

## O IMPACTO DA INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D NO ORGANISMO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## THE IMPACT OF VITAMIN D INTOXICATION ON THE ORGANISM: AN INTEGRATIVE REVIEW

Otávio Diniz de Araujo Furtado <sup>1\*</sup>; Yara de Oliveira Pena <sup>1</sup>; Maísa Silva <sup>2</sup>

1. Universidade Federal de Juiz de Fora Campus Governador Valadares; Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil; Graduação em medicina. 2. Universidade Federal de Juiz de Fora Campus Governador Valadares, Brasil; Professora do departamento de Ciências Básicas da Vida; Ph.D.

\*[otaviodfurtado@gmail.com](mailto:otaviodfurtado@gmail.com)

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A suplementação de vitamina D tem sido atualmente utilizada por inúmeras pessoas, por diversos motivos e, muitas vezes, de forma indiscriminada. Este fato pode contribuir para o acúmulo desta no organismo, ocasionando uma superdosagem. **METODOLOGIA:** Realizou-se a busca por artigos nas bases de dados LILACS, BVS, PUBMED e o portal de periódicos da CAPES em dezembro de 2021. Os descritores utilizados foram: Envenenamento e Vitamina D. Foram excluídos duplicidade entre as buscas, os que abordavam outras questões a não ser a toxicidade da vitamina D pelo excesso de suplementação; livros; dissertações; teses; editoriais; resenhas e cartas. **RESULTADO:** A pesquisa inicial encontrou 159 artigos e após análise, 9 estudos foram selecionados. Três estudos encontraram o nível de 25 (OH) D de 150 ng/mL, um encontrou 160 ng/mL, outro de 193 ng/mL e o último de 384 ng/mL. Portanto, o valor variou de 150 a 384 ng/mL. As principais manifestações clínicas encontradas foram distúrbios do trato gastrointestinal, eletrolíticos, renais e neuropsiquiátricos, além de alterações cardíacas. **DISCUSSÃO:** Na maioria dos estudos, as manifestações clínicas mais frequentes foram distúrbios eletrolíticos e do trato gastrointestinal, seguidos dos distúrbios renais. Em relação à idade dos pacientes, a maioria era menor de 10 anos e idosos maiores de 70 anos. **CONCLUSÃO:** A superdosagem de vitamina D pode causar inúmeras manifestações clínicas, porém é necessária uma ampliação dos estudos para que ocorra um maior conhecimento da população sobre o tema e para evidenciar a sua relação com comorbidades.

**PALAVRAS-CHAVE:** Avaliação do impacto na saúde; Intoxicação; Vitamina D.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Vitamin D supplementation has currently been used by many people, for different reasons and often in a discriminated way. This fact can contribute to accumulation of this in the body, causing an overdose. **METHODOLOGY:** A search for articles was carried out in the LILACS, BVS, PUBMED databases and the CAPES journal portal in December 2021. The descriptors used were: Poisoning and Vitamin D. **RESULTS:** The initial search found 159 articles and after analysis, 9 studies were selected. **DISCUSSION:** In most studies, the most frequent clinical manifestations were electrolyte and gastrointestinal tract disorders, followed by renal disorders. Regarding the age of the patients, most were younger than 10 years old and the elderly were older than 70 years old. **CONCLUSION:** Vitamin D overdose can cause numerous clinical

manifestations, but an expansion of the studies is necessary so that there is a greater knowledge of the population on the subject and to evidence its relationship with comorbidities.

**KEYWORDS:** *Health impact assessment; Intoxication; Vitamin D.*

## INTRODUÇÃO

A vitamina D, também conhecida como 25-Hidroxivitamina D (25-OHD) ou calcifediol, é considerada um pró-hormônio relacionado com a regulação do metabolismo ósseo, juntamente com o paratormônio. Essa está associada à incrementação da absorção de cálcio pelo intestino, favorecendo, portanto, a reabsorção óssea<sup>1</sup>.

Existem duas maneiras de obter vitamina D: oralmente, a partir da dieta e suplementos de vitamina D, ou dérmica, através da síntese na pele, em resposta à radiação solar ultravioleta B. A vitamina D, por meio da dieta, é adquirida através de: óleo de fígado de peixes, em pequenas quantidades na manteiga, no fígado bovino e na gema de ovo. Além disso, alguns alimentos industrializados, como o leite de vaca, podem ser enriquecidos com esta vitamina<sup>2</sup>.

