

Farmanguinhos

Vitamina A

Fundação Oswaldo Cruz / Instituto de Tecnologia em Fármacos
(Farmanguinhos)

Cápsulas

100.000 UI de palmitato de retinol (vitamina A)

200.000 UI de palmitato de retinol (vitamina A)



Farmanguinhos vitamina A

Palmitato de retinol

APRESENTAÇÕES

Cápsula contendo 100.000 UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas.

Cápsula contendo 200.000 UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém:

Palmitato de retinol (vitamina A) 100.000 UI
(correspondente à cerca de 120 mg de palmitato de retinol)
Excipientes: Dl-Alfa tocoferol, óleo de soja

Cada cápsula contém:

Palmitato de retinol (vitamina A) 200.000 UI
(correspondente à cerca de 210 mg de palmitato de retinol)
Excipientes: Dl-Alfa tocoferol.

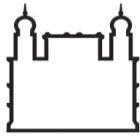
INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Farmanguinhos vitamina A é destinado ao tratamento da deficiência de vitamina A quando esta ocorrer como resultado de transporte ou armazenamento alterado em pacientes com abetalipoproteinemia, deficiência protéica, diabetes melito, hipertireoidismo, febre, doenças hepáticas ou fibrose cística com envolvimento hepático.

Farmanguinhos vitamina A é administrada nos casos de hipovitaminose A (deficiência de vitamina A). A hipovitaminose A é caracterizada por lesões oculares próprias da deficiência desta vitamina, que se caracterizam como: cegueira noturna, xerofthalmia (ressecamento dos olhos), ceratomalácia (amolecimento da córnea, que se torna seca e opaca) e manchas de Bitot (manchas oculares brancas acinzentadas), além de ressecamento da pele e deficiência de crescimento.

Farmanguinhos vitamina A também é indicada nos casos de Crianças alimentadas com leite desnatado, fórmulas substitutivas de leite, ou que vivem em regiões onde a carência de vitamina



A é endêmica. Situações como, lactação e infecções podem estar associadas a maiores necessidades de vitamina.

Crianças entre 6 meses e 2 anos, com formas graves de sarampo podem apresentar concentrações séricas baixas de vitamina A, recebendo muitas vezes complementação de Vitamina A.

Em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica, as parturientes apresentam frequentemente sintomas de deficiência, e nestas o leite materno não contém vitamina A suficiente para constituir as reservas dessa vitamina nas crianças em aleitamento exclusivo. A deficiência de vitamina A está relacionada a uma maior mortalidade infantil, em torno de seis meses de idade. Recomenda-se suplementação de Farmanguinhos vitamina A à mãe no pós-parto imediato, ainda na maternidade, antes da alta hospitalar, com objetivo de diminuição da mortalidade infantil, e com benefício direto para a saúde materna.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A deficiência prolongada de vitamina A pode causar uma grave doença carencial, a hipovitaminose A, que pode, por sua vez, acarretar xerofthalmia e cegueira. Embora possa ser prevenida, a hipovitaminose A ainda é um problema de saúde pública em vários países em desenvolvimento. Os autores apresentaram neste estudo uma visão geral da deficiência da vitamina A no mundo, especialmente no Brasil.

A deficiência de vitamina A no Brasil: um panorama. De Souza, W. A.; Da Costa; Vilas Boas, O. M.: Rev. Panam. Salud Publica, 2002, Sep.; 12 (3):173-9.

A suplementação de vitamina A tem sido exaustivamente estudada em termos de saúde e impacto nutricional. A suplementação tem sido amplamente implementada por ser relativamente simples e de baixo custo. David Ross relatou a importância da suplementação da vitamina A, dado que a deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública. O tratamento com doses baixas de vitamina A é recomendado para mulheres com cegueira noturna e/ou manchas de Bitot. Dada a evidencia de custo-benefício da suplementação de vitamina A é essencial que programas eficazes de suplementação desta vitamina estejam disponíveis para toda a população onde a deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública. David A. Ross. Recommendations for Vitamin A supplementation. The American Society for Nutritional Sciences, J. Nutr., 2002, Sep.: 132:2902-2906.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

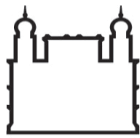
Propriedades Farmacodinâmicas

Vitamina A e a visão

A função mais bem definida da vitamina A é o seu papel na visão.

