

Eventos adversos associados ao uso excessivo de vitamina D: revisão sistemática

Adverse events associated with excessive use of vitamin D a systematic review

Eventos adversos asociados con el uso excesivo de vitamina D: revisión sistemática

Recebido: 22/05/2023 | Revisado: 29/05/2023 | Aceitado: 30/05/2023 | Publicado: 03/06/2023

Jeiciely da Silva Pantoja

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9556-765X>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: Jeicielypantoja@gmail.com

Karoline Chagas Bacchus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6474-2428>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: karolinecbacchus@gmail.com

Vitoria Lara Costa dos Passos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7223-958X>
Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: vitorialara20014@gmail.com

Anne Cristine Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6680>
Orientadora, Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: anne.almeida@fametro.edu.br

Marcelo Augusto Mota Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-3970>
Coorientador, Centro Universitário Fametro, Brasil
E-mail: marceloambrito@gmail.com

Resumo

Introdução: A vitamina D é um hormônio esteroide cuja principal função é a regulação do metabolismo ósseo. O excesso de vitamina D é capaz de ocasionar toxicidade ao organismo, causando hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia e resultando em fraquezas, calcificações de tecidos moles, entre outros. **Objetivo:** Evidenciar os efeitos associados ao uso excessivo de vitamina D. **Metodologia** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos para compor a revisão e responder os objetivos estabelecidos neste trabalho. As principais motivações que levam ao uso não orientado e/ou excessivo da vitamina D são os erros de prescrição, a automedicação devido ao fácil acesso e erros de manipulação de fórmulas contendo vitamina D. Os achados indicam que os principais eventos adversos causados pela Hipervitaminose D são tontura, dor abdominal, fraqueza mediados principalmente pela hipercalcemia e hipercalcúria. Os achados indicam que alguns eventos adversos podem ser graves causando convulsão, problemas cardiovasculares e lesão renal. **Conclusão:** A intoxicação por vitamina D é causada por múltiplos fatores como a automedicação, erros de prescrições e erros de manipulação de fórmulas contendo vitamina D. Os eventos adversos são amplamente variados podendo ser dor abdominal, náusea, fadiga, poliúria, cólica renal e cálculos renais mediados pela hipercalcemia e hipercalcúria, podendo gerar graves problemas a saúde da comunidade.

Palavras-chave: Vitamina D; Toxicidade; Hipercalcemia; Hipercalcúria; Eventos adversos.

Abstract

Introducción: La vitamina D es una hormona esteroide cuya función principal es la regulación del metabolismo óseo. El exceso de vitamina D es capaz de causar toxicidad al organismo, provocando hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia y dando como resultado debilidad, calcificaciones de tejidos blandos, entre otros. **Objetivo:** Destacar los efectos asociados al uso excesivo de vitamina D. **Metodología** Se trata de un estudio de revisión sistemática **Resultados:** Se seleccionaron 12 artículos para componer la revisión y responder a los objetivos establecidos en este trabajo. Los principales motivos que llevan al uso no guiado y/o excesivo de vitamina D son los errores de prescripción, la automedicación por fácil acceso y los errores en el manejo de las fórmulas que contienen vitamina D. Los hallazgos indican que los principales eventos adversos causados por la Hipervitaminosis D son mareos, dolor abdominal, debilidad mediada principalmente por hipercalcemia e hipercalcúria. Los hallazgos indican que algunos eventos adversos pueden ser graves y causar convulsiones, problemas cardiovasculares y daño renal. **Conclusión:** La intoxicación por vitamina D es causada por múltiples factores como la automedicación, errores de prescripción y errores en el manejo de fórmulas que contienen vitamina D. Los eventos adversos son muy variados y pueden incluir dolor abdominal, náuseas, fatiga, poliuria, cólico renal y cálculos mediados por hipercalcemia e hipercalcúria, que pueden causar serios problemas para la salud de la comunidad.

Keywords: Vitamin D; Toxicity; Hypercalcemia; Hypercalciuria; Adverse events.

