


## Toxicidade da Vitamina D

### Vitamin D Toxicity

#### Autores

Kenneth Lim<sup>1,\*</sup> 

Ravi Thadhani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Division of Nephrology, Department of Medicine, Boston, MA, EUA

<sup>2</sup>Massachusetts General Hospital, Partners Healthcare, Boston, MA, EUA

#### RESUMO

A suplementação de produtos alimentares com vitamina D foi fundamental para a erradicação do raquitismo no início do século XX nos Estados Unidos. Nos quase 100 anos subsequentes, o acúmulo de evidências vinculou a deficiência de vitamina D a uma variedade de desfechos, e isso tem levantado grande interesse público e conscientização dos benefícios à saúde da vitamina D. Os suplementos que contêm vitamina D estão agora amplamente disponíveis tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, e muitos estão na forma de formulações não regulamentadas, vendidas ao público com poucas orientações para uma administração segura. Juntos, isso contribuiu para uma transição na qual um aumento global dramático nos casos de toxicidade da vitamina D tem sido relatado. Médicos agora enfrentam o desafio de tratar essa condição que pode apresentar um espectro de complicações assintomáticas a agudas, com risco de vida. Este artigo considera dados atualizados sobre a toxicidade da vitamina D e estratégias de diagnóstico e manejo relevantes para a prática clínica.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Envenenamento; Toxicidade; Hipercalcemia; Lesão Renal Aguda; Lesão Renal Aguda.

#### ABSTRACT

Fortification of food products with vitamin D was central to the eradication of rickets in the early parts of the 20th century in the United States. In the subsequent almost 100 years since, accumulating evidence has linked vitamin D deficiency to a variety of outcomes, and this has paralleled greater public interest and awareness of the health benefits of vitamin D. Supplements containing vitamin D are now widely available in both industrialized and developing countries, and many are in the form of unregulated formulations sold to the public with little guidance for safe administration. Together, this has contributed to a transition whereby a dramatic global increase in cases of vitamin D toxicity has been reported. Clinicians are now faced with the challenge of managing this condition that can present on a spectrum from asymptomatic to acute life-threatening complications. This article considers contemporary data on vitamin D toxicity, and diagnostic and management strategies relevant to clinical practice.

**Keywords:** Vitamin D; Poisoning; Toxicity; Hypercalcemia; Acute Kidney Injury; Acute Kidney Injury.

#### O OUTRO LADO DO TRATAMENTO COM VITAMINA D

Estima-se que 1 bilhão de pessoas em todo o mundo são deficientes ou insuficientes em vitamina D.<sup>1</sup> Essa estatística impressionante é também preocupante, pois a vitamina D é indispensável à saúde humana. De fato, o acúmulo de evidências experimentais, observacionais e epidemiológicas vinculou baixos níveis de vitamina D a vários desfechos adversos à saúde, como mortalidade por

todas as causas, doenças cardiovasculares, densidade óssea reduzida, risco de fraturas, síndrome metabólica, malignidade, condições autoimunes, e infecções.<sup>2</sup> Além disso, algumas evidências sugerem que a concentração de vitamina D é um biomarcador de estilo de vida, dado que estilos de vida não saudáveis e sedentários estão associados à insuficiência ou deficiência de vitamina D, que por si só representa um fator de risco para desfechos adversos à saúde.<sup>3</sup>

Data de submissão: 26/09/2019.

Data de aprovação: 18/11/2019.

#### Correspondência para:

Kenneth Lim.

E-mail: [kjlim@mgh.harvard.edu](mailto:kjlim@mgh.harvard.edu)

DOI: <https://doi.org/2175-8239-JBN-2019-0192>



A falta de exposição solar adequada, a cor da pele e práticas sócio-religiosas contribuem para a insuficiência ou deficiência de vitamina D.

