

Relato de Caso

# Intoxicação por Vitamina D Causada por Erro de Fabricação em um Suplemento de Vitamina D3 Prescrito, Tratada com Sucesso com Ácido Zoledrônico em Baixa Dose

Murat Mustafa <sup>1</sup>, Sonia Alexiadou <sup>1</sup>, Stavros Thomaidis <sup>1</sup>, Anna Papazoglou <sup>1</sup>, Anastasia Grapsa <sup>2</sup>, Elpis Mantadakis <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Pediatria, Hospital Geral Universitário de Alexandrópolis, Trácia, Grécia.

<sup>2</sup> Departamento de Biopatologia e Bioquímica, Hospital Geral Universitário de Alexandrópolis, Trácia, Grécia.

\* Correspondência: emantada@med.duth.gr.

**Citação:** Mustafa M, Alexiadou S, Thomaidis S, Papazoglou A, Grapsa A, Mantadakis E. Intoxicação por Vitamina D Causada por Erro de Fabricação em um Suplemento de Vitamina D3 Prescrito, Tratada com Sucesso com Ácido Zoledrônico em Baixa Dose. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr112.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr112>

Recebido: 1 Agosto 2025

Aceito: 1 Setembro 2025

Publicado: 3 Setembro 2025

**Resumo:** A arterite de células gigantes (ACG) é a vasculite mais comum acima dos 50 anos de idade. A ACG é uma condição inflamatória que afeta artérias de médio a grande calibre. A ACG é classificada em uma forma craniana (c-ACG) e uma forma extracraniana/de grandes vasos (GV-ACG). O doppler ultrassonográfico da artéria temporal (UDAT) tornou-se o método de imagem de escolha para o diagnóstico rápido da ACG. Os glicocorticoides (GC) permanecem como o tratamento primário da ACG. Relatamos o caso de uma mulher de 79 anos com cefaleia temporal, hemiparesia direita e hipoestesia. Ela apresentava anemia normocítica normocrômica, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevadas. A ressonância cerebral (RC) revelou infartos bi-hemisféricos. Foi diagnosticado acidente vascular cerebral lacunar sensitivo-motor à esquerda. O UDAT revelou halo hipoeicoico nas artérias temporais. A c-ACG foi diagnosticada como a etiologia do AVC e tratada com GC, com resolução dos sintomas. O acidente vascular cerebral isquêmico é uma complicação rara na ACG e constitui uma condição com risco de vida. Este caso se destaca pela importância dos GC como terapia eficaz na ACG com envolvimento intracraniano sintomático, melhorando o prognóstico. Na prática clínica diária, o diagnóstico precoce da ACG pode ser desafiador.

**Palavras-chave:** Vasculite; Arterite de Células Gigantes; Cefaleia; Anemia; Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.



**Copyright:** This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel essencial, produzida nos seres humanos após a exposição da pele à luz solar [1]. Ela também é encontrada em diversos produtos de origem animal e alimentos fortificados. A melhor forma de manter uma ingestão adequada de vitamina D é por meio de suplementação, como ergocalciferol oral (vitamina D2) ou colecalciferol (vitamina D3) [2]. A vitamina D é essencial para a saúde óssea, e sua deficiência pode levar a raquitismo e osteopenia. Os países do hemisfério norte recomendam a suplementação universal de vitamina D em lactentes, crianças pequenas e adolescentes para otimizar os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e prevenir o raquitismo nutricional. O cálcio oral, 500 mg/dia, seja pela dieta ou por suplementos, deve ser usado rotineiramente junto com a vitamina D para prevenir o raquitismo nutricional [3]. A hipervitaminose D, ou intoxicação por vitamina D, é rara e geralmente causada pelo

consumo excessivo de vitamina D, seja por uso inadequado de suplementos vendidos sem prescrição, prescrições médicas imprecisas ou utilização de produtos que contêm mais vitamina D3 do que o indicado no rótulo [4].

