

DECOLE (coleciferol)

MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

COMPRIMIDO REVESTIDO

1.000 UI / 2.000 UI / 5.000 UI / 7.000 UI / 10.000 UI / 50.000 UI

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DECOLE

(colecalfiferol)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 1.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos 2.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos 5.000 UI - embalagem com 8, 30 ou 60 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos 7.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 30 ou 60 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos 10.000 UI - embalagem com 4, 8, 12 ou 30 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos 50.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 24 ou 48 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Colecalciferol (vitamina D3).....	1.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	2.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	5.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	7.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	10.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	50.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, macrogol, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DECOLE é um medicamento a base de vitamina D3 (colecalfiferol), indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso), tratamento auxiliar do raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento), tratamento auxiliar da osteomalácia (alteração do depósito de minerais nos ossos que pode ocorrer no adulto e idoso) e prevenção no risco de quedas e fraturas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

PREVENÇÃO DE QUEDAS E FRATURAS

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma meta-análise (n = 2.426), a fim de avaliar a efetividade da vitamina D na prevenção de quedas entre os indivíduos mais velhos (com 65 anos ou mais). Os resultados mostraram que os benefícios da reposição de vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. A administração diária de 700 a 1.000 UI de vitamina D reduzia a queda em 19% a 26%. Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional com cálcio. O suplemento de vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. O uso de formas ativas de vitamina D (calcitriol e alfalcaldiol) não pareceu ser mais efetivo do que suplementos de 700 a 1.000 UI de colecalfiferol. As formas ativas de vitamina D costumam mais e estão associadas com maior risco de hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue) do que a administração padrão de vitamina D. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 1.000 UI de vitamina D para indivíduos com 65 anos ou mais segundo os autores. Entretanto, doses superiores podem ser mais efetivas e devem ser estudadas.¹

Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), que incluiu 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise *post-hoc*. Foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800 - 1.100 UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI).²

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P < 0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P < 0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P < 0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.¹

Um ensaio clínico randomizado (ECR) que comparou três posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os três grupos de tratamento apresentaram aumento dos níveis séricos de 25OHD semelhantes. A administração de 1.000 UI/dia em uma população de idosos institucionalizados da cidade de São Paulo elevou, ao fim de 3 meses, 7,4 ng/mL a média de 25OHD do grupo tratado. Dessa forma, sempre que se suspeita ou se constata um quadro de insuficiência (valores < 20 ng/mL), é recomendado realizar por 2 ou 3 meses um esquema com dose de ataque, com doses superiores a 1.000 UI/dia e que, também, podem ser prescritas a intervalos semanal ou mensal, até que as concentrações plasmáticas atinjam valores adequados (> 30 ng/mL). Somente a partir deste momento é que as doses de manutenção (1.000 UI/dia) estão indicadas.^{3,4}

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a administração de Vitamina D₃ na dose média de 3.700 UI/dia em idosos, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores. O grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças.⁵

RAQUITISMO E OSTEOMALÁCIA

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de vitamina D ou ação deficiente da vitamina D pode ser tratado de diversas formas. A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000 UI/dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de vitamina D₂ (50.000 UI) ou de vitamina D₃ (15.000 UI) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25OHD plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. O tratamento adequado promove melhora sintomática em poucas semanas. O calcidiol plasmático deve ser mantido em níveis superiores a 20 ng/mL e, idealmente, superior a 30 ng/mL, em que se consegue maior redução do PTH plasmático. O desaparecimento do espessamento metafisário ocorre por volta de 6 meses de tratamento, enquanto a correção das deformidades pode levar até 2 anos, podendo ser persistente e, nesse caso, demandar cirurgia corretiva.⁶

