

Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso

Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report

Autores

Vanessa Guerra¹
 Osvaldo Meregue Vieira Neto^{1,2}
 Alan Fernandes Laurindo¹
 Francisco Jose Albuquerque de Paula²
 Miguel Moysés Neto^{1,2}

¹ Serviço de Nefrologia de Ribeirão Preto.

² Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 02/12/2015.
 Data de aprovação: 20/01/2016.

Correspondência para:

Miguel Moysés Neto.
 Universidade de São Paulo.
 Rua Bernardino de Campos,
 nº 389, Ribeirão Preto, SP,
 Brasil.
 CEP: 14015-130
 E-mail: mimoyeses@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160074

RESUMO

Atualmente, muitos brasileiros têm utilizado vitamina D (25-OHD) como suplemento vitamínico para prevenção de diversas doenças crônicas, apesar da falta de dados científicos consistentes sobre o papel deste secosteroide na prevenção de doenças que não as do metabolismo mineral. A intoxicação por vitamina D é rara, mas devido ao seu uso indiscriminado tem ocorrido com maior frequência. Nesse relato, um homem diabético de 70 anos de idade com doença renal crônica (creatinina sérica de 1,6 mg/dL) passou a fazer uso de colecalciferol e calcitriol para recomposição dos níveis de 25-OHD, que eram de 16 ng/mL. O mesmo desenvolveu quadro de lesão renal aguda (creatinina = 5,7 mg/dL), após 45 dias. Este processo emergiu em paralelo ao surgimento de hipercalcemia e níveis circulantes elevados de vitamina D. Foram suspensas a administração de vitamina D e calcitriol, a hipercalcemia foi tratada com hidratação endovenosa, seguida de diurético de alça e posteriormente pamidronato. O paciente, que havia sido encaminhado para diálise, não necessitou desse tratamento. Os níveis de 25-OHD voltaram ao normal 14 meses após a sua suspensão, e os níveis de creatinina voltaram aos patamares anteriores 24 meses após esse evento. A dose prescrita de vitamina D correspondeu a 2000 UI/dia, a qual não é considerada inadequada segundo recomendações atuais. Existe, no entanto, na literatura controvérsia quanto à sensibilidade individual à vitamina D. Não pode ser descartado o uso inapropriado pelo paciente e nem eventual erro de manipulação. Embora raro, o quadro de intoxicação por vitamina D é grave e potencialmente pode levar a complicações clínicas irreversíveis.

Palavras-chave: envenenamento; lesão renal aguda; vitamina D.

ABSTRACT

Nowadays vitamin D (25-OHD) deficiency is supposed to be a global epidemic condition. Expectedly, vitamin D measurement and intake exponentially increased in Brazil in this decade. Although the benefit of vitamin D to general health is still in debate, its indiscriminate use potentially may lead to enhance the incidence of vitamin D intoxication, which is considered a rare disorder. We report a case of a 70 year old diabetic male with chronic renal disease (blood creatinine of 1.6 mg/dL) who progressed suddenly to acute kidney injury (blood creatinine of 5.7 mg/dL) associated with hypercalcemia and high blood levels of vitamin D. Vitamin D and calcitriol were discontinued and hypercalcemia was managed by hydration followed by furosemide. Thereafter, disodium pamidronate was administered and the patient did not undergo on dialysis. It took approximately 14 months to normalize 25-OHD levels and blood creatinine returned to basal levels only after 24 months. The indicated labeling dosage was 2000 IU, but most likely the vitamin D manipulated preparation was higher as the vitamin D blood levels were very high. Although rare, vitamin D intoxication is becoming more frequent as the patients use frequently manipulated preparations that could be subject to errors in the manufacturing and labeling of the tablets or capsules. The present report alerts to the potential increase in the incidence of severe vitamin D intoxication due to the frequent use of this secosteroid as a nutritional supplement. At the same time, it is necessary to improve regulation on the nutrient supplement market.

Keywords: acute kidney injury; poisoning; vitamin D.

INTRODUÇÃO

O paratormônio e a vitamina D (25-OHD) são os hormônios chave do controle do metabolismo de cálcio. O primeiro atua diretamente no tecido ósseo e rim, aumentando o fluxo de cálcio para a circulação. Indiretamente, tem ação intestinal por estimular a síntese de 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25-OH₂D) no rim, que incrementa a absorção intestinal de cálcio.