## 2. Relato de Caso

Um menino de 3,5 anos, fenotipicamente normal, foi admitido em nosso hospital por uma infecção do trato urinário (ITU) associada a evidência de insuficiência renal. Dois dias antes, ele começou a apresentar febres intermitentes de até 39,8°C e diminuição da ingestão oral, para o que foi coletada uma cultura de urina que revelou *Escherichia coli*, sensível a co-amoxiclav, que ele começou a receber empiricamente por via oral antes da disponibilidade dos resultados da cultura.

O paciente nasceu e viveu no Reino Unido e estava visitando a Grécia para as férias de verão. Seu histórico médico incluía a presença de válvulas uretrais posteriores, para as quais foi operado na terceira semana de vida e novamente aos 6 meses de idade. Ele realizava cateterismo intermitente limpo 5-6 vezes ao dia e recebia quimioprofilaxia oral com nitrofurantoína para ITUs recorrentes, além de oxibutinina e feredetato de sódio por via oral. Dois meses antes, iniciou suplementação com colecalciferol, 6.000 UI por via oral diariamente, aparentemente devido à concentração sérica de 25(OH)D de 32 nmol/L (=12,8 ng/mL) e ao risco percebido de raquitismo devido ao seu rim esquerdo não funcional. Notavelmente, nesse momento ele não apresentava sinais ou sintomas clínicos de raquitismo e tinha cálcio sérico normal, segundo relato dos pais. O produto utilizado (solução oral Aactive D3®, TriOn Pharma) estava rotulado como contendo concentração de vitamina D3 de 2.000 UI/mL, e a família seguiu exatamente a prescrição escrita pelo médico no Reino Unido. Como o suplemento era administrado diariamente pela mãe e mantido em local seguro, não havia possibilidade de overdose acidental induzida pela criança.

