



FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO NA RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

PROPOSTA DE:

- Inclusão
- Exclusão
- Substituição

DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

- **Nome Genérico (DCB ou DCI):** Colecalciferol + Acetato de Retinol (Vit. D + A)
- **Forma Farmacêutica:** Solução oral
- **Concentração:** 50.000 U.I./ml (vitamina A) + 10.000 U.I./ml (vitamina D) – 10ml
- **Consta da última edição da Rename?** SIM NÃO

DADOS FARMACOLÓGICOS*:

- **Grupo(s) Farmacológico(s) (ATC):** Contém a associação de duas vitaminas lipossolúveis - a vitamina D (sob a forma de colecalciferol) e a vitamina A (sob a forma de acetato de retinol). As vitaminas lipossolúveis afetam a permeabilidade ou o transporte em várias membranas celulares e atuam como agentes de oxidação-redução, coenzimas ou enzimas inibidoras. São estocadas principalmente no fígado, metabolizadas muito lentamente e excretadas nas fezes. Vitamina A é a denominação habitual de pelo menos dois fatores que exercem funções biológicas semelhantes e apresentam estruturas químicas muito próximas: as vitaminas A1 e A2. A vitamina A1 (retinol) é cerca de três vezes mais ativa do que a vitamina A2 (de-hidrorretinol). É rapidamente absorvida no intestino delgado; em condições normais, 80% da quantidade ingerida é absorvida. Distribui-se no organismo e é armazenada no fígado, nos hepatócitos. Liga-se às proteínas plasmáticas em 5%. Quando liberada do fígado sob a forma de retinol, associa-se a uma proteína conhecida como proteína de enlace do retinol ou PER, que a transporta para os diferentes órgãos. Normalmente é eliminada do organismo pela urina na forma de metabólitos inativos. A vitamina D, principalmente a D3 (colecalciferol), é um hormônio esteroide que tem um papel importante na regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, na mineralização dos ossos e na assimilação da vitamina A. Também é absorvida pelo intestino delgado e, assim com a vitamina A, necessita por ser lipossolúvel da presença de sais biliares para que sua absorção se efetue. Após a absorção, é transportada pela circulação a todos os órgãos, depositando-se principalmente no fígado, nos ossos e nos tecidos gordurosos. É inicialmente hidroxilada no fígado em calcifediol, convertido no rim em diversas outras formas, levando à formação de calcitriol, a forma ativa da vitamina D3. Estudos recentes demonstraram a participação dos diversos metabólitos no metabolismo ósseo. A vitamina D e seus metabólitos são excretados pelas fezes, não ocorrendo



eliminação urinária. Estas vitaminas lipossolúveis são preferencialmente administradas por via oral junto com óleos vegetais, o que lhes facilita a absorção e reduz o risco de toxicidade.

• **Contraindicações, precauções e toxicidade relacionadas ao uso deste medicamento:**

- o **Contraindicações:** Não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade conhecida à vitamina A, a colecalciferol, ergocalciferol ou metabólitos da vitamina D (como calcitriol, calcifediol, alfalcidol, calciprotriol). Colecalciferol + Acetato de Retinol (Vit. D + A) também não deve ser usado por pacientes com hipercalcemia e hipervitaminoses A e D, nem por portadores de osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.
- o **Precauções:** Os preparados orais de vitaminas A e D não são indicadas para tratar a deficiência destas vitaminas em pessoas em que a etiologia da doença seja a síndrome de má absorção. Pacientes fazendo uso crônico de altas doses de vitaminas A e D devem ser avaliados periodicamente pelo médico a fim de se excluir a possibilidade do desenvolvimento de hipervitaminoses A e D. Ingestão de doses excessivas de vitamina D (20.000 U.I./dia por adultos e 2.000 U.I./dia por crianças por vários meses) pode resultar em intoxicação grave. A administração deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes:
 - Com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico;
 - Com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção;
 - Com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia;
 - Em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D;
 - Na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL;
 - Com osteodistrofia renal ou outras condições que requeiram altas doses de vitamina D pura;
 - Quando há uso concomitante de preparados contendo cálcio ou outros preparados vitamínicos contendo vitamina D ou análogos.
- o **Efeitos adversos mais comuns:** No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminoses A e D. Raramente, a administração concomitante de imunização e vitamina A nas doses adequadas para a idade pode ocasionar eventos adversos leves e transitórios, tais como fezes amolecidas, cefaleia, irritabilidade, febre, náuseas e vômitos. Dependendo da idade e da dose administrada, a ocorrência destes sintomas de intolerância encontra-se na faixa de 1,5% a 7%. Tais sintomas desaparecem em praticamente todas as crianças em 24 a 48 horas. As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina A são:



- Efeitos sobre o sistema hematopoiético: a hipervitaminose A causou hipoprotrombinemia com transtorno da coagulação.
- Efeitos sobre o sistema nervoso central: a exposição prolongada à vitamina A pode ocasionar cefaleia, insônia e sonolência.
- Efeitos psiquiátricos: a exposição prolongada a altas doses de vitamina A pode causar depressão grave e psicose.
- Efeitos gastrintestinais: hepatotoxicidade é incomum com uso crônico de doses menores que 100.000 U.I. ao dia de vitamina A, entretanto este risco pode aumentar na vigência de doença renal ou hepática, desnutrição proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool ou deficiência de vitamina C.
- Efeito sobre a visão: a diplopia pode ser um sinal precoce de hipervitaminose A.
- Efeitos sobre a musculatura e os ossos: a osteoporose e o risco aumentado de fratura de quadril assim como a osteosclerose foram associadas ao uso excessivo de vitamina A.

As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina D são:

- Alterações endócrinas e metabólicas: pode ocorrer intoxicação por vitamina D, incluindo a nefrocalcinose/insuficiência renal, hipertensão e psicose, com o uso prolongado de colecalciferol; doses relativamente baixas podem produzir intoxicação em crianças pequenas hipersensíveis. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento a menos que ocorra dano renal grave. - Anormalidades dos lipídios do sangue: efeitos dislipidêmicos do colecalciferol caracterizados por redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol têm sido observados quando as vitaminas são administradas isoladas em mulheres na pós-menopausa.

JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO:

• **Solicitações de Inclusão:**

- o **Extensão do uso (dados epidemiológicos):** O uso de Colecalciferol + Acetato de Retinol (Vit. D + A) foi observado em crianças, adultos e idosos, com resultados de eficácia importantes. Na prática clínica, sendo difícil uma avaliação formal de eficácia devido à complexidade de determinação de parâmetros de eficácia para uma análise comum da associação de vitaminas, relatam-se experiências clínicas realizadas com a vitamina A e com a vitamina D. Vários estudos de intervenção bem controlados, duplo-cegos e com grande número de casos, demonstraram que a suplementação de vitamina A em crianças malnutridas pode reduzir de forma significativa a mortalidade e a incidência de cegueira, diarreia, sarampo e algumas outras infecções. Em um desses estudos, que envolveu 11.200 crianças, houve 30% menos mortalidade nas crianças que receberam o suplemento vitamínico. Em outro estudo relatou-se uma significativa redução relativa de 27% na mortalidade por todas as causas nas crianças que recebiam vitamina A suplementar. Seis de oito estudos de intervenção mostraram reduções significativas de



mortalidade. Os efeitos da vitamina A na prevenção de morbidade e mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso foram avaliados em uma metanálise que evidenciou que a suplementação de vitamina A, em comparação com o uso habitual desta vitamina, é mais eficaz em diminuir as necessidades de oxigênio em recém-nascidos com idade gestacional de 36 semanas (RR 0,85; IC de 95% 0,73-0,98) e o uso de oxigênio nos sobreviventes com 30 dias de vida (RR 0,93; IC de 95% 0,86-1,01).

Os principais usos terapêuticos da vitamina D podem ser divididos em três categorias: (a) profilaxia e cura do raquitismo nutricional; (b) tratamento do raquitismo metabólico e da osteomalácia e (c) tratamento do hipoparatiroidismo. Quantidades adequadas de vitamina D previnem o raquitismo e a osteomalácia em indivíduos saudáveis e tratam a osteomalácia de indivíduos malnutridos.⁶ Markestad T e cols.⁷ observaram a normalização das concentrações de 25-hidroxivitamina D em prematuros suplementados com 500 UI de vitamina D2 diariamente. Doses iniciais de 4.000 UI ao dia por 105 dias, seguidos de 1.000 UI por 150 dias, foram consideradas as doses ideais para o tratamento da osteomalácia induzida pelo uso de anticonvulsivante em 40 pacientes com uso prolongado de fenitoína, Paunier L9 afirma que, em razão da dificuldade de determinar quanto da vitamina D é sintetizada pela pele sob influência dos raios ultravioleta, é essencial a suplementação de vitamina D para a prevenção do raquitismo. Para a prevenção, recomenda a administração de vitamina D na forma de gotas, em doses aproximadas de 400 UI ao dia. Recomenda ainda, para o tratamento do raquitismo instalado em que se observem sinais de alteração do esqueleto ósseo, alterações neuromusculares, entre os quais hipotonia muscular, espasmofilia ou tetania e convulsões e sinais e sintomas respiratórios, doses diárias de 5.000 UI durante quatro a seis semanas, seguidas de 1.000 UI ao dia por um período de seis meses.

o **Dose diária:**

Para a prevenção das deficiências de vitaminas A e D:

Recém-nascidos, lactentes e crianças até os 12 anos de idade: duas gotas ao dia.

