

# Arovit<sup>®</sup> Vita

## palmitato de retinol



### FORMAS FARMACÊUTICAS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Solução oral. Embalagem com 1 frasco com 20 ml.  
Solução injetável. Embalagem com 25 ampólas de 1 ml.

**USO ORAL** para gotas.  
**USO INTRAMUSCULAR PROFUNDO** para ampólas.  
**USO ADULTO** para ampólas.  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO** para gotas.

### COMPOSIÇÃO

**Arovit<sup>®</sup> Vita gotas:**  
Cada 1 ml (20 gotas) contém:  
palmitato de retinol (vitamina A) ..... 150.000UI  
(correspondente a 82 mg de palmitato de retinol em solução coloidal hidromiscível).

Excipientes: ácido acético glacial, benzoato de sódio, polioxil óleo castor, essência de laranja tetraroma, glicerol, isoflora, sacarina sódica e água purificada.

Tabela demonstrativa de % da IDR em relação à posologia máxima para as faixas etárias de 0 a 10 anos:

Dose	2 gotas (10.000UI)	3 gotas (15.000UI)	20 gotas (100.000UI)		
Idade	0-6 meses	7-11 meses	1-3 anos	4-6 anos	7-10 anos
IDR	1.250	1.333	1.333	1.500	1.666
(*)%IDR	12.000	12.500	12.833	10.000	9.003

### Tabela demonstrativa de % da IDR em relação à posologia máxima para adultos:

Dose	10 gotas (50.000 UI)
Idade	Adultos
IDR	2.000
(*)%IDR	7.500

\* Teor percentual do componente na posologia máxima indicada na bula relativo à Ingestão Diária Recomendada.

**Arovit<sup>®</sup> Vita ampólas:**  
Cada ampola de 1 ml contém:  
palmitato de retinol (vitamina A) ..... 300.000 UI  
(correspondente a cerca de 165 mg de palmitato de retinol)  
Excipientes: acetilato de colina e óleo de amendoim.

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**  
A vitamina A é uma importante vitamina lipossolúvel (solúvel em óleo) e sua deficiência, ainda hoje, é considerada um problema de saúde pública. A vitamina A é essencial para a visão, pois atua na manutenção do processo visual. A adaptação à escuridão é um fenômeno físico-químico ligado à presença de pigmentos derivados da vitamina A dentro da retina. A vitamina A também é essencial no amadurecimento das células e no adequado funcionamento da pele, mucosa e vasos. Quando ocorre excesso de vitamina A (hipervitaminose) observa-se diminuição da umidade das mucosas e da formação das células protetoras mais superficiais da pele. Os derivados da vitamina A atuam de maneira importante em numerosos processos fisiológicos como crescimento e diferenciação dos tecidos epiteliais e dos ossos, reprodução e desenvolvimento embrionário, além de atuar no sistema imunológico. A vitamina A, além de atuar como enzima em diversos processos, também possui atividades antioxidantes.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Arovit<sup>®</sup> Vita está indicado 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, xerofalmia (ressecamento dos olhos), ceratoalúcia (amolecimento da córnea que se torna seca e opaca) e manchas de Bitot (manchas oculares brancocinzentadas), além de ressecamento da pele e deficiência de crescimento.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Arovit<sup>®</sup> Vita** é contraindicado nas seguintes situações:  
- hipervitaminose A (excesso dessa vitamina)  
- hipersensibilidade (alergia) conhecida à vitamina A ou a qualquer um dos componentes no medicamento  
- em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar

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

**Arovit<sup>®</sup> Vita** deve ser utilizado com cautela nas seguintes situações:

- mulheres que podem engravidar durante o tratamento com Arovit<sup>®</sup> Vita, devem se assegurar que não estejam grávidas quando o tratamento for iniciado (teste negativo de gravidez); sejam utilizadas medidas contraceptivas efetivas sem nenhuma interrupção durante e, até pelo menos 1 mês após o tratamento.
- doenças e problemas no fígado, fibrose, alterações no fluxo de sangue no fígado, fibrose hepática e hepatotoxicidade têm sido associados com o tratamento por período prolongado com vitamina A. Há um risco maior de desenvolvimento ou piora das condições do fígado em pacientes que já tenham doenças neste órgão, devido à capacidade reduzida de produzir proteínas de ligação ao retinol (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.
- pacientes em uso contínuo de altas doses de vitamina A (mais de 2.500 UI/kg de peso corpóreo ao dia) por período prolongado, devem ser monitorados para sinais e sintomas de hipervitaminose A.
- osteoporoze e osteoesclerose (doenças ósseas) têm sido associadas a altas doses de vitamina A.
- a dose máxima diária de 5.000 UI/kg não deve ser excedida.