Em humanos, a produção dérmica é a principal fonte de vitamina D. Esta vitamina é hidroxilada no fígado em 25-OHD e subsequentemente no rim em 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D3). Este é o metabólito ativo, que estimula a absorção intestinal de cálcio. O status de vitamina D é definido pela concentração sérica de 25-OHD, que por sua vez é influenciada por vários fatores, como latitude, devido a sua relação inversamente proporcional com o grau de incidência solar e pigmentação da pele, no qual maiores quantidades de melanina necessitam de maior tempo e área corporal expostas com radiação solar<sup>1,2</sup>.

Atualmente, há um grande número de pessoas que utilizam a suplementação de vitamina D por motivos variados, como: raquitismo em crianças, osteoporose, osteomalácia em adultos, locais em que há baixa ou nenhuma incidência de luz solar, por carências nutricionais, dentre outros motivos. Porém, observa-se uma grande difusão da necessidade do consumo de suplementação desta vitamina, fato que contribui para o acúmulo desta no organismo, o que pode ocasionar a superdosagem<sup>1,2</sup>.

Em adição, é crescente o número de estudos que relacionam a vitamina D com a imunidade, sendo um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes, como: Esclerose Múltipla, Doença Inflamatória Intestinal, Artrite Reumatoide, dentre outras. Dessa forma, a vitamina D é alvo de pesquisas relacionando a sua presença com a regulação e diferenciação das células do sistema imune<sup>3,4</sup>.

Visando a relação da vitamina D com a imunidade, principalmente durante a pandemia de Covid-19, houve um aumento da automedicação da vitamina D que, sem uma orientação médica, pode trazer consequências para a saúde<sup>5</sup>. O excesso desta vitamina no organismo pode levar a casos de intoxicação, piora do quadro renal e a hipercalcemia<sup>6</sup>.

Dessa forma, o presente estudo tem como intuito realizar uma revisão integrativa da literatura, relacionando à suplementação de vitamina D e os casos de intoxicação relacionados à mesma.

## METODOLOGIA

Esta revisão integrativa seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para a seleção dos artigos científicos<sup>7</sup>. A busca foi realizada de forma independente por dois autores (ODAF e YOP). Quaisquer discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso.

A busca das informações de interesse foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), o portal de busca PUBMED da base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e o portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A busca bibliográfica foi realizada no período de dezembro de 2021 e foram selecionados artigos até a referida data, a fim de identificar os estudos que analisaram as consequências do excesso de suplementação de vitamina D no organismo. Os descritores utilizados nas bases de dados foram: "Envenenamento" e "Vitamina D" em todas as bases de dados pesquisadas.

Foram critérios de inclusão dos artigos os que contemplavam as consequências do excesso de suplementação de vitamina D para o organismo, gerando intoxicação e envenenamento. Além da duplicidade entre as buscas realizadas, constituíram critérios de exclusão no processo de seleção dos estudos: os que abordavam outras questões a não ser a toxicidade da vitamina D pelo excesso de suplementação; livros; dissertações; teses; editoriais; resenhas e cartas. Não houve restrição da idade dos pacientes, idioma e data de publicação dos artigos. Os artigos selecionados foram: 4 artigos em inglês, 3 artigos em português, 1 artigo em francês, 1 artigo em dinamarquês.

A extração de dados foi realizada por dois investigadores independentes. As seguintes informações coletadas de cada