Na retina, a vitamina A constitui o grupo prostético das proteínas carotenoides que fornecem a base molecular da excitação visual.

O branqueamento fotoquímico da rodopsina nos vertebrados resulta na isomerização cis-trans da base de Schiff 11-cis-retinal- protonada. A hidrólise desta base leva a formação de opsina e all-trans-retinal. Para que o processo da visão continue, deve ocorrer a isomerização enzimática trans-a-cis do retinoide. A rota de isomerização deve ser definida uma vez que existem nove



rotas potenciais diferentes e a fonte de energia deve ser identificada uma vez que os 11- cis-retinoides são mais energéticos do que seus isômeros alltrans.

A energia para esta isomerização é fornecida por um processo mínimo de duas etapas envolvendo fosfolipídios de membranas como fonte de energia.

Primeiramente, o all-trans-retinol (vitamina A) é esterificado no epitélio pigmentado da retina pela lecitina retinol aciltransferase (LRAT) para produzir um ester all-trans-retinil.

Depois, este éster é diretamente transformado em 11-cis-retinol por uma enzima isômero-hidrolase, em um processo que acopla a energia negativa livre da hidrólise do éster acil para a formação do 11- cis- retinoide pigmentado.

Vitamina A, crescimento e desenvolvimento

Diversos estudos com animais demonstraram que a vitamina A é necessária para o desenvolvimento e crescimento normal. Em muitas espécies animais a deficiência manifesta-se como perda do apetite, seguida por rápida perda de peso e retardo do crescimento.

O ácido retinóico, que não pode ser convertido novamente em retinal, mantém o crescimento normal e a diferenciação dos tecidos.

A vitamina A desempenha um papel relevante na diferenciação celular. A falta de vitamina A provoca a queratinização do epitélio ciliado mucossecretor e outras alterações epiteliais.

Geralmente, alterações histopatológicas características no sistema respiratório precedem outras consequências da deficiência de vitamina A no trato geniturinário, olhos e pele. Estas alterações incluem perda das secreções normais, perda da homeostase hídrica normal através do epitélio, perda do transporte mucociliar, tendo como consequência infecções recorrentes das vias aéreas, estreitamento do lúmen e perda da elasticidade provocando aumento da resistência das vias aéreas e do esforço respiratório. Todas estas alterações são reversíveis com a restauração dos níveis normais de vitamina A.

Tem-se especulado, entretanto, que a displasia pulmonar crônica ocorre se tal deficiência grave de vitamina A for simultânea à lesão das vias pulmonares.

Uma vez que a vitamina A exerce um papel primário na síntese de glicoproteínas, a importância das glicoproteínas para cada célula sugere que esta seja uma função igualmente importante da vitamina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Essencialmente todos os ésteres de retinila são convertidos em retinol no lúmen intestinal. Nos enterócitos, o retinol é ligado a uma proteína celular específica de ligação ao retinol (cellular retinol-binding protein, CRBP II), então é esterificado a ácidos graxos de cadeia longa pela lecitina retinol aciltransferase (LRAT) para formar ésteres de retinila (principalmente palmitato de retinila), antes da incorporação aos quilomícrons.

Os quilomícrons são as principais lipoproteínas intestinais. Estas grandes lipoproteínas (100 – 2000 nm de diâmetro) consistem em agregados de milhares de moléculas de triacilglicerol e fosfolipídios unidas a ésteres de retinila e outras vitaminas lipossolúveis, ésteres colesteril e algumas poucas apolipoproteínas específicas, de modo característico.

Distribuição

Os quilomícrons atingem então a circulação geral via linfa intestinal e quilomícrons remanescentes são formados como resultado da hidrólise do triacilglicerol e da troca de apolipoproteínas nos vasos capilares. Durante esta conversão, quase todos os ésteres de retinila permanecem com quilomícrons remanescentes.



Os quilomícrons remanescentes são removidos principalmente pelo fígado, mas sua captação extra-hepática é importante na distribuição do retinol para os tecidos com intensa proliferação e diferenciação celular, tais como medula óssea e baço. Tem sido demonstrado que os leucócitos periféricos obtêm ésteres de retinila desta fonte, e sido sugerido que as células pulmonares também obtêm ésteres de retinila através dela.

Exceto no estado pós-prandial, quase toda vitamina A plasmática está ligada a uma proteína plasmática específica de ligação ao retinol (PLR), conhecida desde 1968.