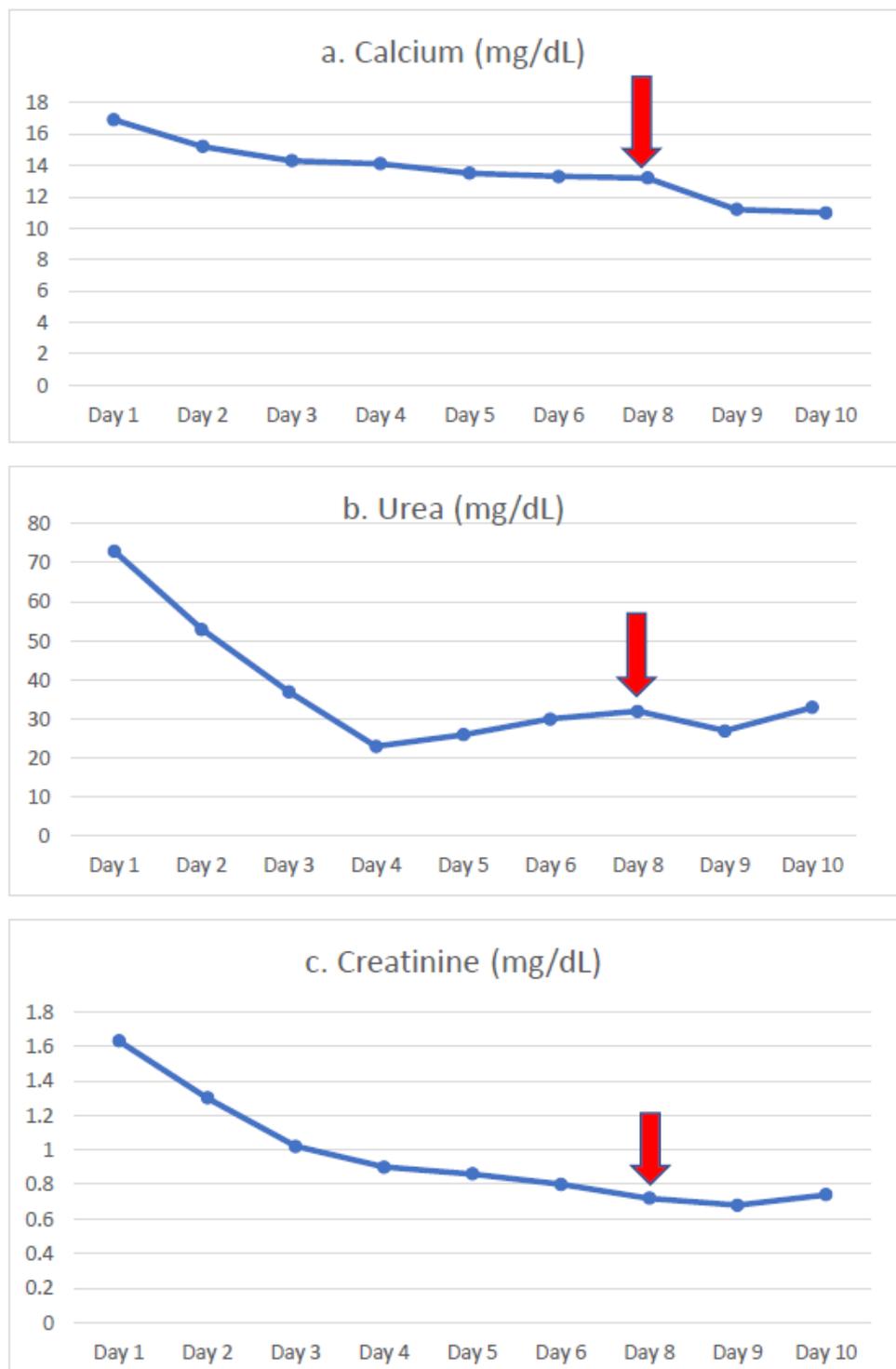
O exame físico na admissão mostrou uma criança magra, desidratada e sonolenta, sem desconforto aparente, com sinais vitais normais. Exames laboratoriais revelaram leucócitos 9.840/ $\mu$ L, hemoglobina 11,7 g/dL, hematócrito 32,7%, plaquetas 282.000/ $\mu$ L, aumento de proteína C-reativa sérica (7,5 mg/dL, normal <0,5), além de creatinina sérica elevada 1,63 mg/dL (intervalo de referência para a idade 0,29-0,7) e ureia 73 mg/dL (intervalo de referência 11-36), assim como cálcio sérico elevado 16,91 mg/dL (intervalo de referência 8,8-10,8) com cálcio ionizado alto 9,06 mg/dL (intervalo de referência 4,8-5,5). A urina do paciente apresentou 50 leucócitos/CG, enquanto a cultura de urina foi negativa para crescimento bacteriano. A razão cálcio/creatinina em amostra de urina pontual estava elevada em 0,74 (normal para a idade <0,2). A concentração sérica de hormônio paratireoideano (PTH) intacto estava baixa em 3,3 pg/mL (intervalo de referência 9-52), enquanto a 25(OH)D medida estava extremamente elevada em 3.555 ng/mL (intervalo de referência 50-80). A medição de 25(OH)D foi realizada pelo ensaio Elecsys Vitamin D total III (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), um ensaio de ligação por eletroquimioluminescência para uso em analisadores de imunoensaio cobas e. O intervalo de medição de 25(OH)D neste ensaio é de 6-120 ng/mL, sendo necessárias diluições apropriadas para determinar a concentração sérica correta. O valor reportado de 25(OH)D foi confirmado duas vezes.