Resumen

Introducción: La vitamina D es una hormona esteroide cuya función principal es la regulación del metabolismo óseo. El exceso de vitamina D es capaz de causar toxicidad al organismo, provocando hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia y dando como resultado debilidad, calcificaciones de tejidos blandos, entre otros. **Objetivo:** Destacar los efectos asociados al uso excesivo de vitamina D. **Metodología** Se trata de un estudio de revisión sistemática. **Resultados:** Se seleccionaron 12 artículos para componer la revisión y responder a los objetivos establecidos en este trabajo. Los principales motivos que llevan al uso no guiado y/o excesivo de vitamina D son los errores de prescripción, la automedicación por fácil acceso y los errores en el manejo de las fórmulas que contienen vitamina D. Los hallazgos indican que los principales eventos adversos causados por la Hipervitaminosis D son mareos, dolor abdominal, debilidad mediada principalmente por hipercalcemia e hipercalcúria. Los hallazgos indican que algunos eventos adversos pueden ser graves y causar convulsiones, problemas cardiovasculares y daño renal. **Conclusión:** La intoxicación por vitamina D es causada por múltiples factores como la automedicación, errores de prescripción y errores en el manejo de fórmulas que contienen vitamina D. Los eventos adversos son muy variados y pueden incluir dolor abdominal, náuseas, fatiga, poliuria, cólico renal y cálculos mediados por hipercalcemia e hipercalcúria, que pueden causar serios problemas para la salud de la comunidad.

Palabras clave: Vitamina D; Toxicidad; Hipercalcemia; Hipercalcúria; Eventos adversos.

1. Introdução

A vitamina D é um hormônio esteroide cuja principal função é a regulação do metabolismo ósseo, tanto do cálcio quanto também do fósforo. É produzida, de forma endógena, nos tecidos cutâneos após a exposição solar, bem como obtida pela ingestão de alimentos específicos ou por suplementação (Galvão, 2013). Encontrada em dois tipos: D2 (ergocalciferol) adquirida por meio de plantas e leveduras e D3 (colecalfiferol) de origem animal como: salmão, sardinha, óleo de fígado de bacalhau e também devido a exposição da pele aos raios UV. Ambas as formas de vitamina D desempenham papéis significativos no corpo, com indicação para o tratamento contra raquitismo, desmineralização óssea pré e pós-menopausa, osteoporose, hipertensão e cânceres (POP,2022).

A maior fonte de vitamina D está na epiderme, onde é produzida na pele por uma reação mediada pelos raios ultravioleta B (UVB), essa reação é fotolítica, não enzimática, e converte 7-diidrocolesterol a pré-vitamina D3. Na pele, a vitamina D3 entra na circulação chegando ao fígado onde enzimas da família P450, a convertem em 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3 (calcidiol). A 25(OH)D3 se liga às proteínas séricas permanecendo como o metabólito mais estável da vitamina D sendo sua dosagem o teste mais indicado para avaliar o status corporal. A 25(OH)D3 é convertida a 1,25-diidroxitamina D ou 1,25(2OH) D3 (calcitriol) pela enzima mitocondrial CYP27B1- hidroxilase das células epiteliais dos túbulos proximais renais. A 1,25(2OH) D3 é a que se liga aos receptores teciduais de alta afinidade, modulando a expressão gênica e ações subsequentes (Arnaldo Lichtenstein et al, 2013).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia clínica e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, os valores ideais para a população com relação a idade e as características clínicas sociais são: Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos); Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatiroidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas); E acima de 100ng/mL risco de toxicidade e hipercalcemia (Barbosa Kratz et al 2018).

A suplementação de vitamina D em excesso é capaz de ocasionar toxicidade dado ao aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo, causando hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia e resultando em fraqueza, calcificações de tecidos moles, incluindo-se vasculares, nefro litíase, algumas vezes coma e até óbito (Galvão, 2013). Estudos recentes correlacionam a hipercalcúria com a formação de cálculos renais e a hipercalcemia com o aumento do músculo cardíaco, sendo eles os principais efeitos adversos associados ao uso excessivo de suplementação de vitamina D (Guerra, 2016).

Portanto, os suplementos contendo vitamina D fazem parte das classes de medicamentos isentos de prescrição (MIP's) que são amplamente comercializados com pouca orientação adequada levando a automedicação. Em virtude dessa falta de informação que gera riscos à saúde pública decorrente do pouco conhecimento, há necessidade de mais estudos evidenciando os riscos relacionados ao uso excessivo de Vitamina D.

