

Hipervitaminose D secundária a suplementação em um cão: relato de caso

Resumo

A necessidade de ingestão de vitamina D para cães e gatos é conhecida, devido à incapacidade de sintetizá-la suficientemente por meio da ação cutânea dos raios solares ultravioletas B. Os níveis recomendados de vitamina D são indicados em guias consagrados. Este trabalho relata um caso de hipervitaminose D em um cão que apresentou hipercalcemia e importante elevação na concentração sérica de 25-hidroxicalciferol após suplementação de vitamina D₃ por complemento alimentar. Um cão, sem raça definida, macho, castrado, de 4 anos de idade, peso 13,5 kg, escore de condição corporal 4/9 foi atendido por apresentar apatia, anorexia, êmese, poliúria e polidipsia por cinco dias. O cão recebia alimento caseiro formulado por um profissional e recebia 1g de complemento aviado em farmácia de manipulação sob prescrição. O paciente manifestou hipercalcemia (cálcio total 14,9 mg/dL; 9,0-11,3 mg/dL; e cálcio ionizado 1,75 mmol/L; 1,2-1,45 mmol/L). As principais causas de hipercalcemia maligna foram investigadas (linfoma, carcinoma de saco anal, timoma). O peptídeo análogo do paratormônio e o paratormônio estavam normal (0,00 pmol/L; 0,0-1,0 pmol/L) e diminuído (0,00 pmol/L; 0,5-5,8 pmol/L), respectivamente, excluindo hiperparatireoidismo primário. Outras causas de hipercalcemia foram avaliadas (hipoadrenocorticismo, doenças granulomatosas e doença renal crônica) e a concentração sérica de 25-hidroxicalciferol estava 19,7 vezes acima do valor máximo esperado (7973,00 nmol/L; 109-403 nmol/L). Concluiu-se que era um caso de hipervitaminose D, possivelmente ocasionado pela ingestão de vitamina D que excedia entre 19 e 127 vezes os limites máximos diários ou o recomendado. Excluídas as principais causas de hipercalcemia, a hipervitaminose D deve ser considerada, embora seja incomum. Assim como no caso relatado, se a dieta for baseada em alimentação caseira suplementada, os detalhes da prescrição devem ser conferidos para garantir a segurança nutricional do paciente.

Introdução

A vitamina D é tema de estudos por uma centena de anos e sua importância na homeostase eletrolítica do cálcio e do fósforo é amplamente conhecida (McCOLLUME et al., 1922; MELLANBY, 1919; NORMAN, 2012).

As formas disponíveis de vitamina D são o ergocalciferol (vitamina D₂), presente em produtos de origem vegetal, e o colicalciferol (vitamina D₃), encontrado em produtos de origem animal (ZAFALON et al., 2020). Evidências demonstraram que cães são capazes de realizar conversão hepática do ergocalciferol em 25-hidroxi-vitamina D, enquanto que os gatos não apresentam esta habilidade (MORRIS, 2002a; PARKER; RUDINSKY; CHEW, 2017).

Compreende-se a necessidade de ingestão dietética de vitamina D para cães e gatos, uma vez que são incapazes de sintetizá-la suficientemente por meio da ação cutânea dos raios solares ultravioletas B (HOW; HAZEWINDEL; MOL, 1994). Para tal, os níveis recomendados de vitamina D para cães e gatos são indicados em guias consagrados (AAFCO, 2021; FEDIAF, 2020; NRC, 2006).

Embora as espécies carnívoras sejam consideradas mais resistentes à intoxicação por vitamina D (MORRIS, 2002b), cães e gatos podem desenvolver hipervitaminose D sob algumas circunstâncias, como: ingestão de rodenticidas à base de colicalciferol (GUNTHER et al., 1988); ingestão de cremes cuja composição seja um análogo da vitamina D (CAMPBELL, 1997); ingestão de plantas que contêm metabólitos da vitamina D; e a suplementação de vitamina D em cães e gatos com hipoparatiroidismo (FELDMAN; NELSON, 2004).