Dada a alta prevalência de deficiência de vitamina D e a descoberta da relação entre a deficiência de vitamina D e a epidemia de raquitismo no início do século 20, iniciou-se uma campanha de saúde pública para uma exposição solar controlada. Na década de 1930, as autoridades de saúde dos Estados Unidos tomaram medidas, e introduziram suplementação de alimentos, como o leite, para melhorar a ingestão e a concentração de vitamina D na população em geral.<sup>4</sup> Isso representou um grande passo em direção à erradicação do raquitismo. Desde então, o interesse público na suplementação de vitamina D cresceu à medida que surgiram novos vínculos entre sua deficiência e vários desfechos em saúde. Além disso, suplementos contendo vitamina D tornaram-se cada vez mais disponíveis nos países industrializados e naqueles em desenvolvimento. Isso, e a falta de orientação adequada para suplementação terapêutica ou educação pública provavelmente contribuíram para complicações no outro espectro de anormalidades no metabolismo da vitamina D, a saber, toxicidade da vitamina D ou hipervitaminose D.

A análise das tendências temporais revelou uma tendência ascendente constante nos níveis séricos de vitamina D, pelo menos em vários países como a Irlanda (entre 1993-2013), Noruega (entre 1994-2008) e Canadá (entre 1995-1997 e 2005-2007)<sup>5</sup> Estes aumentos foram atribuídos ao aumento da ingestão de alimentos enriquecidos com vitamina D, predominantemente leite, e ao aumento do uso de suplementos de venda livre. Esses dados coincidem com um aumento nos exames de concentrações de vitamina D, relatados por instituições conhecidas de todo o mundo desenvolvido, como nos Estados Unidos (San Francisco, a partir de dados coletados entre 2006-2009), Inglaterra (Londres, entre 2007 e 2010), Escócia (Glasgow, entre 2008-2010), Canadá (Ontário, 2004-2010) e Austrália (2001-2010).<sup>5</sup> Além disso, em uma análise retrospectiva de dados do National Poison Data System (NPDS), a exposição tóxica à vitamina D aumentou de uma média de 196 casos por ano entre 2000 e 2005, para uma média impressionante de 4.535 exposições por ano entre 2005 e 2011.<sup>6</sup> Relatórios acumulativos de toxicidade à vitamina D sugerem um ponto de transição em que os médicos agora enfrentam uma probabilidade crescente de ter que tratar pacientes com intoxicação por vitamina D que podem ter implicações devastadoras para a saúde.

Uma ilustração é fornecida na vinheta do caso abaixo. Esta revisão considera dados contemporâneos sobre a toxicidade da vitamina D e estratégias de diagnóstico e tratamento relevantes para a prática clínica. O leitor é encaminhado para outro lugar para uma discussão sobre a fisiologia da vitamina D, metabolismo e dados atuais de estudos randomizados.<sup>2</sup>

## RELATO DE CASO

Um homem de 72 anos de idade com histórico de diabetes não insulino-dependente, trombose venosa profunda e apneia obstrutiva do sono apresentou-se no pronto atendimento com estado mental alterado (EMA) e insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. O paciente foi encontrado desfalecido, por seu filho, em sua casa por um período desconhecido. A história obtida do filho revelou que o paciente foi visto pela última vez em seu estado normal de saúde aproximadamente 10 dias antes da apresentação.

Ao chegar ao pronto atendimento, o paciente estava não-responsivo e obnubilado. Ele estava taquicárdico, aos 100BPM, com ritmo irregular, pressão arterial 80/60 mmHg, frequência respiratória de 18 IPM e GCS de 8. No PA, o paciente foi intubado para proteção das vias aéreas, foi administrado 3L NS, e iniciada ceftriaxona empiricamente, assim como vancomicina e aciclovir. Ao exame físico percebeu-se um paciente obnubilado, com todos os outros sistemas sem alterações. As investigações laboratoriais à apresentação revelaram uma Cr elevada de 8,23 mg/dL, nitrogênio uréia no sangue (BUN) 158; Na 148 mmol/L; K<sup>+</sup> 3,9 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 28 mmol/L; glicose 8,2 mg/dL; ânion gap 24 mmol/L; lactato 3,2 mmol/L; pH 7,39; pCO<sub>2</sub> 52; ácido úrico 14,0 mmol/L; cálcio não corrigido de 14,3 mmol/L; albumina 2,9 g/dL; PTH 7 pg/mL. As enzimas hepáticas estavam dentro dos limites normais. O exame de urina revelou proteína 1+; glicose 1+; sem cilindros ou células dismórficas. A tomografia computadorizada da cabeça não revelou processos intracranianos agudos; a radiografia de tórax estava clara e o ultrassom renal mostrou rim direito de 12,4 cm e rim esquerdo cm 11,9 cm; e nenhuma hidronefrose. Estudos posteriores não revelaram anormalidades na eletroforese de proteínas séricas (SPEP); eletroforese de proteínas na urina (UPEP) ou à análise de cadeias leves livres no soro. O PTHrP estava em 0,4 pmol/L; os anticorpos citineoplásticos antineutrófilos (ANCA) estavam negativos; os níveis de C3 e C4 estavam dentro dos limites normais.