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. Os potenciais riscos e benefícios do medicamento devem ser cuidadosamente avaliados antes do início do tratamento em mulheres que estejam amamentando, uma vez que as evidências disponíveis não são conclusivas ou adequadas para determinar o risco ao lactente (criança) quando utilizado neste período. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

### Interações Medicamentosas

Outros anticoncepcionais orais podem elevar os níveis de vitamina A no sangue. Outros medicamentos, como antiácidos contendo alumínio, colestiramina, colestipol e neomicina, assim como óleos de parafina podem diminuir a absorção de vitamina A. Portanto, deve-se manter um intervalo de 1 a 2 horas entre a ingestão de Arovit<sup>®</sup> Vita e qualquer um destes medicamentos. A minociclina pode aumentar o risco de pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana, com vômitos, irritabilidade e que pode estar associada a intoxicação por vitamina A). 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, varfarina ou clopidrogel pode provocar um aumento do efeito anticoagulante. Os analgôcos da vitamina A podem aumentar o risco de toxicidade por vitamina A. Não há restrições relativas a faixas etárias, para apresentação de Arovit<sup>®</sup> Vita gotas. Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Aspecto físico/Características organolépticas**  
Arovit<sup>®</sup> Vita gotas  
Solução amarela a amarela-esverdeada com odor e sabor de laranja.  
Arovit<sup>®</sup> Vita ampólas  
Solução oleosa límpida de cor amarela, com odor fraco a inodoro.  
Dosagem:  
**GOTAS: USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

	Tratamento dos sintomas de carência	Tratamento da cegueira noturna
<b>Crianças menores de 1 ano ou com peso inferior a 8 kg</b>	5.000 – 10.000 UI (1 a 2 gotas por dia)	100.000 UI (20 gotas) no 1º dia, repetir após 24 h e após 4 semanas.
<b>Crianças maiores de 1 ano</b>	5.000 – 15.000 UI (1 a 3 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24 h e após 4 semanas.
<b>Crianças maiores de 8 anos</b>	50.000 – 100.000 UI (10 a 20 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24 h e após 4 semanas.
<b>Adulto</b>	30.000 – 50.000 UI (6 a 10 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24 h e após 4 semanas.

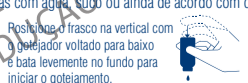
### AMPOLAS: USO ADULTO

Nos casos de distúrbios acentuados de absorção intestinal ou durante alimentação parenteral exclusiva, 1 a 2 ampólas em semana ou a critério médico.

Schwartzman, S. *Vitamins and Minerals In: Medicamentos em Pediatria*. Savier 3ª Ed. P.173-81.1988. Federal Register, Department of Health Education, and Welfare. *Foods and Drug Administration. Vitamin and Mineral Drug Products for Over-the-counter Human Use*. Friday, March 16, 1979. Part II. Scaramuzi D.R. & Zoccolotto S.M.C. *Distúrbios In: Supcuma AGSL. Pediatra em Consultório*. 4ª Ed. P.241-248. Oliveira, R.G. *Black Book - Manual de Referência de Pediatria*. 2ª Ed. 2002. p.161-5.

### Como usar

Arovit<sup>®</sup> Vita gotas  
As gotas podem ser tomadas com água, suco ou ainda de acordo com orientação médica.



### Arovit<sup>®</sup> Vita ampólas

As ampólas devem ser administradas por via intramuscular profunda.



Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

### QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

- Distúrbios visuais
- Alterações da visão.**
- Distúrbios gastrointestinais
- Dor na barriga e no estômago (dor abdominal e gastrointestinal), náusea, vômito e diarreia.**
- Distúrbios gerais e relacionados ao local de aplicação (ampolas)
- Reações no local da injeção ou inusão.**
- Distúrbios hepato-biliares
- Ictericia, aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia), acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática).**
- Cirrose, fibrose hepática e toxicidade para o fígado (hepatotoxicidade) têm sido associadas ao tratamento por período prolongado com vitamina A (ver item "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?").**
- Distúrbios do sistema imunológico
- Reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático.**
- Alergia (reações de hipersensibilidade) com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais como 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, coceira (prurido), dificuldade para respirar (insuficiência respiratória) e, muito raramente, reações graves incluindo choque anafilático foram descritas.**

• Alterações laboratoriais  
**Prova de função hepática alterada, elevação de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, aumento de triglicérides no sangue.**

• Distúrbios nutricionais e do metabolismo  
**Hipercalemia (aumento de cálcio no sangue) e alterações do metabolismo de lipídios (gorduras).**

• Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo  
**Osteoporoze e dor nos ossos. O aumento da ingestão de vitamina A seja na dieta ou na suplementação tem sido associado ao aumento de osteoporoze e do risco de fraturas de quadril.**

• Distúrbios do sistema nervoso  
**Dor de cabeça. Dor de cabeça de início súbito pode ser sintoma de pseudotumor cerebral (ver item "O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?").**

• Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

**Coceira, urticária, erupção na pele, pele seca, dermatite esfoliativa, queda de cabelos (alopecia), dermatite, eczema, vermelhidão (eritema), alteração da cor da pele (descoloração da pele), alteração da textura do cabelo e dos pelos, diminuição dos pelos (hipotricose), mucosas secas, fragilidade da pele e inflamação dos lábios (queilite) têm sido associadas ao uso crônico de vitamina A. Alterações da pele estão frequentemente entre os primeiros sinais de hipervitaminose A.**

### O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

• 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 do fígado e dos rins, baixo peso corpóreo, desnutrição proteica, aumento das lipoproteínas (hiperlipoproteïnemia), consumo de álcool ou deficiência de vitamina C podem aumentar o risco.

A toxicidade aguda é caracterizada por dor de cabeça intensa, tontura, aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia), vômitos, irritabilidade, sonolência e alterações visuais (aplopieadema). Descamação generalizada da pele pode ocorrer após 24 horas. As reações na pele associadas à toxicidade do retinol incluem inflamação dos lábios (queilites), erupção cutânea na face (dermatite facial), dermatite esfoliativa, mucosas secas, alteração da textura dos cabelos e pelos, pelos finos, queda dos cabelos e pelos (alopecia areata, alopecia universal), erupção cutânea, coceira e fragilidade da pele. Outros sintomas de uma única dose incluem sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náusea e vômitos) e pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana com sintomas como: dor de cabeça, tontura, apatia laberal), epilepsia, e em crianças, pode ocorrer também abaixamento transitório da fontanela (moleira) 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 em níveis até 10 a 20 vezes maiores que a dose diária recomendada pode levar a hipervitaminose A. A dose tóxica efetiva depende da idade, dose e duração do tratamento. Em adultos a ingestão crônica de mais de 30 mg por dia de retinol frequentemente leva a hipervitaminose A, entretanto, sintomas leves podem aparecer com a ingestão crônica, em níveis baixos como 10 mg por dia. A intoxicação pode ocorrer em crianças com doses ainda mais baixas de retinol.

Os sintomas de intoxicação crônica por vitamina A são diversos e variáveis e incluem dor de cabeça, náuseas e vômitos (devido ao aumento da pressão intracraniana), dor nos ossos, sinais e sintomas na mucosa e na pele (mucocutâneas), aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia), aumento dos níveis de cálcio no sangue (hipercalcemia) e alterações no sangue (hematológicas). Pode também ocorrer ressecamento da pele com prurido, vermelhidão (dermatite irritativa), fissuras nos lábios, falta de apetite (anorexia), edema, hemorragia, irritabilidade e fadiga. Outros sintomas incluem aumento do suor à noite (sudoreses noturnas), desconforto abdominal, retardamento do crescimento, fechamento prematuro das extremidades dos ossos, longas ondas no crescimento (epífise) vertigem, perda de pelos e cabelos (alopecia), descamação da pele, aumento da pigmentação, inflamação da língua, lábios e gengiva.

