

VITADERME®
Vitaminas A, D, E e alantoína

Creme Dermatológico
Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

VITADERME®

Vitaminas A, D, E e alantoína

FORMA FARMACÊUTICA:

Creme dermatológico

APRESENTAÇÃO:

Embalagem em tudo plástico contendo 50g.

USO ADULTO

USO EXTERNO

COMPOSIÇÃO:

Cada grama do creme dermatológico contém:

palmitato de retinol (vitamina A)	5.000 UI
colecalfiferol (vitamina D3)	1.000 UI
acetato de racealfatocoferol (vitamina E)	20 UI
alantoína	2,0 mg
Veículo q.s.p.	1,0 g

(Veículo: edetato dissódico, parabenos e fenoxietanol, triglicérides de ácido cáprico/caprílico, racealfatocoferol, polímero de ácido poliacrílico, goma xantana, dióxido de titânio, octocrileno, enzacameno, benzofenona 3, essência amyls, base concentrada auto-emulsionante não iônica, água purificada)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **Vitaderme®** creme dermatológico foi especialmente formulado para proteger a pele nas afecções dermatológicas sendo indicado como regenerador, revitalizador e protetor da pele, graças à ação combinada das vitaminas e da alantoína. É um ótimo emoliente para peles secas e ásperas, auxiliando na redução do ressecamento da pele ocasionado pela exposição ao sol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O apelo gerado por produtos com formulações contendo ingredientes orgânicos, como vitaminas, minerais e substâncias naturais, tem despertado o interesse da população, e consequentemente da indústria, que procura seguir esta tendência de consumo. As preparações tópicas para combater o envelhecimento e doenças de pele são abundantes no mercado. Alguns dos ingredientes mais populares usados nesses produtos são as vitaminas, em especial a vitamina A, D, e E, bem como a alantoína. A literatura mostra a aplicação destes componentes em diversas situações, que vão desde o efeito hidratante ao tratamento de alterações cutâneas diversas.

A vitamina A, como retinol, apresenta papel importante na manutenção normal de diferenciação e crescimento epidérmico. Sua deficiência dietética resulta em xerose generalizada, hiperqueratose e metaplasia escamosa de membranas mucosas⁴. Possui indicação de aplicação tópica para melhorar a cicatrização de feridas, reduzir as rugas e proteger a pele contra a radiação ultravioleta, como também para o tratamento de doenças de pele, incluindo acne, eczema, psoríase, ferimentos diversos, queimaduras (incluindo as solares), queratose folicular (doença de Darier), ictiose (dimensionamento não inflamatórios da pele), líquen plano pigmentoso e pitíriase rubra pilar.

Em estudo randomizado, duplo- cego, de Kafi *et al*, de 2007, com intuito de avaliar a eficácia da vitamina A tópica na melhoria dos sinais clínicos de envelhecimento da pele, foram selecionados 36 pacientes idosos, com idade mínima de 80 anos, que não estivessem em uso de corticosteroide tópico nas 2 semanas prévias ao estudo, assim como, no caso das mulheres, em hormonioterapia 6 meses antes do estudo. Foi realizada aplicação tópica de loção de retinol a 0,4% ou seu veículo, em partes de ambos os braços protegidas da exposição solar, sendo aplicada a loção contendo vitamina A na face interna de um braço e seu veículo no contralateral, até 3 vezes por

semana, durante 24 semanas. As avaliações clínicas cegadas foram realizadas por dois dermatologistas, sendo baseadas em parâmetros clínicos – rugosidade tátil, rugas finas, gravidade geral, graduados em escala semiquantitativa (0, nenhum; 1-3, leve; 4-6, moderado; 7-9, grave). Também foram

avaliados sinais de irritação cutânea como eritema, prurido, queimação e/ou ardência e ressecamento em uma escala semelhante de 9 pontos. As áreas tratadas foram fotografadas nos tempos 0 (inicial), semanas 2, 4, 8, 16 e 24, em posição padrão.

Estas áreas foram submetidas à biópsia em ambos os membros na semana inicial e na semana 24.

Houve uma redução das rugas finas maior nas áreas tratadas em comparação com as áreas em que houve aplicação do veículo. Esta redução foi mais evidente a partir da semana 4, e continuou até a semana 24.

Quanto aos parâmetros clínicos, a avaliação fotográfica mostrou melhora do aspecto da pele tratada com retinol versus a pele tratada com o veículo.