O objetivo desta revisão sistemática foi: descrever as principais motivações para o uso não orientado e/ou excessivo de suplementação de vitamina D; descrever os principais efeitos adversos associados ao uso excessivo de suplementos contendo vitamina D; estimar a frequência e gravidade dos efeitos adversos oriundos do uso excessivo de suplementos contendo vitamina D.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica de acordo com as recomendações do formulário "Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses" (Prisma). Uma revisão sistemática de literatura (RSL) foi realizada de acordo com Tranfield et al. (2003); Denyer e Tranfield (2006). A RSL, contrariamente das revisões de literatura tradicionais, tem como particularidades evitar que os resultados apontem para uma mesma vertente (Salim et al., 2019)

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que permite busca simultânea nas principais fontes nacionais e internacionais. O cruzamento de palavras será realizado no idioma português, inglês e espanhol. Para as buscas foram usadas as seguintes palavras-chaves: Vitamina D, toxicidade, hipercalcúria, hipercalcemia, eventos adversos e suplementos. O Cruzamento em português, inglês e espanhol foram: "Suplemento de vitamina D" e Hipervitaminose", "Vitamina D e Toxicidade ou Eventos Adversos", "Vitamina D e Hipercalcemia ou Hipercalcúria"; "Vitamin D Supplement and Hypervitaminosis", "Vitamin D and Toxicity or Adverse events", "Vitamin D and Hypercalcemia or Hypercalciuria"; "Suplemento de vitamina D e hipervitaminosis", "Vitamina D e toxicidad ou eventos adversos", "Vitamina D e hipercalcemia ou hipercalcúria".

Os artigos serão selecionados, inicialmente, com base em seus títulos, e resumos que foram publicados no período de janeiro de 2012 até dezembro de 2022, para esta revisão. Após a busca nas bases de dados, foram realizadas a triagem conforme os critérios de exclusão e inclusão. Todos os artigos escolhidos estão disponíveis online.

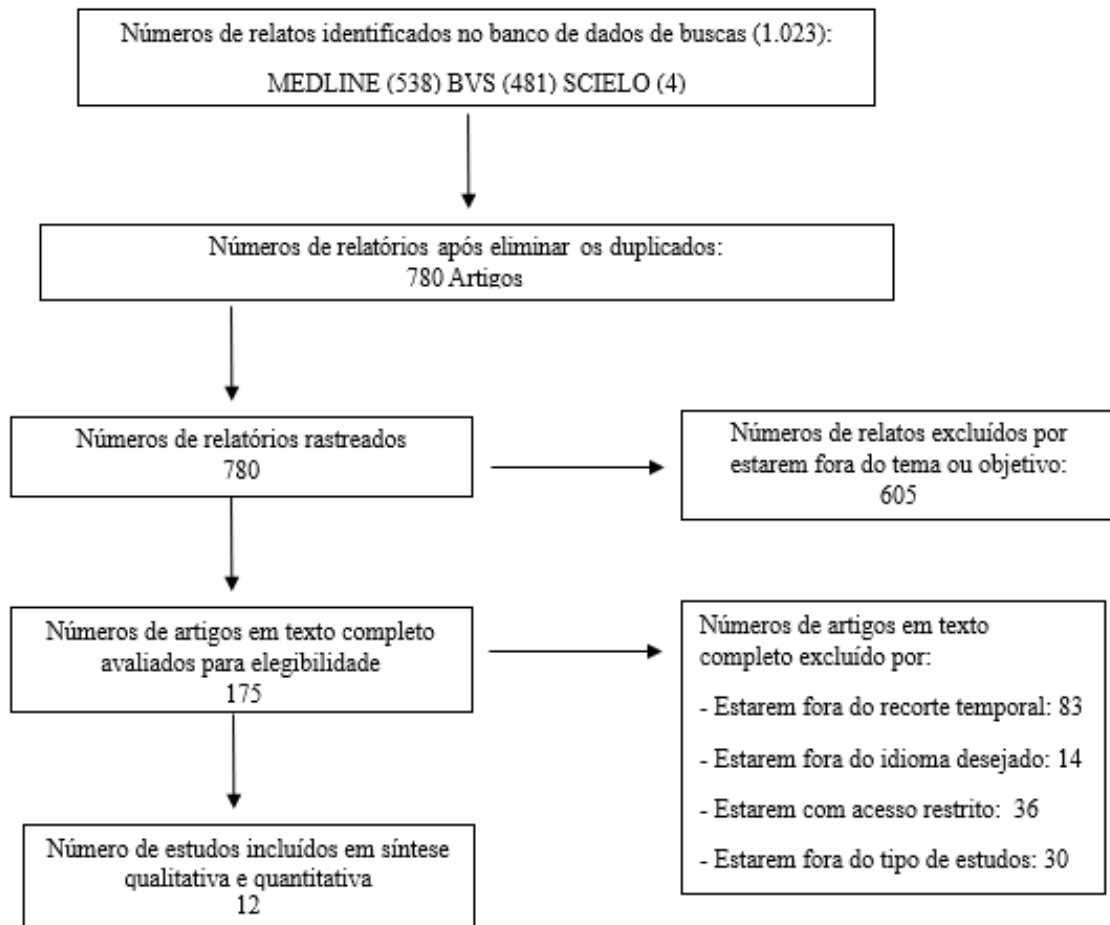
Nesta revisão sistemática foram incluídos estudos que possuem os seguintes critérios: Artigos científicos publicados nos seguintes idiomas: inglês, português e espanhol; estudos dos tipos observacional descritivos prospectivos ou retrospectivos, revisão de literatura, ensaios clínicos, relatos e séries de casos; estudos com participantes de pesquisa de qualquer faixa etária e sexo; artigos publicados entre janeiro de 2012 a dezembro de 2022.