A hipercalcemia pode ser provocada pela excessiva reabsorção óssea, retenção renal de cálcio, absorção excessiva pelo intestino ou uma combinação desses fatores.¹ Na doença renal crônica (DRC) comumente se observam níveis de cálcio sérico dentro da faixa normal, no limite inferior ou mesmo abaixo do normal a depender do estágio de disfunção renal.

Apenas na doença renal crônica terminal a hipercalcemia pode ocorrer associada a hiperparatireoidismo terciário. Desta forma, quando ocorre hipercalcemia nas fases iniciais da DRC, essa alteração pode refletir a presença de outras morbidades, e como causas mais frequente o hiperparatireoidismo primário e as neoplasias malignas.^{2,3}

Outras causas menos frequentes são a sarcoidose, tuberculose ou outras doenças granulomatosas, intoxicação por vitamina D, imobilização, entre outras.^{2,4} Atualmente, assistimos a uma preocupação crescente com os níveis sanguíneos de vitamina D, a qual não é limitada à comunidade científica, sendo alvo frequente de reportagens na mídia leiga.

Nos últimos anos, a demanda por dosagem de 25-OHD aumentou exponencialmente, bem como o uso de suplementação deste hormônio. O uso indiscriminado tem levado a elevação de casos de intoxicação, os quais podem ocorrer por erros ligados ao paciente e ou ao fornecedor. Nesse presente relato descrevemos um paciente com DRC estável com piora súbita da função renal e hipercalcemia associadas à intoxicação por vitamina D.

RELATO DO CASO

Masculino, 70 anos de idade, caucasiano, hipertenso há 18 anos, e diabético tipo 2 há 4 anos. Desenvolveu coronariopatia, e foi submetido à radioterapia conformacional dois anos antes devido a câncer de próstata. Exames laboratoriais iniciais, antes da suplementação com vitamina D, mostravam: ureia = 70 mg/dL; creatinina = 1,6 mg/dL; hemoglobina = 15,0 g/dL; cálcio = 10,2 mg/dL; fosfato = 4,2 mg/dL, paratormônio (PTH) = 93 pg/mL, sem proteinúria.

Há 45 dias iniciou 2000 UI vitamina D3/dia (devido à dosagem prévia de 25-OHD de 16 ng/mL), associado a 0,25 mcg de calcitriol. Apresentava sintomas de fraqueza, náuseas e mal-estar, associados à piora da função renal (ureia = 142 mg/dL e creatinina 5,7 mg/dL). Nessa ocasião, exames mostraram: calcemia total = 13,4 mg/mL; cálcio iônico = 1,69 mmol/L; 1,25 diidroxicolecalciferol = 59 pg/mL (faixa normal de 18 a 72 pg/mL) e PTH = 15,3 pg/mL.

Foi encaminhado para iniciar programa de diálise devido à piora da função renal. Foram excluídos na investigação os diagnósticos de mieloma múltiplo e outras neoplasias por meio de exames bioquímicos e imagem. Foram também excluídas infecções granulomatosas. Ultrassonografia renal normal, sem sinais de nefrocalcinose.

Nesse período de investigação o único exame alterado foi a dosagem de 25-OHD, que veio bastante elevada (7,5 vezes mais do que o nível de 20 ng/mL ou 5 vezes mais se considerarmos o nível de 30 ng/mL). Foram, portanto, suspensas a sua administração e do calcitriol.

Em um período de 60 dias, o paciente, devido ao quadro clínico, foi internado três vezes por períodos em torno de 3 a 5 dias. Durante essas internações, recebeu infusões de soro fisiológico 0,9% associado a furosemide EV, além de pamidronato 90 mg em infusão endovenosa. Houve melhora da função renal, juntamente com o desaparecimento dos sintomas e da calcemia. Esse padrão se manteve após a diminuição dos níveis séricos de vitamina D. Em 2 anos, os níveis de creatinina voltaram ao padrão anterior (Tabela 1).

Todos os protocolos envolvendo esse paciente foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, consoante com a Declaração de Helsinki. Foi obtido consentimento informado do paciente.