A PLR é bem caracterizada como uma única cadeia polipeptídica, com peso molecular de aproximadamente 21kDa (quilodaltons), que tridimensionalmente consiste em uma cavidade hidrofóbica muito especializada designada para ligar-se e proteger a vitamina A lipossolúvel, retinol.

A PLR pertence à superfamília das lipocalinas, que abrangem um número de proteínas ligantes para moléculas lipossolúveis como o colesterol.

Muitos tecidos sintetizam a PLR.

Grande parte da PLR secretada pelo fígado contém retinol numa proporção molar 1:1. O retinol ligado a PLR é necessário para secreção normal de PLR (holo- PLR).

Aproximadamente 95% da PLR plasmática está associada à transtirretina (TTR) 1:1 mol/mol. Este complexo reduz a filtração glomerular do retinol.

O fluido lacrimal também contém retinol ligado a PLR, o qual é provavelmente a fonte de vitamina A do epitélio ocular absolutamente dependente.

Finalmente, uma proteína interfotoreceptora ligada ao retinoide (interphotoreceptor retinoid-binding protein IRBP) tem sido identificada no espaço extracelular entre o epitélio e as células fotoreceptoras. Esta IRBP liga-se não só ao retinol, mas também ao retinal, vitamina E, ácidos graxos e colesterol.

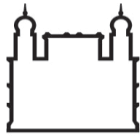
As diferentes moléculas de transporte da vitamina A estão listadas na tabela abaixo:

Moléculas de transporte extracelular para compostos de vitamina A

Principais ligantes	Moléculas de transporte	Peso molecular (kDa)	Função
Ésteres de retinila	Quilomícrons e CMR	20.000-200.000	Transporte da vitamina A recém-absorvida na linfa e plasma
Retinol	PLR	21	Transporte no plasma e líquido intersticial
Retinol, retinal	IRBP	140	Transporte intercelular no ciclo visual

Metabolismo

Está estabelecido agora que o retinol se recicla no plasma, fígado e tecidos extra-hepáticos. Esta grande reciclagem do retinol é parte importante de sua homeostase corpórea. Entretanto, 50 a 80% do total corpóreo de vitamina A são armazenados no fígado ou como retinol ou como ésteres de retinila. Noventa a 95% dos ésteres de retinila são armazenados nas células estreladas e apenas 5 a 10% nos hepatócitos, dos quais o retinol pode ser rapidamente mobilizado (holo-PLR).



O mecanismo homeostático regula a concentração plasmática de retinol em torno de 400 a 800 $\mu\text{g/l}$ (1,4 $\mu\text{mol/l}$ /1,4 $\mu\text{mol/l}$ -2,8 $\mu\text{mol/l}$).

O comprometimento da adaptação visual noturna e a hiperqueratose folicular tornam-se evidente apenas quando os níveis plasmáticos da vitamina A caem para 300 $\mu\text{g/l}$ (1,05 $\mu\text{mol/l}$).

A cegueira noturna e a xerofthalmia manifestam-se com concentrações plasmáticas de aproximadamente 100 $\mu\text{g/l}$ (0,35 $\mu\text{mol/l}$).

A hipervitaminose A, não está associada a altos valores plasmáticos de retinol, mas ao grande aumento das concentrações plasmáticas dos ésteres de retinila, em até 10 – 100 vezes os valores normais (cerca de 50 $\mu\text{g/l}$).

Além do retinol e dos ésteres de retinila, alguns retinoides estão presentes no plasma em concentrações nano molares. Entre eles, o ácido all-trans retinoico, o ácido 13-cis retinoico, o ácido 13-cis-oxoretinoico e o β -glucoronida all-trans retinol. O nível da maioria destes retinoides é dependente do aporte de vitamina A, elevando-se em cerca de 2-4 vezes após a ingestão de uma grande quantidade desta vitamina.

As proteínas celulares de ligação do retinol direcionam o retinol para enzimas específicas.

In vivo, a maior parte do retinol intracelular está ligada às proteínas celulares de ligação que podem estar envolvidas no direcionamento do retinol para as enzimas apropriadas. Por exemplo, a síntese de retinal é mais sustentada mais diretamente pela CRBPI retinol do que pelo retinol livre.

Foram isoladas e clonadas duas proteínas citoplasmáticas de ligação específica ao retinol (R).