Nesta revisão sistemática foram excluídos artigos fora do escopo da temática escolhida. Artigos duplicados; artigos não disponibilizados na íntegra; artigos de opinião; artigos fora do idioma desejado; artigos fora do recorte temporal.

3. Resultados e Discussão

De acordo com a estratégia de busca foram encontrados 1.023 artigos, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos. Desenvolveu-se um fluxograma para representar o processo de busca dos estudos na base de dados segundo método PRISMA. Na Tabela 1 encontram-se informações e dados resumidos dos 10 principais artigos selecionados, em ordem decrescente por ano de publicação.

Figura 1 - Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 1 - Resumo dos 10 principais artigos selecionados pela busca de dados.

Autores/Ano	Título/Artigo	Tipo de Estudo	Objetivo
Siraj Muneer; Imran Siddiqui; Hafsa Majid; Nawazish Zehra et al; 2022	Práticas de suplementação de vitamina D que levam a toxicidade da vitamina D: Experiência de um País de Renda Média Baixa	Estudo Transversal	Determinar a frequência dos indivíduos identificados com toxicidade e avaliar os suplementos de vitamina D utilizados por estes indivíduos.
Emma O. Billington; Lauren A. Burt; Marianne S. Rose; Erin M. Davison et al; 2020.	Segurança da suplementação de vitamina D em altas doses	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado	Estabelecer se doses de vitamina D até 10.000 UI/dia são seguras e bem toleradas.
Chase C Houghton; Susie Q Lew; 2020.	Hipercalemia induzida por hipovitaminose D a longo prazo tratada com glicocorticoides e bisfosfonatos	Relato de caso	Relatar um caso raro de Hipercalemia induzida por Hipovitaminose D sintomática persistente em um indivíduo que tomou 50.000 UI de suplementação diária após um diagnóstico de deficiência de vitamina D
Neha Sharma; Eric Lndberg; Vishnu Kumar; Harvir Sigh S Gambhir; 2020	Um caso curioso de Hipervitaminose D	Relato de caso	Apresentar um caso de toxicidade de vitamina D em um paciente após automedicação com mega doses.
Raiz A. Misgar; Danendra Sahu; Moomin H. Bhat; Arshad I. Wani; Mir I. Bashir; 2019.	Toxicidade da vitamina D: um estudo prospectivo de um centro de cuidados terciários no Vale da Caxemira	Estudo Observacional Prospectivo	Descrever a apresentação, o manejo e o desfecho em 32 pacientes com toxicidade de vitamina D diagnosticados ao longo de 3 anos.
Peter N. Taylor; J. Stephen Davis; 2018.	Uma revisão do risco crescente de toxicidade da vitamina D a partir de práticas inadequadas	Revisão da Literatura	Avaliar a toxicidade da vitamina D e explorar suas causas para temas recorrentes.
Peter J. Tebben, Ravinder J. Singh e Rajiv Kumar; 2016.	Hipercalemia Mediada por Vitamina D: Mecanismos, Diagnóstico e Tratamento	Revisão da Literatura	Evidenciar os principais achados relacionados a vitamina D que causam hipercalemia
Ahmet Anik; Gonul Catli; Ayhan Abaci; Ceyhun Dizdarer; Ece Bober; 2013	Intoxicação aguda por vitamina D, possivelmente devido à produção defeituosa de uma preparação multivitamínica	Relato de Caso	Apresentar três casos de toxicidade da vitamina D devido a erros suspeitos de fabricação de suplementos multivitamínicos prescritos.
Fernando López Azorin; Natalia Sancho Rodriguez; Francisco Ruiz Espejo; 2012.	Envenenamento por overdose de vitamina D em uma criança	Relato de Caso	Descrever e comentar um caso clínico recente de intoxicação por overdose de vitamina D, e a correta interpretação de parâmetros laboratoriais.
Mohammad Hossein Fallahzadeh; Javad Zare; Ghamar Hosseini Ali Derakshan; Mitra Basiratnia; et al; 2012.	Níveis séricos elevados de vitamina D em lactentes com urolitíase	Caso controle	Investigar se lactentes com urolitíase apresentam maiores níveis séricos de vitamina D, como possível fator de risco para urolitíase, em comparação com lactentes sem cálculos urinários.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A vitamina D é um importante hormônio na regulamentação da homeostase do cálcio do corpo, e seu grande valor terapêutico vem sendo amplamente reconhecido nos últimos anos, porém muitas vezes a falta de conhecimento e/ou orientação inadequada de seu uso gera casos de toxicidade, levando a notificações de eventos adversos.