Reações hepatotóxicas (tóxicas para o fígado) estão presentes em cerca de metade dos casos de hipervitaminose A crônica. Além dos sinais citados como aumento de tamanho do fígado e baço (hepatosplenomegalia), sinais na pele em forma de aranha (nevus telangiectáticos), manchas brancas nas unhas (leuconíquia), erupção vermelha-viva das palmas das mãos (eritrose palmar) e icterícia, há aumento das transaminases hepáticas (as enzimas aspartato e alanina aminotransferases). Elevação da fosfatase alcalina e dos níveis de bilirrubina no sangue, com colestase podem estar presentes. Pode ocorrer uma síndrome reversível com hipertensão portal (aumento da pressão na veia porta) e acúmulo de líquido no abdome (ascite). Entre outros achados microscópicos pode ocorrer diminuição do tamanho das células do fígado (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 proteica, hiperlipoproteïnemia, consumo de álcool e deficiência de vitamina C.

O único diagnóstico laboratorial encontrado é a elevação dos níveis de retinol (vitamina A) no sangue. 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 e com aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia). Entretanto, a síndrome pode persistir se houver acúmulo de líquido no abdome (ascite) e hipertensão portal (aumento da pressão da veia porta).

### ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Arovit<sup>®</sup> Vita ampólas  
Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C).  
Arovit<sup>®</sup> Vita gotas  
Conservar em temperatura inferior a 25°C.  
Todas as apresentações devem ser mantidas em suas embalagens originais.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 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 prostaico 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 do Schiff 11-cis-retinal protonada. A hidrólise desta base leva a formação de opsina e all-trans-retinal. Para que o processo de visão continue, deve ocorrer a isomerização enzimática trans-a-cis do retinóide. 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-retinóides são mais energéticos do que seus isômeros all-trans. A energia para esta isomerização é fornecida por um processo mínimo de duas etapas envolvendo fosfolípidos 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 éster all-trans-retinil. Depois, este éster é diretamente transformado em 11-cis-retinil por uma enzima isômero-hidrolase, em um processo que acopla a energia negativa livre da hidrólise de éster-ATP 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 retardamento do crescimento. O ácido retinóico, que não pode ser convertido novamente em retinol, 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 cilado mucosociliar e outras alterações epiteliais. Geralmente, alterações histopatológicas características no sistema respiratório precedem outras consequências da deficiência de vitamina A no trato pulmonar, 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 há deficiência grave de vitamina A por simultânea a 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 retinil (principalmente palmitato de retinila), antes da incorporação aos quilomíons. Os quilomíons são as principais lipoproteínas intestinais. Estas grandes lipoproteínas (100 – 2000 nm de diâmetro) consistem em agregados de milhares de moléculas de triacilglicerol e fosfolípidos unidas a ésteres de retinila e outras vitaminas lipossolúveis, ésteres colesteril e algumas poucas apolipoproteínas específicas, de modo característico.

### • Distribuição

Os quilomíons atingem então a circulação geral via linfa intestinal e quilomíons 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 quilomíons remanescentes. Os quilomíons 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 desta. Exceto no estado não-gravidal, 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 17 kDa (quilodaltons), que tridimensionalmente consiste em uma cavidade hidrofóbica muito especializada designada para ligar-se e proteger a vitamina A lipossolúvel, retinol. A PLR pertence a superfamília das lipocalinas, que abrange um número de proteínas ligantes para moléculas lipossolúveis como o colesterol.

Moléculas de transporte da vitamina A

Moléculas de transporte extracelular para compostos de vitamina A

Principais ligantes	Moléculas de transporte	Peso molecular (kDa)	Função
ésteres de retinila	Quilomicrons 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	149	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 corporea. Entretanto, 50 a 80% do total corpóreo de vitamina A são armazenados no fígado ou como retinol ou como ésteres de retinila. Novamente, 95% dos ésteres de retinila são armazenados nas células esteladas 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 µg/l (1,4 µmol/l - 2,8 µmol/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 µg/l (1,05 µmol/l).

A cegueira noturna e a xerofalmia manifestam-se com concentrações plasmáticas de aproximadamente 100 µg/l (0,35 µmol/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 ng/l).