Após 24 semanas, observaram-se alterações significativas entre a pele tratada com retinol e a pele tratada com veículo, na pontuação rugas finas. O tratamento de retinol aumentou significativamente a expressão de glicosaminoglicanos ($P = 0,02$ [$n = 6$]) e imunocoloração do procolágeno I ($P = 0,049$ [$n = 4$]), em comparação com veículo.

Retinol tópico induz a expressão de glicosaminoglicano (GAG) na pele cronologicamente envelhecida ($n = 6$). Os valores são índices dos níveis de retinol ou veículo no início do estudo e na semana 24. $*P = 0,04$ versus basal. Os valores nas peles tratadas com retinol são expressos como o dobro dos valores relacionados a peles tratadas com o veículo no início do estudo e novamente na semana 24. Após 24 semanas, os níveis de GAG na pele tratada com retinol foram 40% maiores, em média, do que em pele tratada com veículo ($P = 0,02$).

A utilização tópica de retinol mostrou-se um tratamento promissor e seguro para a melhora de rugas finas associadas ao envelhecimento cutâneo natural.

A indução significativa de glicosaminoglicanos, que retém quantidade substancial de água, e o aumento da produção de colágeno, são os mais 33 prováveis responsáveis pelo apagamento das rugas. Com a maior síntese de matriz da pele, a pele envelhecida tratada com o retinol é mais resistente à lesão e à formação da úlcera juntamente com a melhora do aspecto³⁰. O colecalciferol, a vitamina D3, está associada a diversas ações no organismo, que vão desde o metabolismo ósseo a prevenção do câncer. Sabe-se que modula a proliferação e diferenciação de queratinócitos, o que o torna indicação formal para tratamento tópico de várias doenças de pele, em especial a psoríase.

Foi realizado estudo com o recrutamento de 83 pacientes do sexo feminino, com faixa de idade dos 18 a 45 anos, brancas e negras, que apresentavam baixos níveis de vitamina D3 e se beneficiariam da aplicação tópica desta.

Foi feita a aplicação de hidratante contendo 10 µg/g de vitamina D3 (colecalciferol) e um veículo, duas vezes ao dia nas pernas. O veículo utilizado em ambos os grupos consistiu de uma emulsão de óleo em água contendo glicerina, petrolato e dimeticona, que se diferenciou da fórmula apenas por não conter colecalciferol. A aplicação foi realizada desde o joelho até o tornozelo.

As avaliações visual de ressecamento e condutância da pele foram realizadas no momento inicial (tempo zero) e após 3 semanas. Os investigadores utilizaram escala de 0 - 4 para graduar as condições da pele. Os sujeitos também responderam inquérito, com gradação de 0-10.

Um subgrupo de indivíduos com vitamina D(OH) deficiente no sangue foi analisado. A adição de vitamina D em uma fórmula hidratante melhorou significativamente (Teste de Wilcoxon, $p < 0,05$) a classificação clínica de secura visual e a percepção de descamação e ressecamento pelo consumidor, mais do que a fórmula hidratante isolada.

O estudo mostrou a relação entre a concentração sérica de vitamina D3 e o estado de hidratação da pele. A adição de colecalciferol à mistura tópica melhorou de forma expressiva a aspereza da pele, tanto na percepção dos investigadores quanto para as pacientes. Houve ainda aumento da condutância da pele pela adição da vitamina à mistura, quando comparados o antes e depois nos dois grupos. Este fato mostra o benefício da utilização tópica desta vitamina na pele seca.

A vitamina E, ou sua forma mais comum, o α -tocoferol, é um antioxidante lipossolúvel que desempenha um papel-chave na proteção de membranas celulares contra a peroxidação lipídica por radicais livres. Estes radicais livres contribuem significativamente para o envelhecimento ambiental da pele, ou exógeno, em especial, os danos mediados por radiação ultravioleta. Apesar de a pele humana possuir vários sistemas de defesa intrínsecos que ajudam a mitigar estes tipos de dano oxidativo, tanto a exposição excessiva quanto crônica a radicais livres, pode esgotar a defesa do organismo. Os radicais livres causam a ruptura das biomoléculas normais, tais como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, assim como depletam os próprios antioxidantes endógenos.

Antioxidantes, tais como α -tocoferol, modulam esses danos por eliminação de radicais livres e radicais lipídicos peroxil. Alguns autores concluíram que o α -tocoferol é o principal antioxidante no humano na epiderme, e que seu esgotamento é um início e marcador sensível de lesão oxidativa ambiental.

A vitamina E tópica possui efeito emoliente e antioxidante, tendo, ainda propriedades na cicatrização das feridas, possivelmente por causa da inibição da síntese de colágeno e redução tanto da proliferação fibroblástica quanto da inflamação.