DISCUSSÃO

Nesse relato, foi detectada hipercalcemia com piora da função renal em paciente com DRC, coincidente com o início de suplementação oral de vitamina D3, associada à ingestão de calcitriol. Detectou-se somente um aumento importante dos níveis sanguíneos de 25-OHD e hipercalcemia. Após a suspensão dessa suplementação e o controle da calcemia, o paciente evoluiu bem, sem necessidade de diálise, com a função renal voltando aos níveis anteriores no decorrer do tempo de seguimento.

TABELA 1 EVOLUÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS INICIAIS DO PACIENTE ANTES DA SUPLEMENTAÇÃO E APÓS A SUSPENSÃO DA INGESTÃO DA VITAMINA D

	Ureia mg/dL	Creatinina mg/ dL	Cálcio mg/dL	Fósforo mg/dL	PTH pg/mL	25-OHD ng/mL
Avaliação inicial	70	1,6	10,2	4,2	93	16
Segunda avaliação	142	5,7	13,4	5,8	15,3	150
1 mês após a suspensão de vitamina D	117	4,3	12,2	5,6	8,3	-
4 meses após	46	1,9	12,3	3,4	-	384
7 meses após	79	2,2	10,6	-	-	90
9 meses após	72	2,2	9,7	3,2	55	81
14 meses após	82	2,1	8,9	-	58	50
18 meses após	49	1,8	10,2	-	64	47
24 meses após	59	1,6	9,7	-	-	-
36 meses após	48	1,5	9,1	2,7	-	41

Na última década, a vitamina D foi foco de grande interesse, devido aos achados de associação de seus baixos níveis sanguíneos com um aumento do risco de câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo da glicose, doenças neurodegenerativas e morte.⁵ Entretanto, é necessário chamar atenção que estas associações acontecem apenas em estudos observacionais e não são confirmadas por estudos clínicos controlados.^{5,6}

Devido a esses achados, um grande número de pessoas tem sido submetido com maior frequência à suplementação diária dessa vitamina. Os suplementos de vitamina D podem estar na forma de ergocalciferol ou colecalciferol em vários tipos de dosagens e apresentações. Nesse contexto, apesar de raro, acabamos nos deparando com um importante efeito colateral: a intoxicação pela vitamina D.

É sabido que a maior causa disso é a prescrição de altas doses dessa vitamina por profissionais de saúde sem antes se estabelecer um diagnóstico preciso de insuficiência ou raquitismo. Além disto, não raramente os pacientes utilizam por conta própria doses maiores que a prescrita.^{7,8}

A dose diária recomendada de vitamina D varia de 400 UI (durante o primeiro ano de vida), 600 UI (entre 1 ano até 70 anos) e 800 UI em pessoas acima de 70 anos.⁹ Entretanto, doses muito mais elevadas são necessárias para causar nefrotoxicidade. Dados provenientes de estudos experimentais sugerem que uma exposição solar de no mínimo 20 minutos em um adulto, equivale a uma dose oral de 10.000 UI de vitamina D.¹⁰

Apesar da grande capacidade de produção de vitamina D endógena, a exposição prolongada e frequente ao sol não leva à intoxicação. Existem mecanismos moduladores de síntese de vitamina D que levam à produção de compostos inativos por mecanismo termorregulados.⁶ Entretanto, a exposição à vitamina D exógena não é submetida aos mesmos processos reguladores.

Adicionalmente, existem fatores de origem genética que determinam maior suscetibilidade à exposição de vitamina D, bem como influenciam o metabolismo da vitamina no fígado e no rim. Assim, é possível que a sensibilidade à intoxicação por vitamina D possa ser geneticamente influenciada.¹¹ A maioria dos relatos de intoxicação por vitamina D envolve o uso de ao menos 20.000 a 30.000 UI por dia ou 100.000 UI por dia durante pelo menos um mês.¹⁰

No caso relatado, a dose prescrita foi de 2000 UI por dia, a qual seria improvável para provocar o quadro clínico e evolução dos exames laboratoriais. Não foi realizada nenhuma avaliação de perfil genético quanto à proteína transportadora e nem de enzimas que participam da metabolização da vitamina D. Não foi possível descartar algum problema na manipulação do medicamento.

