



**Stressan<sup>®</sup>**

**Comprimido revestido**

---

# MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



## Stressan<sup>®</sup>

polivitamínico  
poliminerais

### Comprimido Revestido

Embalagem contendo 30 comprimidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Componente	Quantidade por comprimido	% da IDR <sup>(1)</sup> para adultos
acetato de racealfatocoferol (Vitamina E) <sup>(2)</sup>	45UI	302,0
ácido ascórbico (Vitamina C)	600mg	1.333,3
ácido fólico	500µg	208,3
cianocobalamina (Vitamina B12)	25µg	1.041,7
cloridrato de piridoxina (Vitamina B6)	10mg	769,2
mononitrato de tiamina (Vitamina B1)	30mg	2.500
nicotinamida	100mg	625
pantotenato de cálcio	25mg	500
riboflavina (Vitamina B2)	10mg	769,2
óxido de cobre (equivalente a 3mg de cobre)	3,76mg	333,3
óxido de zinco (equivalente a 23,9mg de zinco)	29,75mg	341,4

<sup>(1)</sup> Ingestão Diária Recomendada conforme RDC nº. 269, de 22 de setembro de 2005.

<sup>(2)</sup> 1 UI é equivalente a 0,671mg de racealfatocoferol.

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, ácido esteárico, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmellose sódica, álcool etílico, corante amarelo laca nº6, dióxido de titânio, hipromelose/macrogol, macrogol 6000, acetona e água de osmose reversa.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Stressan<sup>®</sup> é indicado como suplemento vitamínico-mineral nos seguintes casos: dietas restritivas e inadequadas; auxiliar do sistema imunológico; como antioxidante; doenças crônicas ou convalescença e no pós-cirúrgico.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Suplementos contendo zinco, selênio, vitamina A, vitamina E, vitamina C e vitamina B6 comprovaram ter eficiente ação antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo e prevenindo doenças como o câncer e as alterações cardiovasculares (CORNELLI et al, 2001)<sup>1</sup>.

A excessiva formação de radicais durante o estresse oxidativo causa danos às proteínas celulares, alteração nas membranas lipídicas e nos ácidos nucleicos e, eventualmente, morte celular. Desta

forma os antioxidantes são substâncias importantes no controle destes radicais livres e incluem: vitaminas A, C e E, glutatona, superóxido dismutase, catalase, glutatona peroxidase, glutatona redutase, cobre, zinco, manganês, selênio e cofatores (vitaminas do complexo B) (MARTIM et al, 2003)<sup>2</sup>.

Os antioxidantes são importantes no controle do estresse oxidativo e incluem minerais como cobre, manganês, selênio e zinco, que são importantes na formação de enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase. As vitaminas C e E também são importantes no combate a oxidação. Estudos demonstraram que a suplementação com antioxidantes tem um efeito positivo na saúde em geral e diminui a mortalidade relacionada com alterações cardiovasculares e câncer (PENG et al, 2000)<sup>3</sup>.

1. CORNELLI, U.; TERRANOVA, R.; LUCA, S.; CORNELLI, M.; ALBERTI, A. Bioavailability and antioxidant activity of some food supplements in men and women using the D-roms test as a marker of oxidative stress. **J. Nutr.**, v. 131, p. 3208-3211, 2001.

2. MARTIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: a review. **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, v. 17, p.24-38, 2003.

3. PENG, J.; JONES, G. L.; WATSON, K. Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. **Free Radical Biology & Medicine**, v.28 (11), p. 1598-1606, 2000.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

As vitaminas, os minerais e os micro-nutrientes são essenciais para o atendimento das necessidades nutricionais do crescimento e do desenvolvimento normais, e para a conservação da saúde. Agem como co-fatores em reações bioquímicas, participando de diversas funções metabólicas. Stressan<sup>®</sup> apresenta em sua fórmula doses adequadas de vitaminas e minerais com ação antioxidante, substâncias que desempenham papel importante nos processos de proteção celular contra lesões desencadeadas por radicais livres de oxigênio.