Para avaliar sua eficácia no resultado cosmético de incisões cirúrgicas em crianças submetidas a procedimentos eletivos com incisão inguinal (hérnia, hidrocele e criptorquidia), a vitamina E tópica (lipogel) foi aplicada antes e após a cirurgia por pelo menos 15 dias, três vezes ao dia no local da incisão, em um grupo de 228 pacientes (A), enquanto outro grupo de 200 pacientes recebeu tratamento tópico com emoliente padrão (petrolato) (B). Os resultados reportados foram recebidos por avaliação dos pais dos pacientes. Um questionário aplicado 10 dias após o procedimento mostrou que 96% dos pacientes que receberam a vitamina E tópica (grupo A), consideraram os resultados estáticos muito bons. Os 4% restantes, relataram o resultado como bom. Nenhum dos pacientes do grupo A desenvolveu queloides contra 6,5% do grupo controle, após 6 meses. Não houve infecção do sítio operatório.

A mesma diferença entre os grupos se manteve após seis meses, quando o inquérito foi repetido.

Foi verificado um melhor resultado cosmético das cicatrizes com a utilização da vitamina E tópica, embasando seus efeitos na cicatrização das feridas³². Quanto à alantoína, sabe-se que favorece a proliferação celular acelerando a regeneração da pele lesada, proporciona uma rápida epitelização em zonas lesadas da pele ou submetidas a um grande desgaste. Assim, desaparecem os estados irritativos da pele, asperezas, e outras manifestações antiestéticas, tornando-a lisa e flexível. É em geral indicada para a cicatrização, a queratólise branda tem efeito amaciante e proporciona maior capacidade de retenção de umidade e, com isso, o alisamento da superfície cutânea e melhor elasticidade da cicatriz. O efeito anti-irritante combate o prurido que frequentemente acompanha a formação de cicatrizes.

A evidência crescente de que espécies reativas ao oxigênio podem desempenhar papel importante no desenvolvimento da dermatite de contato irritativa e alérgica. Para avaliar o potencial de antioxidantes tópicos na prevenção do desenvolvimento da dermatite de contato irritativa induzida experimentalmente, foi avaliado o efeito de um creme que contém uma combinação de antioxidantes em dermatite de contato irritativa induzida por lauril sulfato de sódio no teste de lavagem repetitiva. Foi feita a comparação com um creme base correspondente sem princípios ativos e um creme de barreira. Como parâmetros de leitura para a função de barreira da pele e inflamação cutânea, a hidratação do estrato córneo, a perda de água transepidérmica e o fluxo sanguíneo cutâneo foram avaliados em 25 voluntários através de métodos de bioengenharia.

Em comparação com o creme base e o creme de barreira, utilizados com frequência, o creme antioxidante teve alta atividade de eliminação radical e efetivamente protegeu a pele da irritação induzida pelo produto químico. Ele mostrou-se superior, o que sugere que espécies reativas de oxigênio, pelo menos em parte, desempenham um papel no desenvolvimento de dermatite de contato irritativa³³. As vitaminas com potencial antioxidante – A e E podem, eventualmente, ter papel benéfico no tratamento de dermatite atópica, visto que há relação entre o estresse oxidativo e os baixos níveis de antioxidantes com a patogênese da doença, como foi sugerido em estudo-piloto em 2013, onde foram analisadas amostras de sangue de 25 pacientes com o diagnóstico de dermatite atópica, com idades entre 10 e 60 anos, *versus* amostras de 25 pacientes saudáveis.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

Palmitato de Retinol (vitamina A)

As diferentes vitaminas A são rapidamente absorvidas do trato gastrointestinal, mas a absorção pode ser reduzida na presença de má absorção de gorduras, baixo consumo proteico, ou disfunção hepática ou pancreática. Os ésteres de vitamina A são hidrolisados pelas enzimas pancreáticas para retinol que então é absorvido e reesterificado. Um pouco do retinol é armazenado no fígado e é liberado na corrente sanguínea na presença de uma alfa1-globulina específica (proteína de ligação do retinol). O retinol que não é armazenado no fígado sofre conjugação glucurônica e subsequente oxidação para ácido retinóico e retinal; esse e outros metabólitos são excretados na urina e nas fezes. A vitamina A não se difunde rapidamente através da placenta, mas está presente no leite materno.

Colecalciferol (vitamina D) 3

A vitamina D (toda a sua variedade de compostos) é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. A presença de bile é essencial para sua adequada absorção intestinal, a absorção pode ser reduzida em pacientes com diminuída absorção de gorduras.

