽³⁻⁵⁾ O organismo só é capaz de produzir vitamina D após exposição à luz solar. Na falta de uma exposição regular, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados. Por isso, a suplementação com medicamentos se faz necessária. A dose recomendada pode variar de 800 a 4.000UI por dia, conforme a idade.^(5,6)

Os suplementos de vitamina D podem ser adquiridos facilmente sem receita médica, podendo estar na forma de ergocalciferol ou colecalciferol, em apresentações e dosagens variadas. Os casos de hipervitaminose D geralmente ocorrem em situações de excesso de suplementação.^(3,7,8) O limite superior de ingestão diária de vitamina D necessária para causar toxicidade é desconhecido; no entanto, até 10.000UI por dia foi considerado seguro em uma população saudável⁽³⁾.

A dose tóxica de vitamina D estimada deve ser maior que 100.000UI por dia, durante um período de pelo menos 1 mês.⁽⁹⁾ No presente relato, a dose utilizada era 40 vezes maior que a recomendada. Foram relatadas condições clínicas em que a quantidade atinja 8 e 18 vezes a dose máxima recomendada⁽⁹⁾. Os exames iniciais revelaram cálcio elevado e níveis de PTH indetectáveis. Posteriormente, constatou-se a intoxicação, pois o resultado do nível sérico de vitamina D foi superior a 1.000ng/mL. Em outro relato, um paciente apresentou diagnóstico de insuficiência renal aguda secundária à hipercalcemia, nível de PTH normal e o nível de vitamina D elevado.⁽³⁾ Pelo levantamento dos medicamentos que a paciente utilizava, verificou-se que o frasco de vitamina D3 era de 50.000UI ao invés de 1.000UI por cápsula, um agravante adicional era que o mesmo utilizava outros dois suplementos que também continham vitamina D3, ingerindo, por dia, cerca de 50.400UI.

O diagnóstico de intoxicação por vitamina D não é habitual diante de casos de hipercalcemia, por ser infrequente, principalmente antes do advento da suplementação dessa vitamina. Tende-se a associar esse estado a hiperparatireoidismo primário, mieloma múltiplo ou a outras neoplasias. O caso relatado era paradoxal, pois, diante da hipercalcemia, a tendência seria o PTH estar baixo ou, no caso de hiperparatireoidismo típico, o PTH estaria elevado. No entanto, o PTH do paciente

encontrava-se em níveis normais, dificultando o diagnóstico, por isso investigaram-se todas as possibilidades de causa da hipercalemia.

O paciente fez uso de uma fórmula de colecalciferol manipulada. A superdosagem ficou constatada por meio da análise laboratorial das cápsulas, que continham 4.000.000UI ao invés de 2.000UI por cápsula. Esse tipo de erro de manipulação pode ocorrer principalmente quando se trata de produtos em dosagens muito pequenas; nesses casos, não se pesa o insumo puro, sendo realizada uma diluição. Especificamente a vitamina D é produzida com uma potência muito alta – 1mg equivale a 40.000UI. Assim, o farmacêutico deve tomar todos os cuidados exigidos quanto aos procedimentos de diluição, pesagem e realização correta da conversão. As farmácias de manipulação devem estimular as boas práticas, adequar seus critérios de qualidade e fiscalizar, de forma rigorosa, todas as etapas do processo de produção. Houve falha grave da farmácia, que foi notificada como medida preventiva para evitar novos casos.

CONCLUSÃO

A suplementação de vitamina D, principalmente quando realizada por medicamentos manipulados, deve ser

adequadamente monitorada em razão do potencial risco de intoxicação.

REFERÊNCIAS

1. Taskapan H, Vieth R, Oreopoulos DG. Unusually prolonged vitamin D intoxication after discontinuation of vitamin D: possible role of primary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):801-5.
2. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):582S-586S. Review.
3. Jacobsen RB, Hronek BW, Schmidt GA, Schilling ML. Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. *Ann Pharmacother.* 2011;45(10):e52.
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-96.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;19;357(3):266-81. Review.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
7. Granado-Lorencio F, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Donoso-Navarro E, Silvestre-Mardomingo R. Serum levels of 3-epi-25-OH-D3 during hypervitaminosis D in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):E2266-70.
8. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, Blaner WS, Bilezikian JP. Vitamin D toxicity due to a commonly available "over the counter" remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):291-5.
9. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3603-8.