Outra causa de hipervitaminose D é a suplementação dietética excessiva, embora infrequente (MELLANBY et al., 2005). A hipercalcemia e a hiperfosfatemia são as alterações observadas inicialmente em animais intoxicados por vitamina D (GUNTHER et al., 1988). Neste sentido, faz-se necessário considerar os diagnósticos diferenciais de hipercalcemia em cães que incluem: hiperparatiroidismo primário, doença renal crônica, hipoadrenocorticism, doenças neoplásicas (linfoma, timoma, carcinoma de saco anal), doenças granulomatosas (criptococose, por exemplo) e menos comumente a hipervitaminose D (CARDOSO, 2015; FELDMAN; NELSON, 2004).

Destarte, este trabalho relata um cão que apresentou hipercalcemia e importante elevação na concentração sérica de 25-hidroxicolicalciferol após suplementação de vitamina D₃ por meio de complemento alimentar.

Relato de caso

Um cão, sem raça definida, macho, castrado, de 4 anos de idade, peso 13,5 kg, escore de condição corporal 4/9, residente em apartamento e sem contactantes foi atendido por colega com queixa de apatia, anorexia, vômito, poliúria e polidipsia com evolução de cinco dias. O paciente não apresentava alterações dignas de nota no exame físico. A dieta era baseada no fornecimento de alimento caseiro formulado por um profissional, predominantemente composta de mandioca, arroz parboilizado, carne bovina magra cozida (tipo patinho), chuchu cozido e óleos de coco, linhaça e girassol, diariamente. Ademais, era acrescido 1g de complemento aviado em farmácia de manipulação sob prescrição.

O hemograma não apresentava alterações e nas dosagens bioquímicas foram constatados hipercalcemia (cálcio total 14,9 mg/dL; 9,0-11,3 mg/dL), discreto aumento na creatinina (1,8 mg/dL; 0,5-1,5 mg/dL) e valores normais para de fósforo, ureia, proteína total, albumina, globulina, fosfatase alcalina e alanina aminotransferase. Devido à suspeita de hipercalcemia maligna, o paciente foi encaminhado para avaliação oncológica.

Frente a esta suspeita, foi realizada a dosagem do cálcio ionizado cujo resultado foi 1,75 mmol/L (1,2-1,45 mmol/L). Foi realizada a palpação dos linfonodos periféricos e dos sacos anais e os mesmos encontravam-se normais. Foi realizada radiografia torácica para pesquisa de massas em mediastino cranial para exclusão de linfomas mediastinais e de timoma, que se mostrou sem alterações. Dado o fato de alguns casos de carcinoma de saco anal serem microscópicos e não detectados no exame físico de rotina e da possibilidade de outros tumores estarem relacionados ao quadro de hipercalcemia maligna, foi solicitado exame ultrassonográfico e dosagem do peptídeo análogo ao paratormônio, o PTH-rp, de plasma obtido de amostra de sangue conservada com EDTA, enviado para análise em laboratório especializado em mensurações hormonais no exterior. A dosagem do PTH-rp foi 0,00 pmol/L (referência: 0,0 -1,0 pmol/L), portanto, estava dentro dos limites de referência.

Uma vez excluída a possibilidade de hipercalcemia maligna, foi iniciada a investigação de outras causas de hipercalcemia como hiperparatireoidismo primário, doença renal crônica, hipoadrenocorticism, doenças granulomatosas e hipervitaminose D.