Em outro estudo turco, a variável densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada em resposta a dois esquemas posológicos diferentes, administrados em crianças com raquitismo nutricional deficientes em vitamina D. Dez pacientes (Grupo 1) foram tratados com uma dose única de 600.000 UI de vitamina D₃ oral e outros dez pacientes (Grupo 2) foram tratados com 20.000 UI/dia por via oral de vitamina D₃ por 30 dias. A DMO foi medida na coluna lombar duas vezes em todas as crianças antes do tratamento e no dia 31 após o início do tratamento. Os aumentos da DMO, após o tratamento, em relação aos níveis pré-tratamento, foram estatisticamente significativos em ambos os grupos (valor P = 0,005 no Grupo 1 e valor P = 0,047 para o Grupo 2). Os incrementos de DMO foram estatisticamente semelhantes entre os grupos 1 e 2 (valor P = 0,096). O estudo sugere que estes dois regimes de tratamento diferentes oferecem eficácia semelhante.⁷

DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA/OSTEOPOROSE

Em um estudo randomizado e duplo-cego que comparou respostas a três regimes de altas doses de vitamina D₃ em idosos, sessenta e três idosos foram randomizados a três esquemas de administração de vitamina D: A - dose de ataque de 500.000 UI, B - dose de ataque de 500.000UI + 50.000 UI/mês e C - dose de 50.000 UI/mês. Os grupos A e B mostraram aumento mensal em 25OHD de 23,2 ±11,1 ng/mL (58 ±28 nmol/L). Depois disso, os níveis, gradualmente, se estabilizaram em platôs de 27,6 ±2,0 ng/mL (69 ±5 nmol/L) e 36,4 ±1,6 ng/mL (91 ±4 nmol/L), respectivamente. No grupo C, a 25OHD atingiu um patamar de, aproximadamente, 32,0 ±8,0 ng/mL (80 ±20 nmol/L) em 3-5 meses. Não houve alterações nas concentrações séricas de cálcio. Altas doses de vitamina D₃ promoveram normalização dos níveis de 25OHD com rapidez e segurança em idosos. A dosagem mensal é igualmente eficaz e segura, no entanto, necessita de 3 a 5 meses para alcançar os mesmos níveis de 25OHD das doses maiores.⁸

Ish-Shalom e cols (2008) realizaram um estudo para avaliar se o tratamento com vitamina D₃ é capaz de produzir efeitos diferentes quando administradas diariamente, semanalmente ou mensalmente. Foram recrutadas 48 mulheres com idade média de 81 anos (± 8 anos), que haviam sido submetidas a cirurgia para reparar a fratura de quadril e foram randomizadas a receber o tratamento com vitamina D₃ em 1.500 UI diariamente, 10.500 UI semanalmente ou 45.000 UI a cada 28 dias. A avaliação primária foi realizada através da concentração sérica de 25OHD. Os resultados mostraram que as concentrações séricas basais de 25OHD para os grupos que receberam doses diárias, semanais e mensais foram, respectivamente, 15,13 ±6,9; 15,7 ±10,1 e 16,2 ±10,1 ng/mL. Após 7 dias, foi observado um aumento significativo em todos os grupos de estudo em relação a este parâmetro (valor P <0,001). No primeiro dia após a dose mensal, tanto o 25OHD, quanto o 1,25dihidroxivitamina D aumentaram significativamente (valor P <0,012 cada), enquanto estes não mudaram significativamente no dia seguinte às doses diárias ou semanais. Após 2 meses, as doses diárias, semanais e mensais aumentaram os níveis séricos de 25OHD, respectivamente, 33,2 ±8,5; 29,2 ±8,9 e 37,1 ±10,3 ng/mL. Não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados. Os autores concluíram que o tratamento com vitamina D pode ser realizada com frequências diferentes para cada paciente em específico, podendo ser realizadas com doses diárias, semanais ou mensais. Portanto, a escolha da frequência da dose pode ser baseada na abordagem de um indivíduo para o tratamento com vitamina D a longo prazo.⁹