A avaliação da vitamina D revelou um nível 25 (OH) D marcadamente elevado, > 120 nmol/L e 1,25 (OH) 2D ativa de 39 pg/mL.

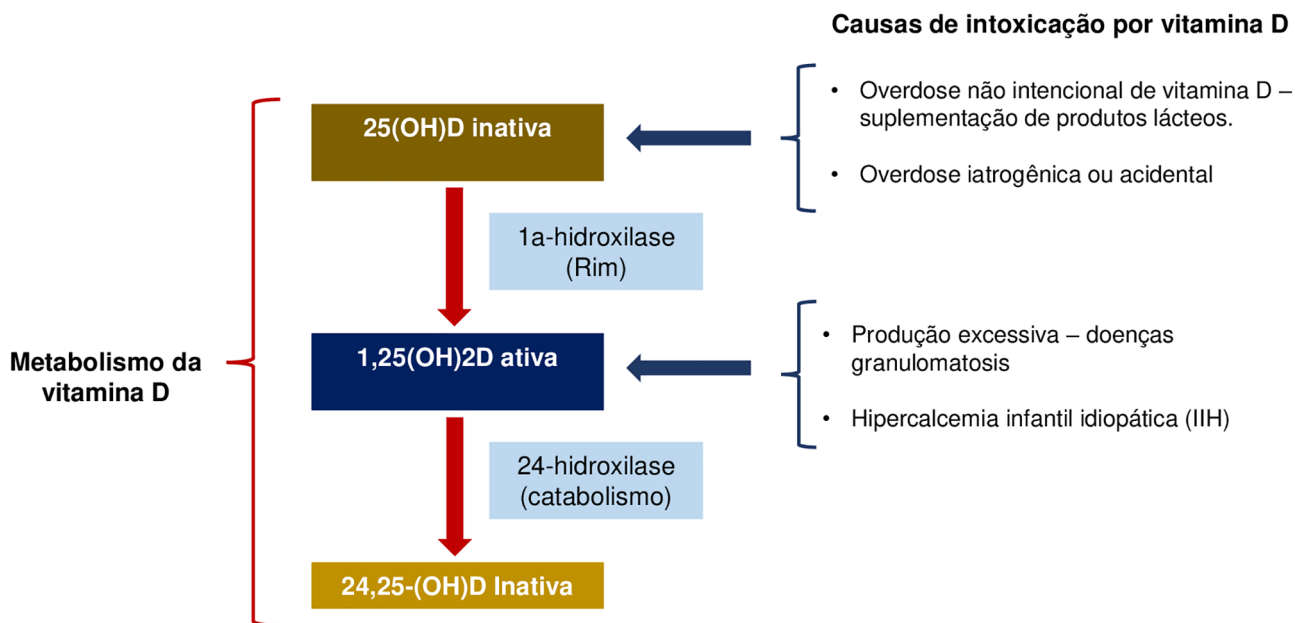
O paciente foi posteriormente transferido para a UTI médica e desenvolveu anúria no primeiro dia de internação. Ele foi iniciado em hemodiálise intermitente no dia 2 da admissão. No terceiro dia, seu estado mental melhorou e foi subsequentemente extubado. No dia 4, o paciente foi retirado da hemodiálise e, ao longo das semanas subsequentes, teve uma recuperação completa. Com a melhora do estado mental, o paciente relatou estar consumindo quantidades excessivas de vitamina D na dieta que incluía colecalciferol 30.000 a 50.000 UI por dia, além de tomar uma pílula combinada contendo 500 mg de cálcio e ergocalciferol 400 UI por dia.