Além do retinol e dos ésteres de retinila, alguns retinoides estão presentes no plasma em concentrações não molares. Entre eles, o ácido all-trans retinico, o ácido 13-cis retinico, o ácido 13-cis-oxoretinico e o b-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 retinol é mais sustentada mais diretamente pela CRBP1 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 (CRBP1) é a proteína intracelular de ligação ao retinol predominantemente na maioria dos tecidos. CRBP1 está mais concentrada no fígado, pulmões, rins e epitélio.
- Proteína celular de ligação ao retinol tipo II (CRBP2) apresenta um alto grau de homologia com a proteína anterior e também com algumas outras. Sua distribuição nos tecidos, entretanto, é muito mais restrita: endotélio para CRBP1.

Finalmente, a última proteína intracelular de ligação aos retinoides – a proteína intracelular de ligação ao retinol (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
Retinal	CRALBP	36	Ciclo visual

Exceto para visão, onde de modo geral presume-se que o all-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 retinico e o ácido 9-cis-retinico na regulação da transcrição. Como 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-hidroxil-4, 14-retro-retinol o qual seria o mediador.

#### Eliminação

Embora o metabolismo do retinol e do ácido retinico 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 metabolismo do retinol envolve a produção de ácido retinico como um intermediário que não pode ser reconvertido a retinol ou retinal. Alguns metabólitos mais polares também são formados e parte 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 sua utilização para excreção urinária.

#### Dados de segurança pré-clínica

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

#### RESULTADOS DE EFICÁCIA

Haidar e colaboradores demonstram num estudo randomizado realizado em 2 vilas do norte da Etiópia incluindo 4.770 crianças com idade entre 6 e 72 meses, selecionadas por amostragem (n = 281), que houve uma significante melhora na morbidade e no perfil nutricional destes pacientes, quando submetidos a um programa de orientação nutricional e suplementação de vitamina A. Haidar, J. et al.: *Vitamin A supplementation on child morbidity: East Afr. Med. J.*, 2003, Jan.; 80(1):17-21.

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.

David Ross relatava a importância da suplementação da vitamina A universalmente, dado que a deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública.

*David Ross: Recommendations for Vitamin supplementation*. The American Society for Nutritional Sciences, J. Nutr., 2002, Sep.; 132:2902-2906.

Lin, L., e colaboradores estudaram 8.000 crianças menores de 6 anos, tanto em área urbana quanto rural da China. Na zona rural, a cegueira noturna e a xerofalmia grave foram descritas em 8 crianças entre 2 e 5 anos. Do total, 11,7% (1013 crianças) apresentavam deficiência de vitamina A (concentração sérica de vitamina A menor ou igual a 0,7 micro mol/L), mostrando que a deficiência de vitamina A ocorre principalmente nas áreas pobres da zona rural da China e que a suplementação é necessária nas crianças destas regiões.

Lin, L., et al. *Survey of Vitamin A deficiency in children under 6 years in China*. Zhonghua-Yu-Fang-Yi-Xue-Za-Zhi, 2002, Sep.; 36 (5):315-9.

#### INDICAÇÕES

Hipovitaminose A (carência de vitamina A), caracterizada por: cegueira noturna, xerofalmia, ceratomalácia, manchas de Bitot, xerose cutânea, distúrbio da queratinização (hiperqueratose folicular), atrofia das glândulas sebáceas e mucosas e crescimento retardado.

#### CONTRAINDICAÇÕES

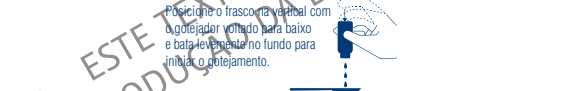
Arovit® VitA é contraindicado nas seguintes situações:

- hipersensibilidade conhecida ao retinol (vitamina A) ou a qualquer um dos componentes do produto;
- hipervitaminose A;
- em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar.

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

##### Modo de uso

Arovit® VitA gotas  
As gotas podem ser tomadas com água, suco ou ainda de acordo com orientação médica.



#### Arovit® VitA ampolas

As ampolas devem ser administradas por via intramuscular profunda.