- Proteína celular de ligação ao retinol tipo I (CRBPI) é a proteína intracelular de ligação ao retinol predominante na maioria dos tecidos. Há maior concentração de CRBPI está mais concentrada no fígado, pulmões, rins e epidídimo.

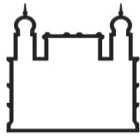
- Proteína celular de ligação ao retinol tipo II (CRBPII): apresenta um alto grau de homologia com a proteína anterior e também com algumas outras. Sua distribuição nos tecidos, entretanto, é muito mais restrita: enterócitos para CRBPII.

Finalmente, a última proteína intracelular de ligação aos retinoides a proteína intracelular de ligação ao retinal (CRALBP) que não possui homologia com as outras, foi detectada na retina neural, no epitélio pigmentado da retina e na glândula pineal e em nenhum outro tecido analisado.

A tabela abaixo mostra várias proteínas celulares de ligação e sua relação com o metabolismo dos compostos de vitamina A.

Proteínas intracelulares de ligação aos retinoides:

Principais ligantes	Moléculas de transporte	Peso molecular (kDa)	Função
retinol	CRBP (I)	16	Doador para reações de LRAT e enzimas oxidativas Regula a hidrólise dos ésteres de retinila
retinol	CRBP (II)	16	Doador para reações de LRAT
retinol	CRALBP	36	Ciclo visual



Exceto para visão, onde de modo geral presume-se que o 11-cis-retinal é o retinoide ativo, os outros retinoides fisiologicamente ativos são ainda objeto de debate, mesmo que se tenha atribuído como retinoides ativos o ácido all-trans retinoico e o ácido 9-cis-retinoico na regulação da transcrição.

Mais que isso, foi sugerido que o RA não pode substituir todos os efeitos do R (retinol). Na regulação do crescimento, R (retinol) é metabolizado por muitas células a 14-hidroxi-4, 14-retro-retinol o qual seria o mediador.

Eliminação

Embora o catabolismo do retinol e do ácido retinoico tenham sido minuciosamente investigados, ainda não foi bem compreendida a contribuição quantitativa destas duas vias, dos intermediários, assim como, das enzimas envolvidas.

A maior parte do catabolismo do retinol envolve a produção de ácido retinoico como um intermediário que não pode ser reconvertido a retinol ou retinal.

Alguns metabólitos mais polares também são formados a partir do retinol e parte deles foi identificada.

O citocromo P450 parece estar envolvido nesta conversão.

Glucuronídeos também são formados a partir do retinol para excreção biliar e solubilização para excreção urinária.

Dados de segurança pré-clínicos

Não foram realizadas investigações especiais com FARMANGUINHOS VITAMINA A, pois o perfil de segurança da vitamina A em animais é bem conhecido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipervitaminose A (excesso dessa vitamina)
- Hipersensibilidade (alergia) conhecida à vitamina A ou a qualquer um dos componentes do medicamento
- Em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar
- Alcoolismo

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

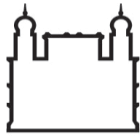
5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Categoria de risco na gravidez: X

A vitamina A, em doses acima de 10.000 UI por dia, tem demonstrado ser teratogênica se administrada durante o primeiro trimestre da gravidez. A vitamina A não deve ser administrada simultaneamente com outros medicamentos que contenham vitamina A, isômeros sintéticos da isotretinoína, etretinato ou betacaroteno, uma vez que altas doses dos últimos compostos mencionados são consideradas nocivas ao feto.

Em mulheres que podem engravidar durante o tratamento com Farmanguinhos vitamina A (retinol) deve se assegurar:

- Que a paciente não esteja grávida quando o tratamento for iniciado (teste de gravidez negativo)
- Que a paciente compreenda o risco teratogênico



- Que a paciente concorde em usar medidas contraceptivas efetivas sem qualquer interrupção durante a prescrição, fase de tratamento e pelo menos até 1 mês após o término do tratamento. Cirrose, alterações no fluxo sanguíneo hepático, fibrose hepática e hepatotoxicidade têm sido associadas ao tratamento por período prolongado com vitamina A. Pacientes com doença hepática pré-existente possuem um risco maior de desenvolvimento ou piora de patologias hepáticas devido à capacidade reduzida de produzir proteínas de ligação ao retinol. Pacientes recebendo continuamente altas doses de vitamina A (acima de 2.500 UI/kg de peso corpóreo ao dia) continuamente por um período prolongado, devem ser monitorados em busca de sinais de hipervitaminose A.