Para tal, foi realizada ultrassonografia cervical para avaliação das paratireoides, que estavam normais, assim como dosagem do paratormônio (PTH) sérico, com resultado 0,00 pmol/L (referência 0,5-5,8 pmol/L). Assim, foi possível eliminar a possibilidade de hiperparatireoidismo primário. Para exclusão de doenças granulomatosas, foi realizada radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e não foram encontradas alterações relacionadas a possíveis lesões granulomatosas. A dosagem de sódio (143 mEq/L) e potássio (4,4 mEq/L) estavam normais assim como a relação Na/K foi de 32,5 (esperado >24), tornando o diagnóstico de hipoadrenocorticismo menos provável.

Após a exclusão dos principais diagnósticos diferenciais, a hipervitaminose D foi considerada e foi solicitada dosagem da fração 25-hidroxicolecalciferol da mesma amostra enviada ao referido laboratório para dosagem de PTH, e o resultado foi 7973,00 nmol/L (referência 109-403 nmol/L) (Figura 1).

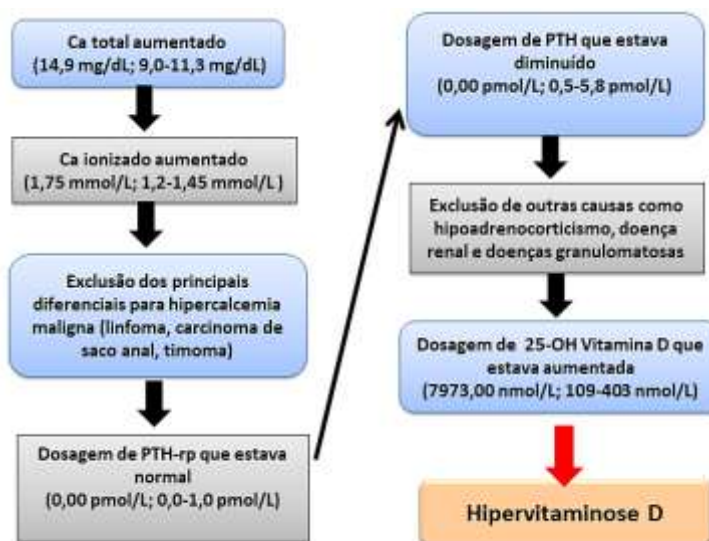


Figura 1. Algoritmo utilizado para diagnóstico de hipervitaminose D no paciente canino do presente relato. Adaptado de Feldman; Nelson (2004) e Cardoso (2015).

Com base nesta suspeita, o suplemento utilizado foi avaliado e o enriquecimento mínimo de vitamina D₃ declarado no rótulo era de 284,98 mg/kg de produto. Por dia, 1 g deste suplemento era adicionado ao alimento, portanto, é provável que o paciente recebia 284,98 µg ou 11.399,2 UI de vitamina D ao dia, possivelmente pelos últimos dois anos, segundo informações da anamnese.

Devido a magnitude da hipercalemia e a presença de sinais clínicos evidentes, simultaneamente à investigação diagnóstica foi realizado tratamento de suporte com fluidoterapia intravenosa com solução salina a 0,9% e furosemida (1mg/kg – IV). Foi solicitada a substituição temporária do alimento caseiro por

alimento comercial úmido para animal convalescente e realizada terapia de suporte com ondansetrona (0,5 mg/kg – IV – TID) e omeprazol (1 mg/kg – IV – SID). Após 48 horas da intervenção terapêutica, o cão já apresentava melhora clínica e o cálcio total sérico reduziu para 13,4 mg/dL. Cinco dias após a abordagem inicial, o animal apresentava resolução completa dos sinais clínicos, restabelecimento do cálcio sérico, e foi encaminhado para avaliação nutricional para adequação da dieta. Após um ano do diagnóstico inicial, a dosagem do cálcio ionizado foi 1,3 mmol/L.