Adolescentes e adultos: duas gotas ao dia.

Para o tratamento das deficiências de vitaminas A e D:

Tratamento do raquitismo/osteomalácia secundária a deficiência dietética (carencial): Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia, até a cura clínica. Após, duas gotas ao dia como manutenção.

Tratamento do raquitismo/osteomalácia secundária a uso de anticonvulsivante: Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia.

o **Duração do tratamento:** Período da doença.

O medicamento proposto pode ser comparado com outros produtos do mesmo grupo ou classe terapêutica constante da Rename?

() SIM (X) NÃO Se sim, qual(is)?



Resumo das evidências clínicas e/ou econômicas que justifiquem a solicitação (eficácia, efeitos colaterais, contraindicações, precauções, toxicidade, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc.), com as referências bibliográficas*: Para recém-nascidos a termo, recomenda-se suplementação medicamentosa profilática de 400 UI de vitamina D/dia, a partir da primeira semana de vida até os 12 meses, e de 600 UI/dia dos 12 aos 24 meses, inclusive para lactentes em aleitamento materno exclusivo, independentemente da região do país; - para recém-nascidos pré-termo, recomenda-se suplementação profilática oral de vitamina D (400 UI/dia), que deve ser iniciada quando o peso for superior a 1500 g e houver tolerância plena à nutrição enteral.

Por ausência de consenso na literatura em relação à exposição solar segura e necessária para se atingir concentrações séricas adequadas de vitamina D em lactentes, suplementação medicamentosa profilática é sempre recomendada; crianças e adolescentes devem ser incentivados para a adoção de hábitos alimentares saudáveis e estilo de vida adequado, incluindo o consumo de alimentos fonte de vitamina D (p.ex. peixes marinhos) e a prática de atividades ao ar livre associada à exposição solar segura.

Para crianças e adolescentes pertencentes aos grupos de risco, recomenda-se a dose mínima diária de 600 UI com monitoramento periódico e reajuste quando necessário.

O tratamento deve ser iniciado em situações de deficiência (concentrações séricas de 25-OH-D inferiores a 20 mg/mL), independentemente da presença de sintomas.

DADOS DO PROPONENTE:

- **Autor(es) da solicitação (nome, cargo e lotação):**
 - o Izabela Dias Brugugnolli - Médica - Central de Regulação SMS
 - o Fernanda M. Martinez Perez - Médica - Coordenação Médica Atenção Primária em Saúde
- **Local:** Catanduva/SP
- **Data:** 16/06/2020

REFERÊNCIAS:

1. VITAMIN A. PDRhealth. Disponível em: http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/vit_0260.shtml.
2. MELLO ED. Monografias: Vitaminas Lipossolúveis. Disponível em BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009 11 http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Alergia.html
3. American Academy of Pediatrics. Fat-Soluble Vitamins. In: Kleinman RE, Greer FR, Eds. Pediatric Nutrition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014:495-516. 2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7);1911- 30. 3. Kannan S, Lin HW. Photoprotection and vitamin D: a review. Photodermatol



Photoimmunol 2014; 30:137-45. 4. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122:398-417. 5. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011. 6. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56:692-701. 7. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. Pediatrics 2013; 131:e1676-83. 8. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1985; 107:372-6. 9. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D. Dermato-Endocrinol 2013; 5:51-108. 10. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels. Br J Dermatol 2009; 161:732-36. 11. Kannan S, Lim HW. Photoprotection and vitamin D: a review. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014; 30:137-45. 12. Sayers A, Fraser WD, Lawlor DA, Tobias JH. 25-Hydroxyvitamin-D(3) levels are positively related to subsequent cortical bone development in childhood: findings from a large prospective cohort study. Osteoporos Int 2012;23:2117-28. 13. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. J Pediatr 1994;125(3):487-90. 14. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Horm Res 2002;58(1):39-51. 15. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. J Pediatr Pharmacol Ther 2013; 18(4):277-91.