A dose máxima diária de 5.000 UI/kg não deve ser excedida.

Antes de prescrever o tratamento, deve-se avaliar o aporte de vitamina A, isotretinoína, etretinato e betacaroteno através de alimentos, suplementos vitamínicos e uso concomitante de outros medicamentos.

Osteoporose e osteosclerose têm sido associadas a altas doses de vitamina A.

Não foram realizados estudos relacionados com a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Portanto, pacientes devem estar atentos quanto aos seus reflexos antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

É seguro fornecer suplementos de vitamina A em megadoses (200.000 UI) a puérperas, antes da alta hospitalar, ainda na maternidade. Nesse período, é certo que a mulher não esteja grávida. Os suplementos de vitamina A fornecidos às puérperas logo após o parto, em áreas onde ocorrem deficiências de vitamina A, aumentarão os níveis dessa vitamina não só as reservas corporais, mas também do leite materno.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os contraceptivos orais podem elevar os níveis plasmáticos da vitamina A.

Outros medicamentos, como antiácidos contendo alumínio, colestiramina, colestipol, neomicina, bem como o óleo de parafina podem diminuir a absorção de vitamina A. Portanto, deve-se respeitar um intervalo de 1 a 2 horas entre a ingestão de Farmanguinhos vitamina A e qualquer um destes medicamentos.

A minociclina pode aumentar o risco de pseudotumor cerebral.

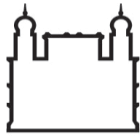
Os anticoagulantes, trombolíticos e outros inibidores da agregação plaquetária podem aumentar o risco de sangramento. A administração concomitante de altas doses de vitamina A e medicamentos como, por exemplo, a varfarina ou o clopidrogel podem provocar um aumento do efeito anticoagulante.

Os análogos da vitamina A podem aumentar o risco de toxicidade por vitamina A.

Alimentos, suplementos vitamínicos ou medicamentos que contenham vitamina A, isotretinoína, etretinato e beta-caroteno além de outros medicamentos usados simultaneamente devem ser informados ao médico antes do início do tratamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Proteger da luz e umidade.



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

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

Farmanguinhos vitamina A apresenta-se na forma de cápsulas gelatinosas moles, sendo a de 100.000 UI de coloração amarela e 200.000 UI de coloração vermelha.

Após aberto, utilizar todo o conteúdo da cápsula. Este medicamento não pode ser fracionado ou armazenado após aberto.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ADULTO E PEDIATRICO

Modo de Uso

- Verifique o rótulo do frasco para confirmar a dose de vitamina A contida em cada cápsula (100.000 UI ou 200.000 UI);
Verifique a data de validade;
- Para abrir a cápsula, torça a ponta da cápsula e puxe para cima;
- Não use alfinetes para abri-las ou outros objetos perfuro-cortantes, assim evita ferir os dedos e contaminar o produto;
- Peça à criança para abrir a boca, suspenda levemente o queixo da criança e segure-o, apertando firmemente com a outra mão os lados da cápsula até derramar todo o conteúdo;
- O Responsável por administrar a dose de vitamina A na criança deve ficar atento para garantir que ela engula todo o conteúdo da cápsula e não derrame nenhuma gota;
- Caso a criança cuspa o produto, não se deve administrar outra cápsula;
- Coloque as cápsulas usadas no recipiente apropriado para descarte.

Os suplementos de vitamina A são administrados por via oral e não devem ser administrados por via intramuscular ou endovenosa.

Não é permitido administrar somente uma gota de 200.000UI para oferecer a dose de 100.000UI.

Posologia

Deficiência de Vitamina A Tratamento de xerofthalmia

6 meses - 11 meses

Dose inicial: 100.000 UI



> 12 meses e Adultos

Dose inicial: 200.000 UI

2º dia repetir dose indicada para a idade

No mínimo 2 semanas após dose inicial: repetir dose específica para idade

Suplementação da dieta: (prevenção da deficiência)