Discussão

Os sinais clínicos apresentados pelo paciente, como anorexia, êmese, polidipsia e poliúria são comuns a diversas doenças, sendo imprescindível a investigação por exames laboratoriais e de imagem. Animais com hipercalcemia podem apresentar polidipsia e poliúria, uma vez que o excesso de cálcio reduz a ação do hormônio antidiurético (JARK et al., 2011; BERGMAN, 2012). A anorexia pode ser causada pela ação direta do cálcio no sistema nervoso central ou pela diminuição da excitabilidade das células musculares lisas do trato gastrointestinal (SCHENCK; CHEW, 2005), sinal este apresentado pelo paciente no início do quadro clínico.

A primeira suspeita clínica do paciente foi hipercalcemia maligna, uma vez que esse é o principal diagnóstico diferencial de elevação de cálcio sérico em cães, sendo responsável por 58% dos casos de hipercalcemia (MESSINGER; WINDHAM; WARD, 2009). A hipercalcemia maligna é uma síndrome paraneoplásica associada principalmente com a produção de peptídeo análogo ao paratormônio (PTH-rp) pelas células neoplásicas, que aumenta a reabsorção do cálcio ósseo, levando à elevação nos níveis de cálcio sanguíneo (FINORA, 2003; MESSINGER; WINDHAM; WARD, 2009; BERGMAN, 2012). Em cães, os principais tumores relacionados a esse quadro são linfomas de células T, principalmente mediastinal, carcinomas de saco anal e timomas (BERGMAN, 2012; COADY; FLEATHER; GOGGS, 2019; JARK et al., 2011; MESSINGER; WINDHAM; WARD, 2009). A triagem diagnóstica de palpação dos linfonodos periféricos (para investigação de linfoma multicêntrico) e palpação dos sacos anais (para carcinoma de saco anal) associada à radiografia de tórax sem alteração em mediastino cranial (investigação de timoma e linfoma mediastinal) tornou a hipercalcemia maligna pouco provável nesse paciente, porém devido ao

fato da possibilidade de tumores microscópicos, principalmente no que se refere ao carcinoma de saco anal, foi realizada a dosagem de PTH-rp que estava normal e permitiu excluir a hipercalcemia maligna (JARK et al., 2011).

Outros diagnósticos diferenciais para hipercalcemia incluem doença renal crônica, hiperparatireoidismo primário, hipervitaminose D, lesões granulomatosas e hipoadrenocorticismo (CARDOSO, 2015; COADY; FLEATHER; GOGGS, 2019; GALVÃO; CHEW; SCHENK, 2011). A ultrassonografia cervical e a dosagem de PTH permitiram a exclusão de hiperparatireoidismo primário e os demais exames complementares realizados auxiliaram a desconsiderar as demais possíveis causas de hipercalcemia.

Uma vez que as causas mais comuns de hipercalcemia foram percorridas, a suspeita passou a ser de hipervitaminose D. A dosagem de 25-hidroxicalciferol, que se mostrou 19,7 vezes acima do limite máximo esperado, juntamente com a verificação de hipercalcemia e concentração reduzida de PTH, foi essencial para determinar que tratava-se de um caso de hipervitaminose D.

O paciente do presente relato não tinha histórico de ingestão de rodenticidas contendo colicalciferol, de pomadas ou plantas que contêm análogos da vitamina D e também não houve ingestão acidental de vitamina D. Assim, mais atenção foi dada ao histórico nutricional.

No momento do atendimento inicial, o peso do cão era 13,5 kg e o escore de condição corporal era 4/9, de acordo com a escala proposta por Laflamme (1997). Portanto, o peso ideal estimado foi 14,8 kg e a necessidade de energia metabolizável diária definida foi 716,8 kcal (fornecimento de 95 kcal para cada kg de peso meta metabólico). Assim, dependendo do guia a ser utilizado como referência, a ingestão diária de vitamina D excedeu entre 19 e 127 vezes os limites máximos diários ou o recomendado (Quadro 1). De acordo com o histórico nutricional do paciente, este recebia alimento caseiro suplementado com complemento preparado para ele, de acordo com recomendações profissionais, por dois anos. Um ponto importante a ser destacado é que a unidade de vitamina D₃ registrada no rótulo do produto aviado era miligrama, enquanto que as unidades usuais para a vitamina D₃ são microgramas ou unidades internacionais, fato que pode ter contribuído para o equívoco no fornecimento da vitamina D₃.