Rossini e cols (2012) realizaram um estudo prospectivo e intervencional para avaliar o impacto de uma única administração de vitamina D₃ em pacientes idosos. Um total de 12 participantes (08 mulheres e 04 homens com idade média de 76 anos ± 3) receberam uma única administração oral de 600.000 UI de vitamina D₃. Amostras de sangue foram coletadas durante o baseline e nos dias 1, 3, 7, 14, 30, 60 e 90 após a administração do suplemento. Um total de 24 participantes foram recrutados e utilizados como controles, sem a realização de intervenções. Alterações nos níveis séricos de 25OHD, 1,25-dihidroxivitamina D, PTH, telopéptídeos terminal C de colágeno tipo I, N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I, osteocalcina e fosfatase alcalina específica dos ossos foram avaliados em cada uma das coletas de amostras sanguíneas realizados durante o estudo. Os resultados não mostraram alterações no 25OHD e no turnover ósseo dos participantes do grupo controle. Nos participantes que receberam o suplemento, o 25OHD sérico atingiu um pico de incremento para 67,1 ±17,1 ng/mL (valor P <0,001). Posteriormente houve uma redução lenta para 35,2 ±5,8 ng/mL (versus valor basal de 21,7 ±5,6 ng/mL, valor P <0,01). A concentração média de PTH sérica reduziu na ordem de 25% a 50% e a 1,25-dihidroxivitamina D no soro aumentou de 25% a 50%. As concentrações séricas de telopéptídeos terminal C de colágeno tipo I e N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I aumentaram significativamente no 1º dia após a administração (valor P <0,01), atingindo um pico máximo superior a 50% no 3º dia após a administração, com redução gradual até o 90º dia. A osteocalcina sérica aumentou ligeiramente nos primeiros 3 dias e declinou gradualmente até o 60º dia. Não foram observadas alterações na fosfatase alcalina específica dos ossos. Com base nestes dados, os autores concluíram que grandes doses de vitamina D podem ser associadas a aumentos agudos nos telopéptídeos terminal C de colágeno tipo I e N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I, que podem ser utilizados para obter uma resposta eficaz no tratamento ou na prevenção da deficiência de vitamina D.¹⁰

Tanzy, Pauline & Camacho (2011) realizaram uma revisão retrospectiva de dados para avaliar a taxa de redução do turnover ósseo com terapias a base de vitamina D₃ e avaliar a utilidade clínica da fosfatase alcalina específica dos ossos no monitoramento da resposta ao tratamento. Foram avaliados os prontuários médicos de pacientes com osteopenia e/ou osteoporose diagnosticados entre 2002 e 2009. Um coorte de mulheres pós-menopausadas com escores de quadril ou coluna vertebral de menos de -1, creatinina sérica normal e nenhuma terapia prévia com vitamina D ou bisfosfonatos foi selecionado para este estudo e divididos em um grupo com deficiência de vitamina D (n = 29) e níveis normais de vitamina D (n = 13). Os pacientes deficientes de vitamina D receberam altas doses de vitamina D, sendo que aqueles que apresentavam níveis séricos normais da vitamina receberam bisfosfonatos, ambos administrados pela via oral. Os níveis basais da fosfatase alcalina específica dos ossos foram avaliados antes do tratamento e após 1 ano do mesmo. Diversos regimes de tratamento foram observados durante a análise dos prontuários; vitamina D₃ 50.000 UI (01 vez por semana, por um período indeterminado) (n = 14), vitamina D₃ 50.000 UI (01 vez por semana, durante 12 semanas e após, 01 vez ao mês) (n = 01), Vitamina D₃ 50.000 UI (01 vez por semana, de 08 a 12 semanas e após 01 vez a cada 02 semanas) (n = 04), vitamina D₃ 50.000 UI (01 vez a cada 02 semanas) (n = 02), vitamina D₃ 1.000 UI diariamente (n = 03), calcitriol 0,25 ou 0,50 µg diariamente (n = 04). Os participantes que apresentavam níveis satisfatórios de vitamina D receberam alendronato ou risedronato pela via oral. Os dados demográficos dos participantes não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A maioria dos pacientes estavam fazendo uso de cálcio durante o período de baseline. Embora não significativa, um número maior de mulheres com deficiência de vitamina D apresentavam um histórico de tabagismo, em comparação com os pacientes com níveis normais da vitamina. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu tratamento com vitamina D (deficientes de vitamina D) obteve uma redução de 26,7% nos níveis séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos em comparação aos valores basais (valor P <0,01). A terapia no grupo de pacientes que recebeu os bisfosfonatos (níveis normais de vitamina D) apresentou uma redução de 32,7% nos valores séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos em comparação aos valores basais (valor P =