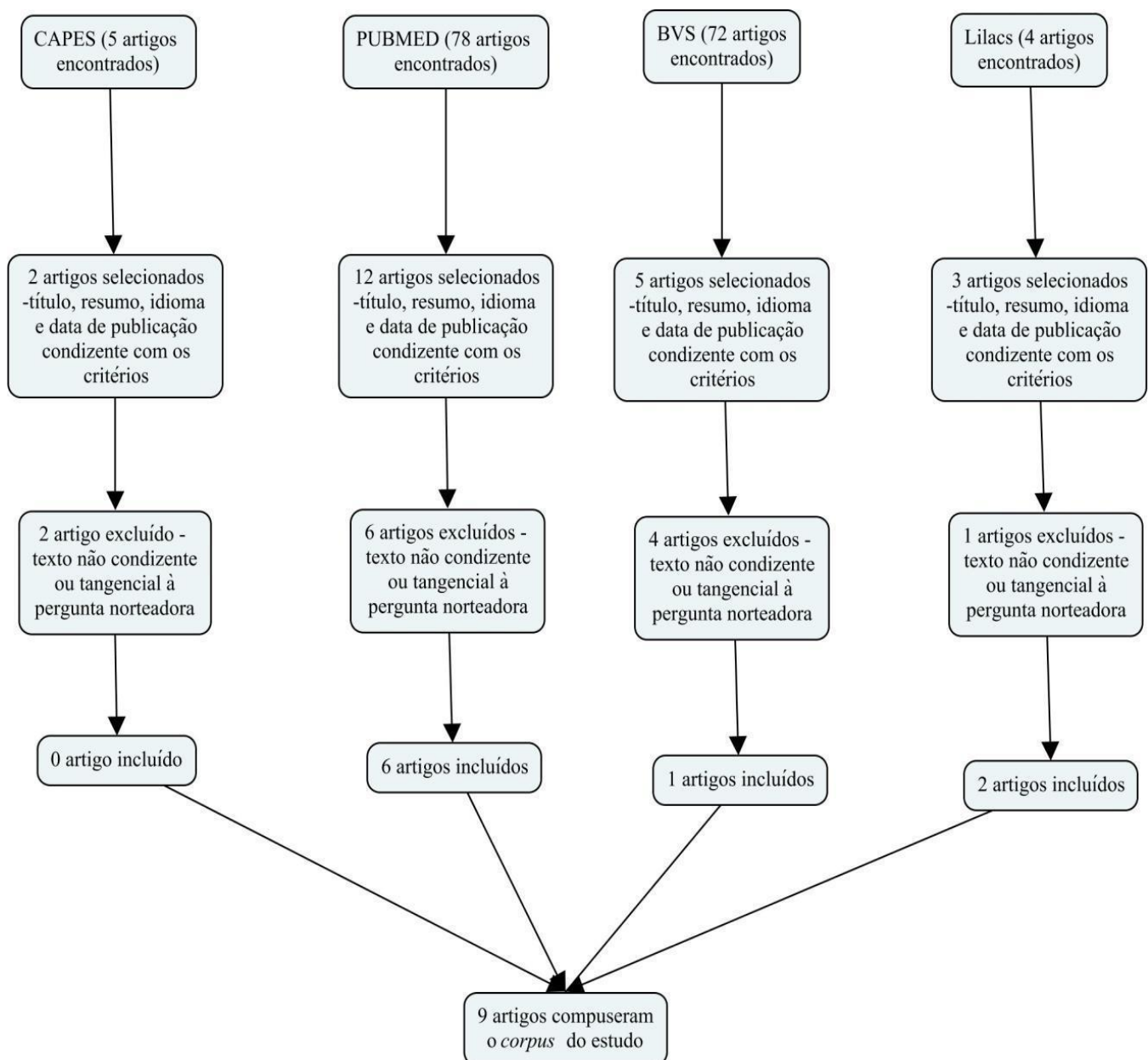
estudo foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, periódico, desenho do estudo, intervenção e principais resultados.

## RESULTADOS

Foram incluídos artigos e relatos de casos entre os anos de 2016 a 2021. Os resultados encontrados em cada base de dados totalizaram 159 artigos. Após a primeira análise criteriosa foram separados 22 artigos, porém em uma posterior leitura

minuciosa, 13 não contemplaram os critérios de inclusão descritos na metodologia. Ao final, foram selecionados 9 artigos para compor a revisão integrativa, conforme ilustrado na figura 1. Vale ressaltar que demais artigos foram utilizados a fim de compor e enriquecer a discussão.

**FIGURA 1. Fluxograma do processo da revisão integrativa**



Fonte: Autoria dos pesquisadores.

A maior parte dos artigos selecionados para a revisão sistemática foram provenientes do PUBMED (66,6%), seguido pelo LILACS (22,2%), BVS (11,1%) e CAPES (0%). Os autores/ano de publicação; periódico; desenho do estudo; intervenção e principais resultados estão apresentados no quadro 1.