### CAUSAS DE TOXICIDADE DE VITAMINA D

A toxicidade da vitamina D é geralmente iatrogênica, ou devido a overdose accidental (Figura 1). Os suplementos que contêm vitamina D agora são facilmente obtidos sem receita médica em farmácias, em mercados de alimentos e mercearias, e em outras lojas de varejo. Alguns desses suplementos existem como formulações não regulamentadas ou não licenciadas.<sup>7</sup>

Esses fatores, juntamente com a falta de instrução do público sobre uma dosagem segura, provavelmente têm contribuído para o aumento dos casos relatados de toxicidade da vitamina D. A intoxicação por excesso não intencional de vitamina D também foi associada ao excesso de leite<sup>8</sup>, intoxicação por açúcar de mesa<sup>9</sup> e contaminação do óleo de cozinha. Em um relato de hipervitaminose D que ocorreu em oito pacientes, verificou-se que a fonte era um erro de uma empresa de laticínios local onde ocorria uma suplementação excessiva de vitamina D no leite, de até 232.565 UI por quarto de galão, em vez dos 400 UI padrão por quarto.<sup>10</sup> Além disso, infelizmente, às vezes muitos casos de intoxicação por vitamina D resultam de doses de vitamina D prescritas muito acima dos limites permitidos.

Na Caxemira, Índia, pacientes idosos receberam formulações orais ou injetáveis de várias vitaminas para doenças menores, debilidade generalizada ou, às vezes, como um “medicamento maravilhoso”, de acordo com um relatório.<sup>11</sup> Uma série de casos relatou 62 pacientes sob tratamento inadequado, que relataram intoxicação por vitamina D secundária a múltiplas injeções de vitamina D (600.000 UI/injeção), que apresentaram hipercalcemia e lesão renal aguda (LRA).<sup>11</sup>



**Figura 1.** Causas e metabolismo da intoxicação por vitamina D: O aumento da ingestão de vitamina D por causas como intoxicação por vitamina D, iatrogênica ou overdose accidental aumenta os níveis séricos inativos de 25 (OH) D. 25 (OH) D (25-hidroxivitamina D) inativa é então convertida em 1,25 (OH) 2D (1,25-di-hidroxivitamina D) ativa por 1 $\alpha$ -hidroxilase no rim. A toxicidade da vitamina D também pode ocorrer através da produção excessiva de 1,25 (OH) 2D, ativa por causas como distúrbios granulomatosos ou hipercalcemia infantil idiopática (IH). A 1,25 (OH) 2D possui uma alta afinidade pelos receptores de vitamina D (RVD), resultando em aumento da expressão gênica nas células-alvo. O catabolismo de 1,25 (OH) 2D por 24-hidroxilase gera 24,25- (OH) D (24-hidroxilase) inativa.

Joshi et al. relataram 7 crianças na Índia que receberam altas doses de injeções de vitamina D, associadas a práticas inadequadas (900.000-400.000.000 UI) para tratar falha no desenvolvimento.<sup>12</sup> No Brasil, um relatório descreve um aumento exponencial na ingestão de vitamina D na última década, e seu uso indiscriminado e manipulações em preparações podem potencialmente aumentar a incidência de toxicidade da vitamina D nesse país.<sup>13</sup> Além disso, casos de toxicidade da vitamina D foram relatados após mal-entendidos associados à instruções do médico.<sup>14</sup>

A toxicidade da vitamina D também pode ocorrer devido à produção excessiva da forma ativa da vitamina D, 1,25 (OH) 2D (1,25-di-hidroxitamina D) em pacientes com distúrbios granulomatosos como sarcoidose, tuberculose, hanseníase, doenças fúngicas, necrose gordurosa subcutânea infantil, polimiosite de células gigantes e berilose.<sup>15</sup> Níveis altos de vitamina D nessas condições estão relacionados à síntese extrarrenal anormal de 1,25 (OH) 2D. Nos linfomas, a etiologia de níveis elevados de vitamina D ainda não está totalmente esclarecida e tem sido associada à regulação parácrina de macrófagos associados a tumores.<sup>16</sup> Em casos raros, a hipervitaminose D ocorre na hipercalcemia infantil idiopática (HII), devido à perda por mutação no gene CYP24A1, que codifica a enzima metabolizadora de vitamina D 24-hidroxilase.<sup>17</sup>