Esquema de fornecimento de suplementos de vitamina A para prevenir deficiência de vitamina A em crianças de 6 a 59 meses		
Idade	Dose	Frequência
Crianças: 6-11 meses	100.000 UI (30 mg de retinol)	Dose única a cada 4-6 meses
Crianças: 12-59 meses	200.000 UI (60 mg de retinol)	Dose única a cada 4-6 meses
Esquema para administração de grandes doses de suplementos de vitamina A às puérperas nos pós-parto imediato (ainda na maternidade, antes da alta hospitalar)		
Período	Dose	Frequência
Somente no pós-parto imediato, ainda na maternidade, antes da alta hospitalar	200.000 UI (60 mg de retinol)	Dose única

Suplementação com dose única de 200.000 UI, somente no pós-parto imediato, não apresenta nenhum risco para as mães que vivem em regiões onde a carência de vitamina A é endêmica, sendo benéfico também para os bebês que elas amamentam porque encontrarão uma quantidade maior de vitamina A no leite materno.

A dosagem de vitamina A para tratar a deficiência deve ser adequada para repor o armazenamento tissular da vitamina. Os casos avançados de xerofthalmia respondem lentamente se danos irreversíveis ainda não ocorreram. Outros sinais de deficiência da vitamina A respondem rapidamente e se recuperam em poucos dias.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, mastigado, cortado ou perfurado.

Os suplementos de vitamina A são administrados por via oral e não devem ser administrados por via intramuscular ou endovenosa.

O uso inadequado do medicamento pode mascarar ou agravar sintomas.

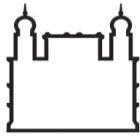
9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios visuais:

Alterações da visão.

Distúrbios gastrintestinais

Dor abdominal e gastrintestinal, náusea, vômito e diarreia.



Distúrbios hepato-biliares

Icterícia, hepatomegalia, esteatose hepática.

Cirrose, fibrose hepática e hepatotoxicidade têm sido associadas ao tratamento por período prolongado com vitamina A (ver item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Distúrbios do sistema imunológico

Reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático.

Foram descritas reações de hipersensibilidade com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais que incluem reações leves a moderadas afetando potencialmente a pele, o trato respiratório, o trato gastrointestinal e o sistema cardiovascular, incluindo sintomas como erupção cutânea, urticária, edema alérgico, prurido, insuficiência respiratória e, muito raramente, reações graves incluindo choque anafilático foram descritas.

Alterações Laboratoriais

Prova de função hepática alterada, elevação da aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, elevação dos níveis plasmáticos de triglicérides no sangue.

Distúrbios metabólicos e do metabolismo

Hipercalcemia e alteração do metabolismo de lipídios.

Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo

Osteoporose e dor óssea; o elevado aporte de vitamina A via dieta ou suplementação tem sido associado ao aumento de osteoporose e do risco de fraturas de quadril.

Distúrbios do sistema nervoso

Cefaleia. Cefaleia de início abrupto pode ser um sintoma de pseudotumor cerebral (ver item SUPERDOSE).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Prurido, urticária, rash, pele seca, dermatite esfoliativa. Alopecia, dermatite, eczema, eritema, hipopigmentação da pele, alterações da textura do cabelo e pelos, hipotricose, mucosas secas, fragilidade da pele e queilite têm sido associados ao uso crônico de vitamina A. Alterações dérmicas estão frequentemente entre os primeiros sinais de hipervitaminose A.

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

10. SUPERDOSE

A quantidade de vitamina A necessária para produzir hipervitaminose A varia, consideravelmente, em cada indivíduo. A administração crônica de 4.000 UI/kg diariamente, durante 6 a 15 meses em adultos, ou de 18.500 UI/kg/dia de vitamina A miscível em água durante 1 a 3 meses em crianças tem resultado em hipervitaminose.

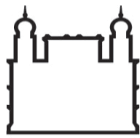
Pacientes recebendo mais de 25.000 UI de vitamina A por dia, devem ser supervisionados atentamente.

Hipervitaminose A aguda

A toxicidade aguda por vitamina A pode ocorrer por ingestão considerável de altas doses de retinol.

Entre os fatores que influenciam as reações de toxicidade aguda estão a idade, o estado nutricional, a forma farmacêutica e a via de administração do retinol. Entretanto, doenças hepáticas e renais, baixo peso corpóreo, desnutrição protéica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool ou deficiência de vitamina C podem aumentar o risco.

A intoxicação aguda é caracterizada por cefaléia intensa, tontura, hepatomegalia, vômitos, irritabilidade, sonolência e papiledema. Descamação generalizada da pele pode ocorrer após 24



horas. As reações na pele associadas à toxicidade do retinol incluem quelites, dermatite facial, dermatite esfoliativa, mucosas secas, alteração da textura do cabelo e pelos, pelos finos, alopecia areata, alopecia universal, erupção cutânea, prurido e fragilidade da pele.