Com a análise de resultados dos 12 artigos selecionados é possível observar que os principais eventos adversos associados ao uso excessivo da vitamina D, incluem efeitos como hipercalemia, hipercaleciúria, urolitíase, paratormônio, lesão renal, hiperfosfatemia e nefrocalcinose.

Os artigos utilizados como base para este estudo evidenciaram que altas doses de vitamina D vem sendo associadas a eventos adversos variados, mas amplamente relacionados com hipercalemia que se caracteriza pela elevada taxa de cálcio no sangue e hipercaleciúria definida por alta concentração de cálcio na urina.

Fernando López Azorin et al (2012) relata que a administração de altas doses por períodos prolongados desenvolve um quadro de hipercalemia, que pode levar a insuficiência renal e calcificações renais, neste estudo de caso o quadro do paciente mostrou hipercalemia mediada pela Hipervitaminose D e nefrocalcinose secundária a está apresentando função renal normal com hipercaleciúria.

Segundo a Genect and Rare Diseases Information Center a Nefrocalcinose é uma patogenia resultante da deposição de cristais de cálcio e fosfato no tecido renal, que com o tempo evolui para a calcificação desses tecidos. O quadro de Nefrocalcinose secundária a hipercalemia é ocasionada pelo aumento da excreção urinária de cálcio.

A hipercalcemia, hipercalcúria, elevação das enzimas hepáticas, disfunção renal, declínio na taxa de filtração glomerular e nefrolitíase são eventos adversos evidenciados no estudo de Emma et al (2020) mediados pela ingestão de altas doses de vitamina D.

Nos achados de Raiz A. Misgar et al (2019) a intoxicação por vitamina D incluem sintomas como prisão de ventre, vômito, poliúria/polidipsia, alterações sensoriais, pancreatite, lesão renal aguda e nefrocalcinose mediadas pela hipercalcemia.

Além disso Neha Sharma et al (2020) enfatiza que a hipervitaminose D assemelha-se muito clinicamente a outros estados hipercalcêmicos, provocando manifestações gastrointestinais, neuropsiquiátricas, cardiovasculares e renais.

Em relação as principais motivações para o uso não orientado e/ou excessivo de suplementação de vitamina D destacaram-se a automedicação, erro de prescrição, falta de monitoramento, erros de manipulação de formulas contendo vitamina D, fácil acesso por ser de venda livre e administração de doses elevadas, tais fatores contribuem pra uma possível intoxicação mediada por vitamina D.

Siraj et al (2022) aborda em seu estudo que uma das razões do uso excessivo são devido a erros de prescrição médica, no estudo relata que nas prescrições dos pacientes alguns componentes importantes como formulação e dosagem não foram devidamente destacados, induzindo a um erro de administração e também a erro de preparação tendo em vista que muitos suplementos são feitos de formas manipuladas em farmácias magistrais.

Outro erro de prescrição relatado por Siraj et al (2022), informa que os médicos prescreveram vitamina D nas doses para tratar raquitismo, osteomalácia, osteoporose sem que antes os pacientes tivesse realizado o teste prévio de 25OHD, que é indicado pelos especialistas principalmente para grupos com maior risco de deficiência de vitamina D. Também não foram submetidos a monitoramento bioquímico, de forma que os pacientes consomem doses elevadas que não necessitam, levando a um quadro de hipervitaminose que ocasiona efeitos como hipercalcemia ou hipercalcúria.