## FISIOPATOLOGIA DA TOXICIDADE POR VITAMINA D

O Relatório do Instituto de Medicina (IM) de 2011 destacou os limites superiores para a ingestão de vitamina D com base nos efeitos da administração aguda e a curto prazo de formulações em altas doses de vitamina D, e naquelas que podem ocorrer após administração crônica ao longo dos anos.<sup>18</sup> A toxicidade aguda da vitamina D é geralmente causada por doses de vitamina D acima de 10.000 UI/dia, resultando em concentrações séricas de 25 (OH) D > 150ng/mL. A toxicidade crônica da vitamina D pode potencialmente ocorrer com a administração de doses acima de 4.000 UI/dia por períodos prolongados, provavelmente ao longo de anos, resultando em concentrações de 25 (OH) D na faixa de 50-150 ng/mL.

A intoxicação por vitamina D ocorre como resultado de um metabólito da vitamina D atingindo o receptor de vitamina D (RVD) no núcleo das células-alvo e causando expressão genética exagerada.<sup>19</sup>

Três hipóteses para explicar a toxicidade da vitamina D foram apresentadas anteriormente:

- O aumento da ingestão de vitamina D aumenta as concentrações séricas da forma ativa da vitamina D, 1,25 (OH) 2D (1,25-di-hidroxitamina D).<sup>19</sup> 1,25 (OH) 2D tem uma alta afinidade por RVDs, e é um ligante crítico com acesso ao maquinário de transdução de sinal transcricional na célula.<sup>20</sup>
- A ingestão de vitamina D aumenta a concentração inativa de 25 (OH) D (25-hidroxitamina D) no plasma, e satura a capacidade de ligação da proteína à vitamina D (VDBP).<sup>19</sup> 25 (OH) D em concentrações mais altas tem maior afinidade por RVDs (em um efeito dependente da dose) em comparação com outros metabólitos da vitamina D, que entram em células, nas quais tem efeitos diretos na expressão gênica.<sup>20</sup>
- O aumento da ingestão de vitamina D aumenta as concentrações de muitos metabólitos da vitamina D, particularmente o 25 (OH) D.<sup>19</sup> Nos estados de hipervitaminose D, as concentrações de vários metabólitos da vitamina D, incluindo 25 (OH) D, 24,25 (OH) 2D, 25,26 (OH) 2D e 25 (OH) D-26,23-lactona aumentam significativamente.<sup>21</sup> Esses metabólitos excedem a capacidade do VDBP e causam a liberação de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D “livre”, que entra nas células-alvo por difusão e subsequentemente estimula os RVD.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA TOXICIDADE POR VITAMINA D

A apresentação da toxicidade da vitamina D pode variar de assintomática a características neuropsiquiátricas graves e com risco de vida. A toxicidade por vitamina D é amplamente caracterizada por hipercalcemia grave, que pode persistir por um tempo prolongado. As manifestações clínicas da toxicidade por vitamina D são variadas, mas amplamente relacionadas à hipercalcemia, e incluem neuropsiquiátricas (como confusão, psicose, estupor ou coma), gastrointestinais (dor abdominal, vômito, polidipsia, anorexia, constipação, pancreatite), cardiovasculares (hipertensão, complicações com o intervalo QT, elevação do segmento ST, bradiarritmias, bloqueio cardíaco de primeiro grau) e complicações renais (hipercalcúria, lesão renal aguda (LRA), desidratação e nefrocalcinose).<sup>15</sup> As complicações adicionais da hipercalcemia incluem ceratopatia em banda, perda auditiva e calcinose periarticular dolorosa.