Sete estudos encontrados eram do tipo relato de caso<sup>1, 6, 8, 9, 10, 11, 12</sup>, e dois corresponderam a análises retrospectivas<sup>13, 14</sup>. As principais intervenções relatadas pelos artigos foram: superdosagem de vitamina D de forma crônica<sup>1, 6, 8, 9, 12, 13, 14</sup> ou uso de vitamina D com associação a multivitamínicos<sup>10, 11</sup>.

Nos artigos desta revisão foram encontradas concentrações tóxicas nos pacientes. Nos estudos de Biberoglu, et al. 2021<sup>12</sup>; Guerra, et al. 2016<sup>6</sup> e Waheed, et al. 2018<sup>10</sup> o nível de 25 (OH) D foi de 150ng/mL, o que representa intoxicação. No caso Guerra, et al. 2016<sup>6</sup>, após 4 meses da suspensão da suplementação da vitamina D, o nível sérico chegou a 384ng/mL. Para Mohammad, et al. 2018<sup>8</sup>, o valor encontrado foi de 193 ng/mL. Já em Vieira et al.<sup>9</sup>, foi registrado a concentração de 160 ng/mL de vitamina D.

Manifestações clínicas resultantes da superdosagem de vitamina D foram encontradas. Distúrbios no Trato Gastrointestinal (TGI) foram observadas por Guerra, et al. 2016<sup>6</sup>; Spiller, et al. 2016<sup>13</sup>; Vierge, et al. 2017<sup>14</sup>; Vieira et al., 2018<sup>9</sup>; Waheed, et al. 2018<sup>10</sup>; Zhou, et al. 2018<sup>11</sup>; Lim; Thadhani; 2020<sup>1</sup> e Biberoglu, et al. 2021<sup>12</sup>. Os estudos de Guerra, et al. 2016<sup>6</sup>; Spiller, et al. 2016<sup>13</sup>; Vierge, et al. 2017<sup>14</sup>; Mohammad, et al. 2018<sup>8</sup>; Vieira et al., 2018<sup>9</sup>; Zhou, et al. 2018<sup>11</sup>; Lim; thadhani; 2020<sup>1</sup> e Biberoglu, et al. 2021<sup>12</sup> verificaram distúrbios eletrolíticos nos pacientes estudados. Distúrbios renais causados pelo excesso de vitamina D foram relatados por Zhou, et al. 2018<sup>11</sup> e Lim; Thadhani; 2020<sup>1</sup>, e Spiller, et al. 2016<sup>13</sup> observaram alterações cardíacas e renais. Por fim, Vieira et al., 2018<sup>9</sup> e Zhou, et al. 2018<sup>11</sup> observaram distúrbios neuropsiquiátricos nos pacientes que receberam uma superdosagem de vitamina D

As manifestações clínicas mais frequentes foram os distúrbios eletrolíticos e no TGI, sendo citados por 8 estudos cada desordem. Enquanto as alterações cardíacas foram as menos frequentes, representadas por 2 trabalhos selecionados.

**QUADRO 1. Caracterização dos artigos selecionados**

Autor	Periódico	Desenho do estudo	Pacientes, sexo e idade	Intervenção	Principais resultados
GUERRA, et al. 2016 <sup>6</sup>	Jornal Brasileiro de Nefrologia	Relato de caso	1 paciente homem, 70 anos de idade	2000 UI vitamina D3/dia e 0,25 mcg de calcitriol	Piora da função renal, hipercalcemia e aumento no nível sanguíneo de 25-OHD.
SPILLER, et al. 2016 <sup>13</sup>	Human & Experimental Toxicology	Análise retrospectiva de dados do National Poison Data System (NPDS)	25.397 pacientes, com média de 23,4 anos de idade e mediana de 10 anos de idade. A maioria dos casos do sexo feminino.	Exposição crônica à vitamina D	Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, dor de cabeça, sonolência, piora da função renal, distúrbios eletrolíticos.
VIERGE, et al. 2017 <sup>14</sup>	Archives de Pédiatrie	Pesquisa retrospectiva	18 pacientes prematuros, com a média de idade gestacional menor que 35 semanas, sendo a maioria do sexo masculino.	Overdose sintomática de 25-OH durante o período neonatal.	O sinal de alerta para overdose de 25-OH foi nefrocalcinose (37%), hipercalcemia (44%) ou hipercalcúria (19%).
MOHAMMAD, et al. 2018 <sup>8</sup>	Ugeskrift for laeger	Relato de caso	1 paciente do sexo masculino, com 12 meses de idade. 1 paciente do sexo feminino com 13 meses de idade.	Caso 1: Uso crônico de vitamina D na infância. Caso 2: 30 µg/dia	Peso e altura abaixo do percentil para a idade, níveis de 25-OHD elevados na corrente sanguínea, nefrocalcinose leve.