Além disso Siraj (2022) destaca em seu estudo transversal sobre a falta de monitoramento das dosagens administradas e duração do tratamento por parte dos profissionais da saúde. Foi identificado que grandes doses de suplementos são continuamente administradas por meses e até anos sem supervisão das doses de vitamina D. O estudo informa o relato de um paciente adulto que consumia 5000 UI/dia por mais de 5 anos, e não teve acompanhamento dos níveis de 25OHD.

Por este fato é importante o acompanhamento da suplementação pelos profissionais da saúde, a conscientização e divulgação de informações corretas sobre os malefícios da Hipervitaminose por vitamina D. Mesmo que exista muitos relatos de toxicidade por vitamina D, ainda assim esse assunto é de pouco conhecimento popular, onde existe o senso comum de que quanto "mais vitamina melhor".

Em seus achados, Peter N et al (2018) disserta sobre casos de toxicidade de vitamina D a partir de práticas inadequadas, isso demonstra que as razões para toxicidade podem ser múltiplas, entre elas o mal preparo de formulações onde as doses são consideravelmente mais elevadas levando a quadros de Hipervitaminose. Esses erros de fabricação podem produzir toxicidade grave e hospitalizações. Segundo os autores, o erro de preparação estar entre as principais causas de toxicidade de vitamina D relatadas em comparação com as outras causas e até mesmo quando comparados a outros suplementos, como vitamina C e E.

Chase C et al (2020) alerta em seu relato, que uma das motivações para o aumento e prevalência do excesso de suplementação com vitamina D, é devido a facilidade de compra de venda livre e até mesmo de forma on-line. A vitamina D faz parte da família dos MIP (medicamentos isentos de prescrição) e por essa razão é de fácil acesso e de ampla comercialização e, sem a orientação de um profissional o paciente pode praticar o uso irracional de medicamentos que pode levar a uma intoxicação.

O autor Jasmin et al (2020) aborda novamente a facilidade de compra livre do suplemento de vitamina D. Em seu relato de caso o paciente tem quadros de hipervitaminose e toxicidade por esse suplemento ser de fácil acesso e enfatiza que alguns desses produtos não são regulamentados pela FDA (Food and Drug Administration).

Emma O et al (2020) informa em seu estudo de ensaio clínico randomizado e controlado que a suplementação por três anos consecutivos com até 10.000 unidade internacionais (UI)/dia está associada a aumentos dose-dependentes da hipercalcúria e a casos raros de hipercalcemia. Segundo a organização mundial da saúde (OMS), as doses seguras para a administração com o objetivo de correção da deficiência de vitamina D é de 50.000 unidade internacionais (UI)/semana e para uso diário, a dose varia de 4000 a 2.000 UI / dia. São levadas em consideração a idade e as condições clínicas do paciente; é importante ficar alerta pois doses de 10.000UI/dia podem causar toxicidade aguda e Hipervitaminose de vitamina D. A autoadministração e o uso irracional desta vitamina de forma diárias e constantes de doses acima de 4.000UI/dia podem causar toxicidade crônica nos pacientes.

O autor Ahmet Anık et al (2013) aborda em seu estudo, três casos de intoxicação de Vitamina D por preparações multivitamínicas em pacientes lactantes, e relaciona que frequentemente os efeitos adversos oriundos do uso excessivo de suplementos contendo vitamina D estão associadas às prescrições desnecessárias com doses e períodos inadequados. Ainda neste artigo é relatado que 2 pacientes dos 3 casos estudados a intoxicação típica por Hipervitaminose D, evoluiu para Nefrocalcinose bilateral.

Mohammad Hossein et al (2012) demonstrou em seu estudo que havia correlação entre altos níveis séricos de vitamina D, levam à hipercalcemia e, em seguida, à hipercalcúria, contribuindo para a formação de urolitíase em alguns lactentes. Todos os 36 participantes do estudo iniciaram no período neonatal uso oral de vitamina D (400 UI/d) como recomendado pelo Ministério da Saúde e 9 (25%) apresentaram hipercalcemia sendo destes 3 casos correlacionados a Hipervitaminose D.