Em estudos com animais, a hipervitaminose D demonstrou causar calcificação vascular generalizada.<sup>22</sup>

Níveis séricos de 25 (OH) D > 100 ng/mL (250 nmol/L) inativa foram definidos como hipervitaminose D, enquanto níveis séricos > 150 ng/mL (375 nmol/L) foram propostos para definir a intoxicação por vitamina D pela Sociedade de Endocrinologia.<sup>14</sup> Outros achados laboratoriais incluem hipercalcemia, hipercalcúria e níveis muito baixos ou indetectáveis de hormônio da paratireóide (PTH). A concentração de 1,25 (OH) 2D, que é a forma ativa da vitamina D, pode estar dentro da faixa de referência, ligeiramente aumentada ou reduzida. Este último achado é secundário à inibição da atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase responsável pela síntese da 1,25 (OH) 2D ativa e pelo aumento da atividade da 24-hidroxilase envolvida em sua via catabólica.<sup>23</sup> A administração exógena do metabólito ativo da vitamina D ou aumento da sua produção endógena pode resultar em concentrações elevadas de 1,25 (OH) 2D e níveis normais ou reduzidos de 25 (OH) D.

Foi relatado que a 1,25 (OH) 2D sérica está falsamente elevada em pacientes com intoxicação por vitamina D determinada por certos ensaios de laboratório, particularmente o radioimunoensaio, devido à reatividade cruzada significativa de níveis muito altos de 25 (OH) D.<sup>24</sup> Além disso, os níveis circulantes de 25 (OH) D nem sempre refletem seus verdadeiros valores e atividades, em parte devido a muitos tecidos extrarrenais que expressam componentes de sinalização para vitamina D, incluindo a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, responsável pela síntese de metabólitos biologicamente ativos 1,25 (OH) 2D. Por exemplo, as células do músculo liso vascular (CMLV) expressam um RVD funcional e a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, permitindo que as artérias sintetizem a vitamina D bioativa, e estabeleçam um sistema hormonal autócrino/parácrino para regular a função cardiovascular localmente (2,25). Isso sugere que as funções endócrinas, autócrinas e parácrinas da vitamina D nem sempre são refletidas em seus níveis séricos de 25 (OH) D.<sup>26</sup> Além disso, as concentrações circulantes de 25 (OH) D são influenciadas por muitos fatores, como raça, pigmentação, idade, estação do ano, latitude, condições climáticas, hábitos alimentares e exposição à luz solar. Muitos tecidos periféricos são capazes de converter 25 (OH) D circulante em 1,25 (OH) 2D ativo para atender às exigências locais e isso pode não ser refletido por seus níveis séricos.<sup>26</sup>

## TRATAMENTO DA TOXICIDADE POR VITAMINA D

O principal objetivo do tratamento da toxicidade por vitamina D é a reanimação de um paciente instável e a correção da hipercalcemia. A hipercalcemia causada pela sobredosagem de vitamina D, teoricamente pode durar até 18 meses após a interrupção da administração. Isto é devido à liberação lenta da vitamina D armazenada em depósitos de gordura. Portanto, sustentar a normocalcemia é tão crucial quanto o seu tratamento agudo. Além disso, a vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> tem uma alta solubilidade lipídica no fígado, músculos e tecidos adiposos e uma meia-vida longa no corpo. No entanto, 25 (OH) D e 1,25 (OH) 2D têm meias-vidas mais curtas de 15 dias e 15 horas, respectivamente. Portanto, a overdose de 25 (OH) D pode persistir por semanas.

Estratégias terapêuticas para tratar a toxicidade da vitamina D podem ser categorizadas em 1) estabilização e tratamento de suporte; 2) correção da hipercalcemia e 3) outras terapias para reduzir os níveis de vitamina D, conforme ilustrado na Figura 2.

## CONCENTRAÇÕES E DOSAGENS ADEQUADAS DE VITAMINA D

O nível de vitamina D é determinado medindo-se as concentrações de 25(OH)D. Infelizmente, ainda há controversa sobre quais as definições de deficiência, suficiência e valores diários recomendados (VDR) de vitamina D para ajudar a orientar a correta suplementação.<sup>18</sup> No relatório de referência dietética de 2011, publicado pelo IM, a saúde óssea foi relatada como sendo o único desfecho no qual a causalidade foi estabelecida pela evidência disponível. A evidência de outros desfechos de doenças crônicas extra esqueléticas foi considerada inconsistente ou inconclusiva para estabelecer causalidade e sendo suficiente para servir como base para VDR. Um nível de 25(OH)D de 16 ng/mL (40 nmol/L) tem sido sugerido pelo relatório de 2011 do IM, para satisfazer as necessidades de aproximadamente metade da população (exigência mediana da população) e níveis de 20 ng/mL (50 nmol/L) satisfazem a necessidade de pelo menos 97,5% da população.<sup>18</sup> Entretanto, o Ministério da Saúde, e o Conselho de Nutrição do Reino Unido, definem a deficiência de vitamina D como <25 nmol/L (10 ng/mL). Além disso, outros têm argumentado que o limiar da deficiência deveria ser significativamente mais alto, 50 nmol/L (20 ng/dL).<sup>1</sup>