#### Cuidados de conservação depois de aberto

Arovit® VitA ampolas  
Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

#### Arovit® VitA gotas

Conservar em temperatura ambiente a 25°C.

Todas as apresentações devem ser mantidas em suas embalagens originais.

#### POSOLOGIA

##### GOTAS: USO ADULTO E PEDIÁTRICO

	Tratamento dos sintomas de carência	Tratamento da cegueira noturna
<b>Crianças menores de 1 ano ou com peso inferior a 8 kg</b>	5.000 – 10.000 UI (1 a 2 gotas por dia)	100.000 UI (20 gotas) no 1º dia, repetir após 24 h e após 4 semanas.
<b>Crianças maiores de 1 ano</b>	5.000 – 15.000 UI (1 a 3 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24h e após 4 semanas
<b>Crianças maiores de 8 anos</b>	50.000 – 100.000 UI (10 a 20 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24h e após 4 semanas
<b>Adulto</b>	30.000 – 50.000 UI (6 a 10 gotas por dia)	200.000 UI (40 gotas) no 1º dia, repetir após 24h e após 4 semanas

#### AMPOLAS: USO ADULTO

Nos casos de distúrbios acentuados de absorção intestinal ou durante alimentação parenteral exclusiva, 1 a 2 ampolas por semana ou a critério médico.

Schwartzman, S. *Vitaminas e Minerais (M. Medicamentos em Pediatria*. Savier 3ª Ed. P.173-81,1988. Federal Register. Department of Health Education, and Welfare. Food and Drug Administration. Vitamin and Mineral Drug products for Over-the-counter Human Use. Friday, march 16, 1979. Part II. Scaramuzzi D.R. & Zuccolotto S.M. *C. Disvinaminoses*. Int. Sucupira, ACSL. *Pediatria em Consultório*. Savier 4ª Ed. P.241-248. Oliveira, R.G. *Black Book – Manual de Referência de Pediatria*. 2ª Ed. 2002. p.161-5.

#### ADVERTÊNCIAS

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 isotretinona, etretinato ou beta-caroteno, uma vez que altas doses dos últimos compostos mencionados são consideradas nocivas ao feto. Em mulheres que podem engravidar durante o tratamento com Arovit® VitA (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 o 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 no 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 beta-caroteno através de alimentos, suplementos vitamínicos e uso concomitante de outros medicamentos. Osteoporse 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. As evidências disponíveis não são adequadas ou conclusivas para determinar o risco ao lactente quando utilizado durante a amamentação. Os potenciais riscos e benefícios do tratamento medicamentosos devem ser criteriosamente avaliados antes do início do tratamento durante a amamentação. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

#### USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Não existem restrições ao uso de Arovit® VitA em pacientes idosos e crianças, desde que sob prescrição médica. Nos casos de gestantes, assim como, mulheres que estão ou pretendem ficar grávidas (ver item ADVERTÊNCIAS e CONTRAINDICAÇÕES).

#### 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 Arovit® VitA 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 clopidogrel podem provocar um aumento do efeito anticoagulante. Os análogos da vitamina A podem aumentar o risco de toxicidade por vitamina A.

#### REAÇÕES ADVERSAS AO MEDICAMENTO

- Distúrbios visuais

#### Alterações da visão.

- Distúrbios gastrointestinais

Dor na barriga e no estômago (dor abdominal e gastrintestinal), náusea, vômito e diarreia.

- Distúrbios gerais e relacionados ao local de aplicação (ampolas)

#### Reações no local da injeção ou infusão.

- Distúrbios hepato-biliares

Ictericia, aumento do tamanho do fígado (hepatomegalia), acúmulo de gordura no fígado (esteatose hepática). Cirrose, fibrose hepática e toxicidade para o fígado (hepatotoxicidade) têm sido associadas ao tratamento por período prolongado com vitamina A (ver item "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?").

- Distúrbios do sistema imunológico

Reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático. Alergia (reações de hipersensibilidade) com suas respectivas manifestações clínicas e laboratoriais como reações leves a moderadas afetando principalmente a pele, o trato respiratório, o trato gastrointestinal e o sistema cardiovascular, incluindo sintomas como erupção cutânea, urticária, edema alérgico, coceira (prurido), dificuldade para respirar (insuficiência respiratória) e, muito raramente, reações graves incluindo choque anafilático foram descritas.