Quadro 1: Recomendação diária de vitamina D para o paciente do relato e estimativas do excesso de ingestão, considerando as recomendações mínimas e máximas dos principais guias em nutrição de cães e gatos.

| Guia | Recomendação diária | Estimativa do excesso de ingestão diária de vitamina D | Recomendação máxima diária | Estimativa do excesso de ingestão diária de vitamina D |
|----------------------|---------------------|--|----------------------------|--|
| NRC (2006) | 2,44 µg | 116 vezes | 14,33 µg | 19,8 vezes |
| AAFCO (2014) | 89,6 UI | 127 vezes | 537,6 UI | 21,2 vezes |
| FEDIAF (2020) | 113,9 UI | 100 vezes | 573,4 UI | 19 vezes |

Necessidade de energia metabolizável diária determinada foi 716,8 kcal (com fornecimento de 95 kcal para cada kg de peso meta metabólico).

Os relatos de cães com hipervitaminose D em razão da ingestão dietética excessiva são escassos. Há descrições em cães que receberam alimentos comerciais com excessos inadequados de vitamina D₃ na composição e que apresentaram hipercalcemia e sinais clínicos relacionados a esta alteração eletrolítica (MELLANBY et al., 2005). Com o aumento das indicações de dietas compostas por alimento caseiro nos últimos tempos, as informações mais disponíveis na literatura geralmente são de deficiências, a exemplo de um relato nacional de um cão que recebia dieta de eliminação caseira deficiente em 17 nutrientes, inclusive vitamina D (TEIXEIRA; SANTOS, 2016). Assim, o relato em tela corrobora a importância do rigor na elaboração das prescrições de dietas caseiras, principalmente com relação aos complementos, que merecem conferência periódica a fim de promover segurança ao paciente.

Uma limitação deste relato é que, por motivos de custos, as concentrações de PTH e de 25-hidroxicalciferol não foram repetidas após melhora clínica do paciente, embora as concentrações de cálcio total e ionizado tenham se restabelecido e o paciente esteja bem até o momento da escrita deste relato.

Conclusão

Uma vez excluídas as principais causas de hipercalcemia, a hipervitaminose D deve ser considerada, embora seja incomum. Assim como no caso relatado, se a dieta for baseada em alimentação caseira suplementada, os detalhes da prescrição devem ser conferidos a fim de garantir a segurança nutricional do paciente.

Referências bibliográficas

AAFCO. Association of American Feed Control Officials. **AAFCO Dog and Cat Food Nutrient Profiles**, 2014.

BERGMAN, P.J. Paraneoplastic hypercalcemia. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 156-158, 2012. doi: 10.1053/j.tcam.2012.09.003.

CAMPBELL, A. Calciptril poisoning in dogs. **Veterinary Record**, v. 141, p. 27-28, 1997.

CARDOSO, M. J. L. Doenças da paratireoide: hipercalcemia e hipocalcemia. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1 ed. 2 v. Rio de Janeiro: Roca, 2015, p. 1651-1665.

COADY, M.; FLEATHER, D.J.; GOGGS, R. Severity of Ionized Hypercalcemia and Hypocalcemia Is Associated With Etiology in Dogs and Cats. **Frontiers in Veterinary Science**, Aug, v. 6, 2019. doi: 10.3389/fvets.2019.00276.

FEDIAF. European Pet Food Industry Federation. **Nutritional guidelines for complete and complementary pet food for cats and dogs**. Belgium: European Pet Food Industry Federation Brussels, 2020.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: _____ **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2004, p. 660- 715. ISBN-13: 978-0-7216-9315-6.