Outros sintomas produzidos por uma única dose incluem sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náusea e vômitos) e pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana com sintomas como: cefaléia, tontura, apatia (letargia), edema de papila, e em crianças, pode ocorrer também abaulamento transitório da fontanela seguido por uma descamação generalizada da pele.

Geralmente os sinais e sintomas de toxicidade de vitamina A se resolvem rapidamente após a interrupção do tratamento.

Hipervitaminose A crônica

A ingestão crônica de vitamina A até níveis de 10 a 20 vezes maiores que a dose diária recomendada pode levar à hipervitaminose A. A dose tóxica efetiva depende da idade, dose e duração do tratamento. Em adultos, a ingestão crônica de mais de 30mg por dia de retinol frequentemente leva à hipervitaminose A, entretanto, sintomas leves podem aparecer com a ingestão crônica, em níveis baixos como 10mg por dia. Em crianças a intoxicação pode ocorrer com doses ainda mais baixas de retinol.

Os sintomas de intoxicação crônica por vitamina A são diversos e variáveis e, incluem cefaléia, náuseas e vômitos (devido ao aumento da pressão intracraniana), dor óssea, sinais e sintomas cutâneomucosos, hepatomegalia, hipercalcemia e alterações hematológicas.

Pode também ocorrer ressecamento da pele com prurido, dermatite eritematosa, fissuras labiais, anorexia, edema, hemorragia, irritabilidade e fadiga. Outros sintomas incluem sudorese noturna, desconforto abdominal, retardo do crescimento, fechamento prematuro das epífises, vertigem, alopecia, descamação da pele, aumento da pigmentação, inflamação da língua, lábios e gengiva. Reações hepatotóxicas estão presentes em cerca de metade dos casos de hipervitaminose A crônica. Além dos sinais clínicos como hepatoesplenomegalia, nevus telangectásicos, leuconíquia, eritrose palmar e icterícia, há aumento das transaminases hepáticas (as enzimas aspartato e alanina amino-transferases). Pode ser observada elevação da fosfatase alcalina, e colestase com hiperbilirrubinemia podem estar presentes. Pode ocorrer uma síndrome reversível com hipertensão portal e ascite.

Achados histopatológicos incluem hipertrofia e hiperplasia das células estreladas com acúmulo de lipócitos perisinusoidais associado à fibrose. Tem sido relatada atrofia dos hepatócitos e cirrose. Outros achados podem incluir hepatite e esteatose. O risco pode aumentar com doenças hepáticas ou renais, baixo peso corpóreo, desnutrição protéica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool e deficiência de vitamina C.

O único diagnóstico laboratorial encontrado é a elevação dos níveis séricos de retinol, principalmente na forma de ésteres de retinila. A concentração das proteínas de ligação ao retinol é normal e o retinol excedente circula associado a lipoproteínas.

Geralmente, os sinais e sintomas de toxicidade por vitamina A se resolvem rapidamente após a interrupção do tratamento. O prognóstico é geralmente favorável em pacientes com comprometimento da função hepática e hepatomegalia. Entretanto, a síndrome pode persistir se houver desenvolvimento de ascite e hipertensão portal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



DIZERES LEGAIS

M.S. 1.1063.0086

Responsável Técnico: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos - CRF-RJ 10015

Registrado e Distribuído por:

Fundação Oswaldo Cruz / Farmanguinhos
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ:33.781.055/0001-35

Fabricado e Embalado por:

Catalent Brasil Ltda
CNPJ: 45.569.555/0007-82



SAC: 0800 024 1692
sac@far.fiocruz.br

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/07/2015	-----	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	----	----	Cápsula contendo 100.000UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas; Cápsula contendo 200.000UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas
24/01/2018	-----	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2015	0610645155	10461 – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsula contendo 100.000UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas; Cápsula contendo 200.000UI de palmitato de retinol (vitamina A). Embalagem com 50 cápsulas
24/03/2021	-----	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	0058301184	10454 – ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	100.000 UI CAP GEL MOLE CX 35 FR PLAS OPC X 50 200.000 UI CAP GEL MOLE CX 35 FR PLAS OPC X 50