0,01). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos após o tratamento dos pacientes deficientes e da manutenção dos pacientes não deficientes de vitamina D ($6,74 \pm 6,48 \mu\text{g/L}$ e $8,72 \pm 9,94 \mu\text{g/L}$, valor $P = 0,45$). Com base nestes dados, os autores concluíram que a terapia com altas doses de vitamina D pode apresentar benefícios do tratamento de indivíduos com deficiência de vitamina D, chegando a valores similares aos obtidos com a administração dos bifosfonatos orais em indivíduos com níveis normais de vitamina D. Os autores também informaram que a eficácia dos tratamentos contra a osteopenia e a osteoporose pode ser mensurada pelos níveis séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos.¹¹

Em 2011, Holick e cols. elaboraram uma diretriz da Sociedade Americana de Endocrinologia sobre a prática clínica para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, na qual, através de uma revisão sistêmica, foram localizados diversos estudos envolvendo o uso da vitamina D para várias condições clínicas e posologias, conforme resumo na tabela abaixo:¹²

Autor	Patologia	Idade	Dose
Ministério da Saúde (2016)	Raquitismo / osteomalácia por deficiência de vitamina D	<1 mês	1.000 UI/ dia
		1 – 12 meses	1.000 – 5.000 UI/dia
		Crianças	5.000 UI/dia
		Adultos	50.000/ semana por 6 a 12 meses seguido por 800 a 1.000 UI/dia
Ish-Shalom (2010)	Raquitismo / osteomalácia por deficiência de vitamina D	Adultos	1.500 UI/dia ou 10.500UI/ semana ou 45.000 UI/mês*
Tau et al. (2006)	Prevenção de deficiência de vitamina D	Crianças (idade = $7,3 \pm 4,4$ anos)	100.000 UI em dose dupla com intervalo de 3 meses entre cada dose
Glendenning et al. (2011)	Prevenção de quedas e fraturas	Mulheres pós-menopausa (idade = $76,7 \pm 4,1$ anos)	150.000 UI a cada 3 meses
Bacon et al. (2009)	Deficiência de vitamina D	Idosos	500.000 UI em dose única ou Dose inicial de 500.000 UI + 50.000UI/mês UI ou 50.000UI/mês
Hollick et al. (2011)	Deficiência de vitamina D	0 – 12 meses	2.000 UI/ dia ou 50.000 UI/ semana (durante 6 semanas) seguidos de 400 – 1000 UI/dia
		1 – 18 anos	2.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana (durante 6 semanas) seguidos de 600 – 1000 UI/dia
		> 18 anos	50.000 UI/semana por 8 semanas ou 6.000UI/dia (até normalizar os níveis de 25OHD + manutenção de 1.500 – 2.000 UI/dia
Hollick et al. (2011)	Deficiência de vitamina D (obesos/ síndromes de má absorção/ usuários de medicamentos que afetam o metabolismo da vitamina D)	-	6.000 – 10.000 UI/dia até alcançar níveis satisfatórios de 25OHD + manutenção de 3.000 – 6.000 UI/dia
Wanner et al. (2006)	Fibrose Cística	-	1.400.000 UI dividida em 4 semanas

* Todos os esquemas posológicos demonstraram resultados semelhantes em relação à normalização nos níveis de 25OHD.

SEGURANÇA

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = $7,3 \pm 4,4$ anos) residentes em Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000 UI em dose dupla de D₃, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.¹³

Um estudo de nove meses de duração e com delineamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres ambulantes com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000 UI a cada 3 meses ($n = 353$) ou placebo ($n = 333$). O tratamento se mostrou seguro nessa dosagem, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados.¹⁴

A reposição rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência que necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalácia ou miopatia secundária à deficiência de vitamina D também necessitam de rápida reposição. Em contrapartida, em indivíduos cujo risco de fratura é menor ou em quem os níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser gerenciado de forma satisfatória com 50.000 UI mensais.⁹