<p>VIEIRA <i>et al.</i>, 2018<sup>9</sup></p>	<p>Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 paciente do sexo feminino com 84 anos de idade.</p>	<p>7.000 UI/dia durante 2 anos.</p>	<p>Agressividade, confusão mental, náusea, vômito, inapetência, piora da função renal, hipercalcemia, hipocalcemia, aumento no nível de 25-OHD sanguíneo. Evoluiu para óbito por sepse respiratória.</p>
<p>WAHEED, <i>et al.</i> 2018<sup>10</sup></p>	<p>Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 paciente do sexo masculino com 7 meses.</p>	<p>400 UI/dia associado a multivitamínicos</p>	<p>Letargia, vômito, constipação, poliúria, altos níveis de 25-OHD no sangue, hipercalcemia e hipercalcinúria.</p>
<p>ZHOU, <i>et al.</i> 2018<sup>11</sup></p>	<p>Brazilian Journal of Nephrology</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 paciente do sexo masculino de 8 meses.</p>	<p>Consumo de colecalciferol 30000 a 50000 UI por dia associado a uma pílula combinada contendo 500 mg de cálcio e ergocalciferol 400 UI por dia.</p>	<p>Hipercalcemia, doenças 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 (hipercalcinúria, lesão renal aguda (LRA), desidratação e nefrocalcinose).</p>
<p>LIM; THADHANI; 2020<sup>1</sup></p>	<p>Brazilian Journal of Nephrology</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>1 paciente do sexo masculino de 72 anos.</p>	<p>Preparação de vitamina D, 1.000 UI por dia (25- hidroxivitamina D), por 4 meses após uma doença leve de bronquiolite. À medida que o bebê ficava mais fraco, o número de gotas administradas aumentava de quatro a cinco gotas por dia</p>	<p>Hipercalcemia extrema 5,3 mmol / L; fosfato 1,42 mmol / L; para-tormônio 0,7 pmol/L; insuficiência renal leve; uréia 7,9 mmol/L; creatinina 46 umol/L. O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal com intervalo QT curto. A ultrassonografia renal demonstrou nefrocalcinose bilateral. O soro 25 (OH) D foi de 1634 nmol/L.</p>

de 5.000 UI/ gota de  
25 (OH) D.

BIBEROGLU,  
et al. 2021<sup>12</sup>

Acta biome-  
dica: Atenei  
Parmensis

Relato de caso

1 paciente do sexo  
masculino de 52 anos.

10 frascos de vita-  
mina D (forma de  
colecálciferol) por  
via oral por dois me-  
ses.

Como o nível de 25  
(OH) D do paciente  
era > 150 ng / mL, o  
que indicava intoxica-  
ção por vitamina D,  
ele desenvolveu hiper-  
calcemia e insuficiên-  
cia renal aguda.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

## DISCUSSÃO

De acordo com os resultados deste estudo, diferentes manifestações clínicas podem resultar desta superdosagem, como TGI, distúrbios eletrolíticos, distúrbios renais acompanhados ou não de alterações cardíacas e distúrbios neuropsiquiátricos.

Normalmente, a forma ativa da vitamina D liga-se a receptores, a fim de aumentar a absorção de cálcio e fosfato intestinal<sup>8, 10</sup>. Por isso, essa vitamina costuma ser usada em altas doses em pacientes com síndrome de má absorção, osteodistrofia renal, osteoporose ou psoríase<sup>12</sup>.

A vitamina D tem meia vida longa, assim, suas concentrações podem permanecer elevadas apesar das medidas terapêuticas contra a intoxicação<sup>10</sup>. Uma dosagem abaixo de 20 ng/mL é considerada uma deficiência para a população em geral. Valores entre 21 ng/mL e 29 ng/mL são considerados insuficientes. Já, valores maiores que 30 ng/mL é considerado o ideal<sup>15</sup>. Porém, valores maiores que 100 ng/mL são considerados elevados e com risco de hipercalcemia e intoxicação<sup>16</sup>. Estes dados corroboram com os encontrados nos artigos incluídos nesta revisão, que apresentam concentrações maiores que 150ng/mL.