1) Tratamento de Estabilização e Suporte		3) Outros Tratamentos	
Imediato: ressuscitação, considerar intubação e transferência para UTI, como indicado.	De Suporte: interrupção da suplementação por vitamina D. Fluidos intravenosos, dieta com baixo teor de cálcio.	Terapia Renal Substitutiva: hemodiálise intermitente em pacientes com hipercalcemia grave e/ou outras indicações para diálise. Hemofiltração veno-venosa contínua deve ser considerada em pacientes hemodinamicamente instáveis.	1) Fenobarbital: pode reduzir os níveis de 25(OH)D através da indução de enzimas microsossomais hepáticas.
2) Correção de hipercalcemia		Outras Medicções: as seguintes medicações listadas à direita têm sido propostas como alternativas a serem consideradas; entretanto, maiores estudos são necessários para determinar sua segurança e eficácia no tratamento de intoxicação por vitamina D:	2) Cetoconazol: redução não específica da produção de 1,25(OH)2D através de células mononucleares ativadas.
Diuréticos de alça: podem ser considerados após ressuscitação por volume	Bifosfonatos: demora alguns dias para agir. Podem ser considerados em pacientes com hipercalcemia persistente.		3) Aminoquinolinas (cloroquina, hidrocloroquina): reduz a produção de 1,25(OH)2D através de células mononucleares ativadas em doenças granulomatosas.
Glicocorticóides: reduz a produção de 1,25(OH)2D. reduz a absorção intestinal de cálcio. Podem ser considerados em pacientes com doenças granulomatosas ou linfoma.	Calcitonina: inibe reabsorção óssea e bloqueia a liberação de cálcio e fosfato na circulação. Pode causar taquiflaxia.		4) Indução do citocromo hepático P450 não específico: por medicação como a rifampicina. Resulta em catabolismo pela via da 24-hidroxição.

**Figura 2.** Tratamento da intoxicação por vitamina D: o tratamento da toxicidade por vitamina D pode ser categorizado em três etapas: 1) Estabilização e terapia de suporte. Em pacientes instáveis, medidas imediatas de ressuscitação devem ser tomadas, incluindo intubação, administração de fluidos intravenosos e transferência para uma unidade de terapia intensiva (UTI), conforme apropriado; 2) A correção da hipercalcemia tira proveito de várias classes diferentes de medicamentos, incluindo diuréticos de alça, bifosfonatos, glicocorticóides ou calcitonina; 3) Outras terapias a serem consideradas com mais frequência incluem terapia renal substitutiva (TRS) em casos graves.

O IM recomenda VDR de vitamina D de 600 IU/dia para indivíduos com idades entre 1 e 70 anos, e 800 UI/dia para aqueles com idade acima de 70 anos. Essas recomendações são baseadas em médias de concentrações séricas de 25(OH)D construídas a partir de 32 estudos. Esse VDR é usado para alcançar nível de 25(OH)D de 50 nmol/L ou mais em 97,5% de indivíduos saudáveis, segundo o IM.<sup>27</sup> Mais estudos são muito necessários para ajudar a estabelecer os limiares de vitamina D, refinar os VDR com base em características populacionais e individuais, e reduzir a incerteza quanto aos benefícios da suplementação com vitamina D. Além disso, há cada vez mais reconhecimento de que desfechos esqueléticos devem ser levados em consideração para se determinar limiares de suficiência.