Dezoito indivíduos com fibrose cística participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000 UI de vitamina D₃, dividido em 14 dias (50.000 UI/dia). Nenhum paciente apresentou valores considerados altos de 25OHD (100 - 150 ng/mL) ou tóxicos (> 150 ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25OHD em crianças e adultos jovens com fibrose cística.¹⁵

Em outro estudo prospectivo, realizado em pacientes com fibrose cística, foi utilizada uma alta dose de 1.400.000 UI de vitamina D₃ em 4 semanas (350.000 UI/semana). O tratamento se mostrou seguro e eficaz nessa população.¹⁶

Uma overdose tóxica de vitamina D com o tratamento é uma possibilidade real, embora em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000 UI da vitamina por período prolongado. Não há registros sobre a toxicidade da vitamina D induzida pelo sol.¹⁷

Existe alguma preocupação de que o aumento das necessidades de ingestão de vitamina D aumente o risco de intoxicação em crianças e adultos. No entanto, deve ser referido que a intoxicação por vitamina D é extremamente rara, sendo, majoritariamente, provocada por uma ingestão excessiva, de altas doses de suplementos que contêm vitamina D. Um estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000 UI de vitamina

D3/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade. A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000 UI de vitamina D2 ou D3/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25OHD >150 ng/mL.¹⁸

Cinquenta e nove pacientes internados com deficiência de vitamina D [25OHD no soro <20 ng/mL] foram inscritos num estudo prospectivo, randomizado e de rótulo aberto. Os participantes foram inscritos randomicamente num regime de dose alta de colecalciferol 50.000 IU diárias por 10 dias ou um regime de 3 meses de dose baixa contínua de colecalciferol em 3.000 IU diárias por 30 dias, seguidas por 1.000 IU diárias por 60 dias. Os aumentos médios no 25OHD no soro foram semelhantes tanto nos grupos de dose alta como nos de dose baixa. Não houve diferença significativa na proporção de indivíduos que mantiveram as concentrações de 25OHD no soro maiores do que 50 nmol/L entre os grupos de dose alta e baixa. Ocorreu hipercalemiúria (cálcio urinário maior que 7,5 mmol/dia) em três pacientes (dois de dose baixa, um de dose alta), enquanto a insuficiência renal piorou em um paciente. Nenhum paciente desenvolveu hipercalemia (cálcio corrigido maior que 2,6 mmol/L), toxicidade à vitamina D (25OHD < 80 ng/mL) ou nefrolitíase durante o estudo. Os pesquisadores concluíram que tanto o regime de colecalciferol por 10 dias em dose alta como o de 3 meses em dose baixa aumentaram, de forma eficaz, o 25OHD no sangue até dentro da faixa normal. O regime de alta dose pode ser uma alternativa eficaz e barata para pacientes com deficiência de vitamina D.¹⁹ As contraindicações para adequação do status de vitamina D são bastante escassas.

GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL.²⁰

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

Referências Bibliográficas:

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Stachelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
2. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
3. Pedrosa MAC, Lazaretti-Castro M. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab [serial on the Internet].* 2005 Aug; 49(4): 495-502.
4. Canto-Costa MH, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jan;39(1):91-8.
5. Moreira-Pfirmer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
6. Menezes-Filho HC, Nuvarte S, Durval D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatrics (São Paulo);* 30(1): 41-55, 2008.
7. Akcam M, Yildiz M, Yilmaz A, Artan R. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. *Indian Pediatr.* 2006 May;43(5):423-
8. Bacon CJ, Gamble GD, Home AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009 Aug;20(8):1407-15.
9. Ish-Shalom, S., Segal, E., Salganik, T., Raz, B., Bromberg, I. L., & Vieth, R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(9), 3430-3435.
10. Rossini, M., Gatti, D., Viapiana, O., Fracassi, E., Idolazzi, L., Zanoni, S., & Adami, S. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4), E622-E626.
11. Tanzy, M., & Camacho, P. Effect of vitamin D therapy on bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia. *Endocrine Practice*, 2011, 17(6), 873-879.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
13. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):651-4.
14. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2011
15. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Jul;8(4):270-2.
16. Wanner TJ, Lechtzin N, Davis ME, Watts S, Podliska MZ, Boyle MP, Merlo CA. Very high dose ergocalciferol is effective in correcting vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2006;29:392 apud Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Jul;8(4):270-2.
17. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072; 2006.
18. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):427-33.