Um cateter urinário foi introduzido e mantido para registro preciso da diurese diária, enquanto a ceftriaxona intravenosa foi prescrita para continuar o tratamento da ITU. Devido à função renal comprometida e à hipercalcemia associada, o paciente recebeu hidratação agressiva com soro fisiológico, enquanto metilprednisolona intravenosa 1 mg/kg/dia, dividida em duas doses, foi iniciada para reduzir a formação de 1,25(OH)2D e a absorção de cálcio dietético. Apesar da interrupção imediata da suplementação de vitamina D, da dieta com baixo teor de cálcio e da atenção meticulosa ao balanço hídrico, o cálcio sérico permaneceu elevado em 13,3 mg/dL no 8º dia de internação. Nesse momento, foi administrada uma dose única de ácido zoledrônico 0,5 mg (0,03 mg/kg) por via intravenosa. Após o zoledrônico, o cálcio sérico diminuiu progressivamente e normalizou-se

em 10,9 mg/dL no 10º dia de internação, quando o paciente recebeu alta. Gráficos mostrando as alterações seriadas de cálcio sérico, ureia e creatinina antes e depois da administração de zoledrônico estão apresentados na Figura 1.

Seu exame laboratorial mais recente, 1 ano após os eventos descritos, mostra função renal estável (creatinina sérica 0,68 mg/dL e ureia 42,7 mg/dL), enquanto a concentração sérica de 25(OH)D é de 107,9 ng/mL. Ele permanece completamente assintomático, sem consequências renais ou esqueléticas aparentes.

**Figura 1.** Alterações seriadas do cálcio sérico, ureia e creatinina ao longo do tempo. O momento da administração do ácido zoledrônico está indicado (seta).



### 3. Discussão

Descrevemos um caso interessante de um menino pequeno com válvulas uretrais posteriores operadas e um único rim funcional, que desenvolveu hipervitaminose D com hipercalcemia após ser instruído a ingerir oralmente 6.000 UI de colecalciferol diariamente durante dois meses para deficiência de vitamina D. Até onde sabemos, a concentração de 25(OH)D medida, por ensaio de ligação por eletroquimioluminescência, de 3.555 ng/mL em seu sangue é a mais alta encontrada em um caso de hipervitaminose D iatrogênica em uma criança da sua idade, motivo pelo qual suspeitamos desde o início de que ele havia recebido uma sobredosagem de suplemento oral de vitamina D. Como a família, que estava de férias na Grécia, seguiu meticulosamente as instruções do médico que o tratava no Reino Unido, e não havia possibilidade de overdose acidental, suspeitamos desde o início que o suplemento utilizado continha mais vitamina D do que o informado no rótulo. De fato, vários meses após os eventos descritos, fomos informados pelos pais que o suplemento de vitamina D usado foi recall no Reino Unido (veja em <https://www.rpharms.com/about-us/news/details/Food-Standards-Agency-TriOn-Pharma-recalls-Aactive-D3-2000iuml-supplements-because-of-excess-levels-of-Vitamin-D3>).

No nosso paciente, a causa da hipercalcemia não era imediatamente aparente na apresentação hospitalar, ou seja, antes da disponibilidade dos exames laboratoriais. A hipercalcemia em crianças pode ser dependente ou independente de PTH, sendo congênita ou adquirida [5]. Causas congênitas de hipercalcemia independente de PTH, como hipercalcemia infantil idiopática, síndrome de Williams e erros inatos do metabolismo, foram excluídas, considerando a idade do paciente, fenótipo normal e cálcio sérico previamente normal. Causas de hipercalcemia adquirida associadas a PTH baixo-normal são mais comuns em crianças do que a hipercalcemia dependente de PTH, e foram consideradas desde o início. Estas incluem hipervitaminose D, endocrinopatias e distúrbios granulomatosos [5]. O baixo PTH sérico e a extremamente alta 25(OH)D confirmaram a hipervitaminose D como causa da hipercalcemia do paciente.