Na hipervitaminose D, pode haver a saturação da proteína de ligação à vitamina D (DBP), associada a maior ligação de metabólitos da mesma, se ligando aos receptores de vitamina D (RVD), deslocando uma quantidade maior de 1,25(OH)2D3 livre e aumentando a expressão do gene. Estes eventos podem acarretar a hipercalcemia e outros sintomas de toxicidade<sup>8</sup>. Esta intoxicação pode ser diagnosticada por meio da observação das concentrações séricas de 25-OHD associadas ao quadro clínico de hipercalcemia, hipercalcúria e níveis suprimidos de paratormônio (PTH)<sup>10, 17</sup>.

A hipercalcemia observada em casos de intoxicação por vitamina D pode gerar uma sobrecarga dos rins, já que este cálcio precisa ser excretado no túbulo distal, o que gera

hipercalcúria, o que pode justificar os distúrbios renais observados neste estudo. Caso as concentrações de cálcio sérico continuem elevadas, os rins ficarão mais prejudicados, causando poliúria e desidratação. Em último grau pode evoluir para nefrocalcinose (cerca de 25%). Além disso, calcificações vasculares metastáticas foram relatadas por WAHEED et al., 2018<sup>10</sup> e BIBEROGLU et al., 2021<sup>12</sup>.

Os casos de intoxicação podem ocorrer tanto em fatores que influenciam a sua forma inativa, quanto a forma ativa. Sendo assim, a overdose não intencional, iatrogênica ou acidental da vitamina D, seja por manipulação incorreta em laboratórios ou por suplementação de produtos lácteos, são fatores que levam a intoxicação atuando diretamente sobre a 25-OHD inativa. Porém, a produção excessiva de vitamina D pode ocorrer por alguma patologia, como as doenças granulomatosas e a hipercalcemia Infantil Idiopática (IIH), que atuam diretamente sobre a 1,25(OH)2D3 ativa<sup>1, 18</sup>.

Uma overdose única de vitamina D raramente causa sintomas. Porém, a overdose crônica pode causar intoxicações graves<sup>8, 13</sup>, mas estes eventos parecem ser incomuns<sup>13</sup>. O envenenamento agudo está relacionado a hipercalcemia, com sintomas característicos de confusão, sonolência, poliúria, polidipsia, anorexia, diminuição de apetite, letargia, irritabilidade, desidratação, náuseas, constipação, dor abdominal, vômito e fraqueza muscular. O envenenamento crônico, forma mais grave da intoxicação, está ligado a nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor, além da insuficiência renal aguda<sup>8, 12, 13, 14, 19</sup>.

A hipercalcemia leve geralmente é assintomática, porém a moderada e grave pode ser associada a vários sintomas. Estes acontecem repentinamente e principalmente associados a doenças malignas<sup>12, 20</sup>. Na hipercalcemia grave, os pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais, como náusea, vômitos, anorexia, constipação, dor abdominal, convulsões, coma, insuficiência renal, arritmias cardíacas, distúrbios psiquiátricos e pancreatite. Em poucos casos, foi observada com a

ansiedade, disfunção cognitiva, depressão, sintomas cardiovasculares como arritmias e encurtamento do intervalo QT (medida do início do completo QRS até o final da onda T, representando toda a atividade de despolarização e repolarização ventricular) no ECG (eletrocardiograma), nefrocalcinose e calcificações intracerebrais<sup>10, 12, 13</sup>.

Em relação ao tratamento, os níveis normais de cálcio podem ser restaurados por meio da ressuscitação de fluidos com solução salina normal com manutenção de 1,25(OH)2D3 ativa combinada com diuréticos de alça, a fim de aumentar a filtração glomerular e excreção de cálcio pelos rins. A reabsorção óssea é aumentada para antagonizar a terapia antirreabsortiva com bifosfonatos. Ou seja, o pamidronato, 0,5-1 mg/kg/dose, um medicamento da classe dos bifosfonatos, é a segunda terapia mais eficaz<sup>10, 21</sup>.

Além do aspecto clínico, há o aspecto genético do metabolismo da vitamina D em resposta à suplementação. O polimorfismo genético regula a síntese e metabolismo da vitamina D, assim como a síntese da DBP. Portanto, os indivíduos com polimorfismos diferentes, podem apresentar respostas distintas à quantidade de vitamina D ingerida e a gravidade da hipercalcemia, o que afeta na definição de um padrão da intoxicação<sup>22, 23</sup>.