## CONCLUSÕES

Tanto subdoses quanto superdosagem de vitamina D podem ter consideráveis consequências para a saúde. A toxicidade por vitamina D permanece uma questão premente e sua incidência provavelmente continuará crescendo, principalmente por causa da ampla disponibilidade de formulações disponíveis sem receita médica e interesse público. 7) Medidas para ajudar a prevenir e tratar casos de hipervitaminose D são criticamente necessárias e são de crucial importância para a saúde pública. Sugerimos as seguintes considerações com relação à prevenção da toxicidade por vitamina D:

1. Comunicação clara entre médicos e pacientes deve ser enfatizada quando da prescrição de formulações contendo vitamina D, inclusive sobre os riscos associados ao seu excesso.
2. Profissionais da saúde e farmácias comunitárias devem estar cientes de várias formulações envolvendo a vitamina D, sua variabilidade, perfil de segurança e riscos associados à superdosagem, a tomada de decisão clínica e recomendações adequadas. As orientações adequadas de profissionais de saúde auxiliarão na prevenção de prescrição e dispensação inadequadas de medicamento.
3. Altas doses de vitamina D devem ser evitadas até serem avaliados os níveis séricos de 25(OH)D e cálcio. Isso ajudará a avaliar a necessidade de altas doses de vitamina D e evitar potencial toxicidade causada por tratamento empírico.
4. Um relato de caso descreveu que uma dose única de 2,000,000 UI de vitamina D foi dada erroneamente a dois residentes de casas para idosos.<sup>28</sup> Isso sugere uma necessidade de regulamentar a disponibilidade de frascos de multivitaminas com formulações contendo doses convencionais em sintonia com diretrizes do IM e outras diretrizes publicadas.<sup>7</sup>
5. Considerações sobre a toxicidade da vitamina D ou seu excesso devem ser tomadas em pacientes apresentando hipercalcúria ou hipercalcemia.

## DECLARAÇÕES

K.L. recebeu o prêmio de desenvolvimento de carreira do NIH (K23 DK115683-01). R.T. é consultor para a Fresenius Medical Care North America e tem solicitações de patentes na área de biodisponibilidade de vitamina D.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- Hiemstra T, Lim K, Thadhani R, Manson JE. Vitamin D and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 4.
- Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun;9(6):337-47.
- Reichrath J. Solar ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs): an update. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:253-71.
- Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Gadpayle AK. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition.* 2017 Feb;34:76-81.
- Spiller HA, Good TF, Spiller NE, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000-2014: Temporal trends and outcomes. *Hum Exp Toxicol.* 2016 May;35(5):457-61.
- Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Jun;84(6):1121-7.
- Chiricone D, De Santo NG, Cirillo M. Unusual cases of chronic intoxication by vitamin D. *J Nephrol.* 2003 Nov-Dec;16(6):917-21.
- Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM. Vitamin D poisoning by table sugar. *Lancet.* 2002 Feb 23;359(9307):672.
- Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med.* 1992 Apr 30;326(18):1173-7.
- Wani M, Wani I, Banday K, Ashraf M. The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clin Nephrol.* 2016 Nov;86 (2016)(11):236-41.
- Joshi R. Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *J Trop Pediatr.* 2009 Dec;55(6):396-8.
- Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo AF, Paula FJ, Moyses Neto M. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *J Bras Nefrol.* 2016 Dec;38(4):466-9.
- Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, Drugs, Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine S. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1132-41.
- Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:550.
- Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res.* 2003 Mar;18(3):579-82.
- Tray KA, Laut J, Saidi A. Idiopathic Infantile Hypercalcemia, Presenting in Adulthood--No Longer Idiopathic Nor Infantile: Two Case Reports and Review. *Conn Med.* 2015 Nov-Dec;79(10):593-7.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):53-8.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):582S-6S.
- Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Oct;63(4):954-9.
- Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med.* 1995 Apr 1;122(7):511-3.
- Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients.* 2018 May 22;10(5).
- Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016 Oct;37(5):521-47.
- Hawkes CP, Schnellbacher S, Singh RJ, Levine MA. 25-Hydroxyvitamin D Can Interfere With a Common Assay for 1,25-Dihydroxyvitamin D in Vitamin D Intoxication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):2883-9.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):888-94.
- Razzaque MS. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jun;180:81-6.
- Food and Nutrition Board IoM. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC, USA: The National Academic Press; 2011.
- van den Ouweland J, Fleuren H, Drabbe M, Vollaard H. Pharmacokinetics and safety issues of an accidental overdose of 2,000,000 IU of vitamin D3 in two nursing home patients: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014 Sep 30;15:57.