Neha Sharma et al (2020) informa em seu relato o caso que o paciente com Hipervitaminose D apresentou hipercalcemia, baixos níveis de proteína relacionada ao hormônio da paratireoide e lesão renal.

Por tanto, pode-se enfatizar que a Hipervitaminose D gera à hipercalcemia resultante do aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea, e dependendo da duração pode levar a lesões renais. Não só a hipercalcemia e a hipercalcúria que são um risco, mas outros efeitos colaterais prejudiciais como neuropsiquiátricos, gastrointestinais e cardiovasculares.

Robyn L Shea et al (2016) informa em seu estudo observacional que uma população voluntária da rede pública, onde foram submetidos a estudos entre janeiro de 2013 e setembro de 2015, sendo pacientes de 19 semanas a 87 anos, com mediana de idade entre 48 anos sendo 51% mulheres, investigou a quantidade, o tipo e a duração da suplementação utilizada e se os consumidores eram ou não supervisionados medicamente. Foram analisadas 14.806 amostras de sangue. Um total de 372 (2,5%) dos usuários do serviço apresentou concentrações de 25-hidroxivitamina D >220 nmol/L., apenas 28 (6,4%) tinham supervisão médica e de todos os indivíduos do estudo 74% adquiriram suplemento pela internet.

No estudo de Siraj Muneer et al (2022), 105.398 indivíduos foram testados para níveis séricos de 25OHD sendo 0,34% (n = 364) indivíduos identificados com toxicidade, onde 90% tinham prescrição médica para a suplementação. Neste artigo a prevalência da toxicidade de vitamina D foi de 1,12% em indivíduos pediátricos e 0,23% em adultos.

Jasmin et al (2020) segundo os achados encontrados informa que 40% da população dos Estados Unidos fazem uso de suplementação de vitamina D, por conta do livre acesso nas redes de farmácia.

Emma O. et al (2020) relata em seu estudo randomizado que dos 373 participantes ocorreu desistência prematura de 20 (5,4%) de participantes do estudo, resultantes de eventos adversos como hipercalcúria, hipercalcemia e fraqueza. Ao final 365 (97,9%) participantes apresentaram eventos adversos e destes 49 (13,1%) apresentaram eventos adversos graves que foram

definidos como eventos fatais ou com risco de vida, que resultam em internação ou prolongamento da permanência hospitalar existente como problemas cardiovasculares e neurológicos.

Peter et al (2016) sugere que o aumento da suplementação de vitamina D na população em geral e a disponibilização de novas informações sobre a prevalência de mutações no gene codificado da enzima CYP24A1(catalisador do processo de inativação da 25(OH)D e da 1,25(OH)2D), possa produzir o aumento da hipercalcemia mediada por vitamina D.

Neste contexto o estudo também relata os sintomas clínicos da toxicidade da vitamina D, decorrentes da hipercalcemia e da hipercalcúria e são semelhantes aos da hipercalcemia por qualquer outra causa. Os sintomas incluem manifestações neuropsiquiátricas como letargia, confusão, irritabilidade, depressão, alucinações e, em casos extremos, estupor e coma; sintomas gastrointestinais, como anorexia, náusea, vômito e constipação; manifestações cardiovasculares como ectopia; e sintomas renais, como poliúria e cólica renal devido à passagem de cálculos renais (Peter et al 2016).

Ahmet Anık et al (2013) relata também que os sintomas secundários a hipercalcemia são vômitos, constipação, retardo do crescimento, poliúria, febre, perda de apetite e desidratação.

Os autores Jasmin et al (2020), também informa que as manifestações clínicas comuns de toxicidade por suplementação que contem vitamina D são: desidratação, polidipsia, poliúria, dor abdominal, apatia, vômitos recorrentes, confusão e hipercalcemia grave

Peter et al (2018) mostra em seu estudo que os sintomas caracterizados pela toxicidade da vitamina D variam de leves, como sede e poliúria, a graves, incluindo convulsões, coma e morte. Neste contexto podemos afirmar que a toxicidade por Vitamina D parece incomum e os eventos adversos oriundos da hipervitaminose D são de amplo aspecto que podem ser leves como vômito, constipação e fraqueza ou graves como convulsões, coma, problemas cardiovasculares e lesões renais.

4. Conclusão

Diante do exposto percebeu-se que a intoxicação por vitamina D é causada por múltiplos fatores como a automedicação devido a facilidade de compra, erros de prescrições que poderiam ser evitados com a devida interpretação das formas de vitamina D encontrados no organismo humano e erros de manipulação de fórmulas contendo vitamina D.