Uma das limitações deste estudo é o restrito número de artigos em relação ao tema na literatura, cuja maioria apresenta-se

como relatos de experiência. Por isso, destaca-se a necessidade de mais estudos em relação a esta temática, principalmente no que tange aos extremos das idades: crianças e idosos, em que ocupa os maiores casos de intoxicação pela vitamina D.

## CONCLUSÃO

Portanto, a suplementação indiscriminada de vitamina D pode acarretar a uma toxicidade que gera inúmeras manifestações clínicas graves. Diante disso, torna-se imprescindível a orientação da dosagem de vitamina D pelos profissionais de saúde, bem como o monitoramento dos níveis deste composto em pessoas que precisam da suplementação de forma contínua. Estudos futuros são necessários também para maior entendimento do metabolismo desta vitamina e monitoramento dos casos de toxicidade, visto o crescente número de pessoas que realizam a suplementação da mesma.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

## FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores.

## REFERÊNCIAS

1. Lim K, Thadhani R. Toxicidade da vitamina D. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2020;42:238-44.
2. Marins TA, Galvão TdFG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Einstein (São Paulo)*. 2014;12:242-4
3. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):230-3.
4. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ÂLBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010;50:67-80.
5. Tazinazzo R, Moreno VG, Lopes-Ortiz MA. O aumento do uso de Vitamina D durante a pandemia—dados coletados de uma rede de drogarias na cidade de Maringá—PR The increased use of Vitamin D during pandemia—data collected from a drugstore chain in the city of Maringá—PR. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(6):56497-506.
6. Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo AF, Paula FJAd, Moysés Neto M. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2016;38:466-9.
7. Galvão TF, Pansani TdSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*. 2015;24:335-42.
8. Mohammad LG. [Two immigrant children with vitamin D poisoning]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(26).
9. Vieira LTdC, Batista MQ, Silva Emd, Gonsaga RAT. Vitamin D intoxication through errors in administration: a case report. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2018;21:95-101.
10. Waheed N, Cheema HA, Saeed A, Alvi MA, Fayyaz Z, Anjum N, et al. Vitamin D Intoxication In 7-Month-Old Infant With Recommended Daily Intake Of Vitamin D. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2018;30(4):S673-S5.
11. Zhou L, Taylor-Miller T, Zacharin M, Efron D. Extreme hypercalcaemia due to accidental vitamin D intoxication. 2019.
12. Biberoğlu S, Cakmak F, Ozkan S, Ikizceli İ, Ipekci A. Vitamin D poisoning; hypercalcemia in a case with richter transformation. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2021;92(Suppl 1).

13. Spiller H, Good T, Spiller N, Aleguas A. Vitamin D exposures reported to US poison centers 2000–2014: temporal trends and outcomes. *Human & experimental toxicology*. 2016;35(5):457-61.
14. Vierge M, Laborie S, Bertholet-Thomas A, Carlier M-C, Picaud J-C, Claris O, et al. Intoxication néonatale à la vitamine D chez des anciens prématurés: une série de 16 cas. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(9):817-24.
15. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, de Aguiar FB, Fonseca LAM
16. Sumita NM, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013;59(5):495-506.
17. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:411-33.
18. Oliveira DK, Orso B, Oshiro JY, Kreuz RL, Lehmann KR. Riscos da suplementação com doses excessivas de vitamina D. *Medicina (Ribeirão Preto, Online)*. 2021.
19. Garbim BB, Rigatto SZP, Quadros KRdS, Belangero VMS, Oliveira RBd. Hypercalcemia in children: three cases report with unusual clinical presentations. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2017;39:213-6.
20. Galvão LO, Galvão MF, Reis CMS, Batista C, Casulari LA. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*. 2013;50(4):324-32.
21. Martin LN, Kayath MJ. Abordagem clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 1999;43(6):472-9.
22. Paula FJ, Foss MC. Tratamento da hipercalcemia e hipocalcemia. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36(2/4):370-4.
23. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2739-45.
24. Signorello LB, Williams SM, Zheng W, Smith JR, Long J, Cai Q, et al. Blood vitamin d levels in relation to genetic estimation of African ancestry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2325-31.