Possivelmente, a dose administrada por manipulação pode ter sido maior, como relatam casos similares da literatura. Foram descritos dois casos em que um paciente ingeria diariamente 1.864.000 UI (46,6 mg) e outro 970.000 UI (24,3 mg) por dia, o

que significava uma dose 1000 vezes maior do que constava no rótulo do suplemento administrado.¹ Em outro relato, o paciente estava tomando 7,5 mg (300.000 UI) ao invés de 7,5 µg (300 UI);¹² e em outro trabalho as cápsulas que o paciente tomava e que supostamente continham 2000 UI, após dosagem das mesmas viu-se que continham 4.000.000 UI (100 mg) também por erro de manipulação.¹³

A hipervitaminose D aumenta a absorção intestinal de cálcio e causa hipercalcemia, que, por sua vez, pode causar diversos efeitos colaterais, principalmente neurológicos, gastrointestinais e renais.¹⁴ Agudamente, a hipercalcemia pode levar à lesão renal aguda por vasoconstrição renal direta e por uma redução no volume do líquido extracelular (devido à anorexia, náuseas, vômitos e redução na capacidade de concentrar a urina). Adicionalmente, a hipercalcemia crônica pode levar à formação de cálculos e nefrocalcinose.^{2,4,15}

No paciente relatado a queixa principal era fraqueza, náuseas, vômitos. Após a suspensão da vitamina D, os sintomas regrediram em 2 meses, e a função renal estabilizou-se em 4 meses. Enquanto isto, o curso de normalização de 25-OHD foi mais lento, totalizando o período de 14 meses para retornar aos valores normais.

Tradicionalmente, é aceito que existe sequestro de 25-OHD no tecido adiposo, o qual funcionaria como sítio de armazenamento e cuja meia vida seria de aproximadamente dois meses. Entretanto, não está claro na literatura se o clareamento de vitamina D em casos de intoxicação varia com a idade. A hipercalcemia pode continuar por mais de seis meses após a intoxicação. Assim, os pacientes devem ser seguidos até a 25-hidroxivitamina D e os níveis de cálcio retornarem ao normal, devido ao risco de recorrência.^{6,16}

À semelhança dos casos descritos acima, o presente paciente recebeu medicamento produzido por manipulação. Desta forma, é possível formular a hipótese de que o mesmo tenha ingerido uma dose superior àquela indicada para o seu tratamento. No entanto, não foi possível mensurar o conteúdo de colecalciferol nas cápsulas remanescentes. Este aspecto deve ser utilizado para alertar e conscientizar a população e agentes de saúde para o risco do uso indiscriminado de vitamina D isolado ou associado com outros suplementos nutricionais.

Além disto, é necessário que haja fiscalização na qualidade de produção de quem se propõe a manipular produtos vitamínicos e alimentos enriquecidos com nutrientes. Atualmente, estudos controlados estão sendo desenvolvidos por diversos países para se avaliar qual o nível sérico ideal de 25-OHD e o potencial benefício da sua utilização na prevenção de diversas doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

1. 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;96:3603-8. PMID:21917864 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1443>
2. Moysés-Neto M, Guimarães FM, Ayoub FH, Vieira-Neto OM, Costa JA, Dantas M. Acute renal failure and hypercalcemia. *Ren Fail* 2006;28:153-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220500531005>
3. Couri CE, Foss NT, Dos Santos CS, de Paula FJ. Hypercalcemia secondary to leprosy. *Am J Med Sci* 2004;328:357-9. PMID:15599334 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)33948-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9629(15)33948-3)
4. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand* 1978;203:309-14. PMID: 645444 DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1978.tb14879.x>
5. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)
6. de Paula FJ, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:64-72. PMID: 22179017 DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2011.12.002>
7. Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. A case report and review. *Horm Res* 1992;37:68-77. PMID: 1398478
8. Döneray H, Özkan B, Özkan A, Koşan C, Orbak Z, Karakelleoğlu C. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turk J Med Sci* 2009;39:1-4.
9. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington: The National Academies Press; 2011
10. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56. PMID: 10232622
11. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black americans and white americans. *N Engl J Med* 2013;369:1991-2000. PMID: 24256378 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306357>
12. Bell DA, Crooke MJ, Hay N, Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. *Intern Med J* 2013;10:1148-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12269>
13. Marins TA, Galvão TFG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Einstein (São Paulo)* 2014;12:242-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082014RC2860>
14. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116:e453-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2580>
15. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, rennin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest* 1983;71:1624-32.
16. Doneray H, Ozkan B, Caner I, Ozkan A, Karakelleoglu C. Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:300-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650701455361>