19. Hackman KL, Gagnon C, Briscoe RK, Lam S, Anpalahan M, Ebeling PR. Efficacy and safety of oral continuous low-dose versus short-term high-dose vitamin D: a prospective randomised trial conducted in a clinical setting. *Med J Aust.* 2010 Jun 21;192(12):686-9.

20. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D, 2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioleta B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D₃, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D₂ ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D₃. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D₂ quanto a D₃ são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de Vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- 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 (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

As ações biológicas mais largamente estudadas da vitamina D envolvem a homeostase mineral e a saúde óssea, no entanto, recentemente, foi reconhecido que essa vitamina possui uma ampla gama de atividades biológicas que vão além destas funções. Estudos epidemiológicos têm associado a carência em vitamina D a certos tipos de doenças, entre elas, alguns tipos de câncer, doenças autoimunes e, até mesmo, infecciosas. Além disso, muitas das reações fisiológicas relacionadas à vitamina D, confirmadas tanto em laboratório quanto em testes clínicos, são otimizadas quando concentrações de 25OHD circulantes são mais elevadas do que a média. O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D₃ não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D₃, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D₃.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides. O monitoramento dos níveis plasmáticos de 25OHD devem ser realizados periodicamente (a critério médico) para possíveis ajustes posológicos.

Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

ATENÇÃO: Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D,

aumentam o risco de hipercalcemia e as que contém fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns anti-epiléticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. Os corticosteroides, como a prednisona, frequentemente prescritos para reduzir os processos inflamatórios, podem reduzir a absorção de cálcio e consequentemente prejudicar o metabolismo da vitamina D. Estes medicamentos, quando utilizados a longo prazo, podem contribuir para a perda de massa óssea e induzir ao desenvolvimento da osteoporose. Os medicamentos indicados para a perda de peso (como o orlistate) e para a redução do colesterol (como a colestiramina) podem reduzir a absorção de vitamina D e de outras vitaminas lipossolúveis.

O uso concomitante de **DECOLE** (colecalfiferol) com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

DECOLE (colecalfiferol) nas concentrações de 1.000 UI, 2.000 UI, 5.000 UI, 7.000 UI, 10.000 UI e 50.000 UI encontram-se na forma de comprimido revestido, circular, liso, biconvexo, de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comprimidos revestidos: deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DECOLE** (colecalfiferol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de **DECOLE** (colecalfiferol) devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, os níveis séricos de 25OHD (vitamina D) de cada paciente e a presença ou não do mesmo nos grupos de risco e a necessidade ou não do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 1.000UI a 50.000 UI. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento e adequação da dose assim que os níveis desejados de 25OHD forem atingidos. O uso de suplementos de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a necessidade ou não de uso deste.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de não haver a descrição da frequência com que ocorrem as reações adversas na literatura, os seguintes casos foram observados quando ocorre a hipervitaminose D (níveis séricos maiores que 100 ng/mL): secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido, perda de peso, gosto metálico, hipercalcúria, hipercalcemia, nefrocalcinose ou calcinose vascular e pancreatite. Entretanto cabe ressaltar que esses casos são observados após administração de doses elevadas durante longos períodos contínuos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte e buscando auxílio médico. A intoxicação por vitamina D ocorre quando altas doses foram ingeridas inadvertida ou intencionalmente. A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000UI por dia por cinco meses e não houve toxicidade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.

III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S: 1.1462.0001

Registrado por: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011
CEP: 13864-304 - Aguai/SP
CNPJ: 17.440.261/0001-25
Indústria Brasileira

Fabricado por: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.
Valinhos-SP
Indústria Brasileira

Para a concentração de 7.000 UI:
Fabricado por: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.
Valinhos-SP
Indústria Brasileira

ou

Fabricado por: Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.
Aguai-SP
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 **0800 771 2010**
sac@myralis.com.br
www.myralis.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/09/2023	0986188/23-9	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8

									50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
30/10/2023	Gerado após o peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	III - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8

									50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---