Vitamina D e seus metabólitos circulam no sangue ligados a uma alfa-globulina específica e pode ser armazenada no tecido adiposo e muscular por longos períodos, sua liberação é lenta desses locais de armazenamento e a partir da pele, onde é formada na presença de luz solar ou da luz ultravioleta.

Ergocalciferol e colecalciferol possuem um lento início e uma longa duração de ação; calcitriol e seu análogo alfalcidol, entretanto, possuem uma ação mais rápida e meias-vidas menores.

Colecalciferol e ergocalciferol são hidroxilados no fígado pela enzima vitamina D 25-hidroxilase para a forma 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol) e 25-hidroxi-ergocalciferol respectivamente. Esses compostos sofrem hidroxilação nos rins pela enzima vitamina D 1-hidroxilase para formar os metabólitos ativos 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) e 1,25-dihidroxi-ergocalciferol respectivamente. Além disso, metabolismo também ocorre nos rins, incluindo a formação dos 1,24,25-tri-hidroxi- derivados. Dos sintéticos análogos, alfalcidol é convertido rapidamente no fígado para calcitriol, diidrotaquisterol é também hidroxilado no fígado para sua forma ativa, o 25-hidroxidiidrotaquisterol.

A vitamina D e seus metabólitos em geral são excretados principalmente na bile e fezes com apenas pequenas porções presentes na urina; existe alguma reciclagem entero-hepática, mas considera-se ter uma desprezível contribuição no status da vitamina D.

Acetato de Tocoferol (vitamina E)

A absorção da vitamina E do trato gastrointestinal é dependente da presença de bile sob uma condição normal de funcionamento pancreático. A quantidade de vitamina E absorvida varia amplamente entre 20% a 80% e parece diminuir à medida que a dose é aumentada. A vitamina E chega ao sangue através dos quilomícrons na linfa e se ligam as lipoproteínas betas. É amplamente distribuída por todos os tecidos do corpo e armazenada nos tecidos adiposos.

Uma parte da vitamina E é metabolizada no fígado para glicuronídeos de ácido tocoferônico e γ -lactona; uma parte é excretada através da urina, mas a maior parte da dose é lentamente excretada através da bile. A vitamina E aparece na composição do leite materno, porém é mal transferida através da placenta.

Alantoína

A alantoína é um agente adstringente e queratolítico presente em inúmeras preparações farmacêuticas para tratar várias desordens de pele. Ela também é utilizada em preparações para tratamento de hemorroidas e outras desordens no ânus/reto. Na literatura médica científica pesquisada não foram encontradas informações da alantoína quanto à farmacocinética, provavelmente por seu uso ser em sua maioria em preparações de uso tópico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Vitaderme creme dermatológico não deve ser aplicado em pessoas hipersensíveis a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto não deve ser ingerido. No caso de ingestão accidental, procurar um médico. Evitar contato com os olhos e a boca.

Por ocorrer certa reabsorção transcutânea da vitamina A e o risco de hipervitaminose em uso prolongado é teoricamente possível.

Gravidez: Não existem dados em número suficiente para avaliar um eventual efeito da vitamina A administrada por via cutânea. Portanto, o produto somente deve ser usado, se necessário.

Categoria de Risco: C

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

Amamentação: Não aplicar o produto nas mamas durante a amamentação, pois há risco de ingestão do produto pelo lactente.

“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”

“Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.”

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelo fato da vitamina A ser eminentemente oxidável, não utilizar com ou após um antisséptico de propriedades oxidantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

“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.”

Características físicas e organolépticas:

Creme homogêneo, isento de partículas estranhas.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar o produto sobre a pele perfeitamente limpa e seca, uniformemente, massageando suavemente, com movimentos circulares, até que seja absorvido, duas vezes ao dia.

Deve ser aplicado diariamente para proteger a pele sensível dos rudes efeitos do meio ambiente. Contém uma associação de filtros solares químicos conferindo ao produto fator de proteção solar FPS 20, auxiliando na prevenção do foto-envelhecimento cutâneo, provocado pela exposição aos raios ultravioleta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caso ocorra alguma reação, como erupções cutâneas e irritações, descontinue o uso e procure seu médico.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, o para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdose, com efeitos sistêmicos, através do uso tópico destes tipos de preparados, porém, em casos de uso prolongado pode ocorrer hipervitaminose devido à presença da vitamina A.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.”

MS N.º 1.0298.0212

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECIMENTO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/06/2014.



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP /relacionadas VPS)</i>	<i>Apresentações</i>
26/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Creme Dermatológico: Bisnaga com 50 g.