A intoxicação por vitamina D, definida como hipercalcemia com concentrações séricas de vitamina D  $>375$  nmol/L ( $=150$  ng/mL), é rara, mas pode ocorrer em crianças que recebem doses inadequadamente altas de vitamina D [6]. A hipercalcemia é proporcional à 25(OH)D sérica, mas não ao 1,25(OH)<sub>2</sub>D, cujos níveis permanecem normais ou levemente elevados [7]. O Comitê Científico Consultivo Britânico sobre Nutrição aceitou as recomendações da Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) de limites máximos seguros de suplementação de vitamina D: 1.000 UI/dia para lactentes até 1 ano, 2.000 UI/dia para crianças de 1-10 anos e 4.000 UI/dia para crianças acima de 10 anos [8]. O Institute of Medicine nos EUA afirma que doses de até 4.000 UI/dia provavelmente são seguras em gestantes e lactantes [9].

As diretrizes britânicas para manejo da deficiência de vitamina D na atenção primária recomendam 2.000 UI diárias por 6 semanas, seguidas de suplementação de manutenção em crianças com 25(OH)D  $<30$  nmol/L [10]. Nosso paciente não apresentava sinais clínicos sugestivos de raquitismo. A intoxicação resultou da administração de um produto com concentração de vitamina D3 maior do que o pretendido, posteriormente retirado do mercado britânico. Felizmente, não ocorreram consequências renais ou esqueléticas a longo prazo no paciente, cuja função renal permaneceu estável um ano após o episódio de intoxicação por vitamina D.

O uso crescente de vitamina D provocou um aumento substancial no número de relatos de intoxicação por vitamina D. Muitos desses casos resultam de prescrições inadequadas, incluindo o uso de preparações de alta dose vendidas sem prescrição ou produtos não licenciados. Uma revisão da literatura em 2018 sobre intoxicação por vitamina D devido à overdose identificou 13 artigos [11]. Os pacientes apresentaram concentrações séricas de vitamina D entre 150 e 1.220 ng/mL e cálcio sérico entre 11,1 e 23,1 mg/dL. A maioria dos pacientes relatados apresentava sintomas de toxicidade por vitamina D,

enquanto as causas subjacentes incluíam erros de fabricação, sobredosagem por pacientes ou prescritores e combinações desses fatores.

Níveis séricos de cálcio superiores a 16 mg/dL (4,00 mmol/L) foram descritos em casos de overdose de vitamina D em lactentes e crianças [12]. A toxicidade por vitamina D após uso medicamente supervisionado também foi ocasionalmente relatada em adultos [13-15]. Quanto à terapia da hipercalcemia em nosso paciente, além de eliminar o cálcio da dieta, tratamo-lo agressivamente com soro fisiológico. Embora tenhamos considerado o uso de calcitonina [16,17], este fármaco não estava disponível, pois não é comercialmente fornecido na Grécia há algum tempo. Não consideramos o uso de denosumabe, um inibidor do ligante RANK, porque, embora seja eficaz no tratamento da hipercalcemia devido ao hiperparatireoidismo primário [18] e intoxicação por vitamina D [19], não é aprovado para uso em crianças e não temos experiência com sua utilização em pacientes pediátricos.

Além disso, utilizamos glicocorticoides, que reduzem os níveis de cálcio plasmático ao promover a síntese de metabólitos inativos da vitamina D através da regulação positiva da enzima 24-hidroxilase [6,20]. Nenhuma dessas medidas terapêuticas foi eficaz, o que nos levou a usar ácido zoledrônico. Embora a administração de ácido zoledrônico exija função renal adequada, e o paciente apresentado tivesse função renal comprometida na admissão, sua função renal estava quase normalizada no momento do uso do fármaco. Além disso, a dose escolhida (0,03 mg/kg) foi baixa e baseada em diretrizes consensuais sobre o uso de terapia com bisfosfonatos em crianças e adolescentes [21], bem como em relato prévio de manejo bem-sucedido de hipercalcemia grave com ácido zoledrônico [22]. Optamos pelo uso do ácido zoledrônico em vez de outros agentes antiressorptivos devido à nossa experiência extensa com seu uso em crianças com osteoporose.