Em vista disso, é necessária a realização de mais estudos sobre o tema, pois os eventos adversos são amplamente variados podendo ser dor abdominal, náusea, fadiga, poliúria, cólica renal e cálculos renais mediados pela hipercalcemia e hipercalcúria, podendo gerar graves problemas a saúde da comunidade.

Referências

- Anık, A., Çatlı, G., Abacı, A., Dizdärer, C., & Böber, E. (2013). Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 5(2):136-9. 10.4274/Jcrpe.896.
- Barbosa, K., Silva, D., Giancarlo, A. et al. (2018). Deficiency of vitamin D (25OH) and its impact on the quality of life: a literature review. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 50. 10.21877/2448-3877.201800686.
- Billington, E. O., Burt, L. A., Rose, M. S., et al. (2020). Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 105(4):dgz212. 10.1210/clinem/dgz212. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 106(4):e1932.
- Fallahzadeh, M. H., Zare, J., Al-Hashemi, G. H., Derakhshan, A., Basiratnia, M., Arasteh, M. M., Fallahzadeh, M. A., & Fallahzadeh, M. K. (2012). Elevated serum levels of Vitamin D in infants with urolithiasis. *Iran J Kidney Dis*. 6(3):186-91. PMID: 22555482.
- Azorin, F. L., Rodriguez, N. S. et al. (2012). Intoxicación por sobredosificación de vitamina D en un lactante, *Revista del Laboratorio Clínico*, 5(1), 49-53, <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2011.10.004>.
- Denyer, D., & Tranfield, D. (2006). Using qualitative research synthesis to build an actionable knowledge base. *Management Decision*, 44,213-227. 10.1108 / 00251740610650201.
- Galvão, L. O., Galvão, M. F., Reis, C. M. S., Batista, C. M. Á., & Casulari, L. A. (2013). Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med* 50(4):324-332

- Guerra, V., et al. (2016). Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [online]. 38(4) 466-469. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160074.qw>
- Houghton, C. C., & Lew, S. Q. (2020). Long-term hypervitaminosis D-induced hypercalcaemia treated with glucocorticoids and bisphosphonates. *BMJ Case Rep.* 13(4), e233853. 10.1136/bcr-2019-233853.
- Lichtenstein, A. et al. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 59, 5, 495-506. <<https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>>.
- Misgar R. A., Sahu D., Bhat M. H, Wani A. I., & Bashir M. I. (2019) Vitamin D Toxicity: A Prospective Study from a Tertiary Care Centre in Kashmir Valley. *Indian J Endocrinol Metab.* 23(3):363-366.
- Muneer S, Siddiqui I, Majid H, Zehra N, Jafri L, Khan A. H. (2022) Practices of vitamin D supplementation leading to vitamin D toxicity: Experience from a Low-Middle Income Country. *Ann Med Surg (Lond).* 73:103227. 10.1016/j.amsu.2021.103227.
- Pop TL, Sirbe C, Bența G, Mititelu A, & Grama A. (2022) The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 23(18):10705. 10.3390/ijms231810705.
- Rahesh, J., Chu, V., & Peiris, A. N. (2019). Hipervitaminose D sem toxicidade. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 33(1):42-43. 10.1080/08998280.2019.1674052.
- Shea, R. L., & Berg, J. D. (2017). Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Ann Clin Biochem.* 54(3):355-361. 10.1177/0004563216662073.
- Sharma, N., Landsberg, E., Kumar, V., & Gambhir, H. S. S. (2020). A Curious Case of Hypervitaminosis D. *Cureus*, 12(6):e8515. 10.7759/cureus.8515.
- Salim, N., Rahman, M. N. A., & Wahab, D. A. (2019) A systematic literature review of internal capabilities for enhancing eco-innovation performance of manufacturing firms. *Journal of Cleaner Production*, 209, 1445-1460. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.11.105>
- Taylor, P. N., & Davies, J. S. (2018). A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 84(6):1121-1127. 10.1111/bcp.13573.
- Tranfield, D., Denyer, D., & Smart, P. (2003). Towards a methodology for developing evidence-informed management knowledge by means of systematic review. *British Journal Management*, 14,207-222. <https://doi.org/10.1111/1467-8551.00375>
- Tebben, P. J., Singh, R. J., et al. Kumar, R. (2016). Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr* 37(5):521-547. 10.1210/er.2016-1070.