- Alterações laboratoriais

Prova de função hepática alterada, elevação de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, aumento de triglicérides no sangue.

- Distúrbios nutricionais e do metabolismo

Hipercalcemia (aumento de cálcio no sangue) e alterações do metabolismo de lipídios (gorduras).

- Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo

Osteoporse e dor nos ossos. O aumento da ingestão de vitamina A seja na dieta ou na suplementação tem sido associado ao aumento de osteoporse e do risco de fraturas de quadril.

- Distúrbios do sistema nervoso

Dor de cabeça. Dor de cabeça de início súbito pode ser sintoma de pseudotumor cerebral (ver item "O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SOZ Vez?").

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Coceira, urticária, erupção na pele, pele seca, dermatite escorfiada, queda de cabelos (alopecia), dermatite, eczema, vermelhidão (eritema), alteração da cor da pele (descoloração da pele), alteração da textura do cabelo e dos pelos, diminuição dos pelos (hipotricose), mucosas secas, fragilidade da pele e inflamação dos lábios (queilite) têm sido associadas ao uso crônico de vitamina A. Alterações da pele estão frequentemente entre os primeiros sinais de hipervitaminose A.

#### SUPERDOSE

- 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 proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool ou deficiência de vitamina C podem aumentar o risco. A intoxicação aguda é caracterizada por cefaleia insuportável, tontura, hepatomegalia, vômitos, irritabilidade, sonolência e apatia. Descamação generalizada da pele pode ocorrer após 24 horas. As reações na pele associadas à toxicidade do retinol incluem queilites, dermatite facial, dermatite escorfiada, mucosas secas, alteração da textura dos cabelos e pelos, pontos finos, alopecia areata, alopecia universal, erupção cutânea, prurido e fragilidade da pele. Outros sintomas produzidos por uma única dose incluem sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náusea e vômitos) e pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana com sintomas como: cefaleia, tontura, apatia [letargia], edema de papila, e em crianças, pode ocorrer também aumento 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 a hipervitaminose A. A dose tóxica relativa depende da dose e duração do tratamento. Em adultos, a ingestão crônica de mais do que 10 mg por dia habitualmente leva a hipervitaminose A, entretanto, sintomas leves podem aparecer com a ingestão crônica, em níveis baixos como 10 mg 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 cefaleia, náuseas e vômitos (devido ao aumento da pressão intracraniana), dor de cabeça, sinais e sintomas cutâneo-mucosos, hepatomegalia, hipercalcemia e alterações hematológicas. Pode também ocorrer ressecamento da pele com prurido, dermatite eritematosa, fissuras labiais, anorexia, edema, hemorragia, irritabilidade e tontura. Outros sintomas incluem sudorese noturna, desconforto abdominal, retardar do crescimento, testeamento precário das epífises, vertigem, alopecia, descamação da pele, aumento da pigmentação, infarcação da língua, lábios e gengiva. Reações hipotóxicas são ainda presentes em cerca de metade dos casos de hipervitaminose A crônica. Além dos sinais clínicos das hepatomesomalgia, nevus lipofuscentes, leucocinias, eritose palmar e icterícia, há aumento das transaminases hepáticas nos exames de sangue e alanina amino-transferases). Pode ser observada elevação da fosfatase alcalina, e com base com hiperbilirrubinemia podem estar presentes. Pode ocorrer uma síndrome reversível com hipertensão portal e ascite. Achados histopatológicos incluem hipertrofia e hiperplasia das células esteladas com acúmulo de lipídios perisinusoidais associado a 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 proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool e deficiência de vitamina A. 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 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.

#### ARMAZENAGEM

##### Arovit® VitA ampolas

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

##### Arovit® VitA gotas

Conservado em temperatura inferior a 25°C.

Todas as apresentações devem ser mantidas em suas embalagens originais.

MS 1.7056.0093

Farm.Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura, CNF. SP 16532.

Fabricado por: Produtos Roche Químicos e Farmacéuticos S.A. – Rio de Janeiro – RJ

Registrado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100 – 04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

#### SAC

0800 7231010

sac@bayerhealthcare.com

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VE0110CCDS1.006

1013 8115 BR 07