FINORA, K. Common paraneoplastic syndromes. **Clinical Tech Small Animal Practice**. May, v.18, n. 2, p. 123-126, 2003. doi: 10.1053/svms.2003.36629.

GALVÃO, J. F. B; CHEW, D.; SCHENK, P. Hypercalcemia: diagnosis and treatment options in the dog and cat. **Veterinary Focus**. v. 21, p. 27-34, 2011.

GUNTHER, R.; FELICE, L. J.; NELSON, R. K.; FRANSON, A. M. Toxicity of a vitamin D3 rodenticide to dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Jul 15, v. 193, n. 2, p. 211-214, 1988.

HOW, K. L.; HAZEWINKEL, H. A. W.; MOL, J. A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. **General and Comparative Endocrinology**, v. 96, n. 1, p. 12–18, 1994. <https://doi.org/10.1006/gcen.1994.1154>.

JARK, P.J.; MONTEIRO, L.N.; GRANDI, F.; ROCHA, N.; LOURENÇO, M.L.G.; MACHADO, L.H.A. Hipercalcemia maligna secundária a carcinoma do saco anal em um cão - A importância da identificação das síndromes paraneoplásicas. **Veterinária e Zootecnia**. Dez, v. 18, n. 4, p. 558-562, 2011.

LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, p. 10-15, 1997. Disponível em: <<http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US9742264>>.

McCOLLUM, E. V.; SIMMONDS, N.; BECKER, J. E.; SHIPLEY, P. G. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. **Journal of Biological Chemistry**, v. 53, p. 293–298, 1922.

MELLANBY, E. An experimental investigation on rickets. **Lancet**, v. 116, p. 407-412, 1919. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)25465-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)25465-8).

MELLANBY, R. J.; MEE, A. P.; BERRY, J. L.; HERRTAGE, M. E. Hypercalcaemia in two dogs caused by excessive dietary supplementation of vitamin D. **Journal of Small Animal Practice**, Jul, v. 46, n. 7, p. 334-348, 2005. doi: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00329.x. PMID: 16035450.

MESSINGER, J.; WINDHAM, W.; WARD, C. Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998–2003). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 23, p. 514-519, 2009. doi: doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0288.x

MORRIS, J. G. Cats discriminate between cholecalciferol and ergocalciferol. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 86, n. 7– 8, p. 229–238, 2002a. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0396.2002.00379.x>.

MORRIS, J. G. Idiosyncratic nutrient requirements of cats appear to be diet-induced evolutionary adaptations. **Nutrition Research Reviews**, v. 15, n. 1, p. 153–168, 2002b. <https://doi.org/10.1079/NRR200238>.

NORMAN A, W. The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 61, p. 199-206, 2012. doi: 10.1159/000343104.

NRC. National Research Council. **Nutrient requirements of dogs and cats**. Washington, DC: National Academies Press, 2006.

PARKER, V. J.; RUDINSKY, A. J.; CHEW, D. J. Vitamin D metabolismo in canine and feline medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 250, p. 1259–1269, 2017. <https://doi.org/10.2460/javma.250.11.1259>.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 66, p. 1330-1336, 2005. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1330

TEIXEIRA, F. A.; SANTOS, A. L. S. Deficiências nutricionais graves em cão recebendo dieta de eliminação caseira. **2º Prêmio de Pesquisa Premier Pet**, p. 3-11, 2016. Disponível em: <https://www.premierpet.com.br/universitarios/premios-de-pesquisa/2o-premio/>.

ZAFALON, R. V. A.; RISOLIA, L. W.; PEDRINELLI, V.; VENDRAMINI, T. H. A.; RODRIGUES, R. B. A.; AMARAL, A. R.; KOGIKA, M. M.; BRUNETTO, M. A. Vitamin D metabolism in dogs and cats and its relation to diseases not associated with bone metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**. Jan, v. 104, n. 1, p. 322-342, 2020. doi: 10.1111/jpn.13259.