#### 4. Conclusões

A intoxicação por vitamina D pode ocorrer devido a erros na fortificação de alimentos, formulação de fármacos, prescrições ou dispensações inadequadas e/ou erros na administração oral. Em qualquer paciente que apresente hipercalcemia, especialmente na presença de PTH baixo-normal, a possibilidade de toxicidade por vitamina D deve ser investigada. Finalmente, a terapia antiressorptiva com bisfosfonatos em baixa dose é eficaz em casos de hipercalcemia sintomática que não responde à hidratação intravenosa, administração de corticosteroides e eliminação do cálcio oral.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa:** Declaramos que o paciente aprovou o estudo ao assinar um termo de consentimento informado, e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinki.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### Referência

1. Holick MF. Vitamin D and bone health: What vitamin D can and cannot do. *Adv Food Nutr Res* 2024;109:43-66. doi: 10.1016/bs.afnr.2024.04.002.
2. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
3. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
4. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:327-31. doi: 10.1111/cen.12836.
5. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017;32:2157-70. doi: 10.1002/jbmr.3296.
6. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Lukaszewicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity – A clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.

7. Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D metabolites: Analytical challenges and clinical relevance. *Calcif Tissue Int* 2023;112:158-77. doi: 10.1007/s00223-022-00961-5.
8. National Osteoporosis Society. Vitamin D and bone health: A practical clinical guideline for management in children and young people. [Internet] Available at: <https://nos.org.uk/media/2074/vitamin-d-and-bone-health-children.pdf> (Accessed 2025 Jul 24).
9. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011:1-1132.
10. The Medicines Optimization Team, Croydon CCG. Guidelines for the management of vitamin D deficiency in primary care. Children and young people – January 2019. 2021:1-18.
11. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: A review of case reports. *Nutrients* 2018;10:953. doi: 10.3390/nu10080953.
12. Doyle KG, Blackstone MM, Barrett BC. Subacute gummy vitamin overdose as a rare manifestation of child neglect. *Pediatr Emerg Care* 2021;37:e479-82. doi: 10.1097/PEC.0000000000001718.
13. 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;86:236-41. doi: 10.5414/CN108904.
14. Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, et al. Vitamin D toxicity in adults: A case series from an area with endemic hypovitaminosis D. *Oman Med J* 2011;26:201-4. doi: 10.5001/omj.2011.49.
15. Pandita KK, Razdan S, Kudyar RP, et al. "Excess good can be dangerous": A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9:118-20.
16. Buckle RM, Gamlen TR, Pullen IM. Vitamin D intoxication treated with porcine calcitonin. *Br Med J* 1972;3:205-207. doi: 10.1136/bmj.3.5820.205.
17. Mete E, Dilmen U, Energin M, Ozkan B, Güler I. Calcitonin therapy in vitamin D intoxication. *J Trop Pediatr* 1997;43:241-2. doi: 10.1093/tropej/43.4.241.
18. Song A, Chen Y, Chen R, Liu S, Kou L, Wang J, Nie M, Jiang Y, Li M, Xia W, Xing X, Wang O. The Efficacy and Safety of Denosumab for Treating Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism: A Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Mar 3:dgaf107. doi: 10.1210/clinem/dgaf107.
19. Barth K, Sedivy M, Lindner G, Schwarz C. Successful treatment with denosumab for two cases with hypercalcemia due to vitamin D intoxication and associated acute kidney injury. *CEN Case Rep*. 2022;11(1):141-5. doi: 10.1007/s13730-021-00643-5.
20. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37:521-47. doi: 10.1210/er.2016-1070.
21. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018;54:223-33. doi: 10.1111/jpc.13768.
22. Kilci F, Jones JH, Çizmecioglu-Jones FM. Successful management of severe hypercalcemia with zoledronic acid: A report of two pediatric cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2024;16:224-8. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-9.