**Tiamina (Vitamina B1):** Auxilia no aproveitamento energético da alimentação, promovendo apropriado metabolismo de carboidratos. Necessária para o funcionamento apropriado do sistema nervoso e dos músculos, inclusive os músculos do coração.

Esta vitamina é absorvida no intestino, principalmente no jejuno e no íleo. Em adultos normais, 20 a 30% da tiamina está ligada às proteínas. A tiamina e seus metabólitos são extensivamente excretados pela urina e uma pequena quantidade é excretada pela bile.

**Riboflavina (Vitamina B2):** Auxilia no aproveitamento energético da alimentação. Necessária para a visão. Ajuda na formação das células vermelhas do sangue e no funcionamento do sistema nervoso.

O processo de absorção desta vitamina ocorre no trato superior gastrointestinal. Se estima que, em condições normais, o limite máximo de absorção seja de 25mg, isto corresponde a aproximadamente 15 vezes o valor recomendado pela ingestão diária. A riboflavina é excretada pelos rins.

**Piridoxina (Vitamina B6):** Importante na absorção e no metabolismo de proteínas e carboidratos. Necessária para o apropriado funcionamento dos sistemas nervoso e imunológico. Essencial para a formação das células vermelhas do sangue e a síntese de hormônios.

A piridoxina é o nome comum dado a três substâncias interconvertíveis entre si, a piridoxina (um álcool), o piridoxal (um aldeído) e a piridoxamina (uma amina). Todas têm como composto ativo a coenzima piridoxal 5-fosfato (PLP).

**Cobalamina (Vitamina B12):** Ajuda na formação das células vermelhas do sangue e no aproveitamento de material genético vital (ácidos nucleicos) para o núcleo celular. Necessária para a redução de risco de certos tipos de anemia. Auxilia no funcionamento de todas as células do corpo, especialmente as nervosas, cerebrais e glóbulos vermelhos.

Ela é armazenada principalmente no fígado sob a forma de adenosilcobalamina. O fígado humano contém aproximadamente 1µg/g de cobalamina. Esta vitamina é liberada pela digestão de proteínas de origem animal e então é ligada por fatores gástricos intrínsecos (IF). Este complexo cobalamina-IF adere a sítios específicos de recepção nas células epiteliais do íleo, onde a cobalamina é absorvida. Uma vez absorvida, a cobalamina é transportada no plasma como metilcobalamina, ligada a um grupo de proteínas chamadas transcobalaminas.

**Ácido ascórbico (Vitamina C):** Fortalece as paredes dos vasos sanguíneos. Essencial para dentes, gengivas e ossos saudáveis. Importante para a produção do colágeno, que protege as estruturas do corpo, tais como a pele, ossos e tendões. Ajuda na absorção de ferro dos suplementos e vegetais. Ajuda a proteger as células contra os danos causados pelos radicais livres. Importante para funções imunológicas. Necessária para a formação de alguns neurotransmissores e a cicatrização de feridas.

A biodisponibilidade do ácido ascórbico é completa após uma dose única de 200mg de vitamina C, enquanto que para doses mais altas, como 1250mg, a biodisponibilidade diminui bastante e menos que 50% da dose é absorvida. Quanto maior a dose administrada de ácido ascórbico, maior a excreção urinária desta vitamina.

**Racealfatocoferol (Vitamina E):** Necessária para a formação adequada de células vermelhas no sangue, nos músculos e nos tecidos. Necessária para funções imunológicas. Importante para a manutenção do DNA. Protege a gordura dos tecidos contra a oxidação. Ajuda a proteger as células contra os danos causados pelos radicais livres.

A absorção de vitamina E pelo intestino depende de uma adequada função pancreática, secreção biliar e formação de micela. As condições para absorção estão ligadas com a ingestão de lipídeos. Os ésteres de tocoferol presentes em comidas processadas e suplementos vitamínicos são primeiramente hidrolisados no intestino antes da absorção.

**Nicotinamida:** Presente em todas as células do corpo ajuda a converter alimento em energia; envolvida no metabolismo de gordura, proteína e carboidrato. Auxilia na função do sistema nervoso. A nicotinamida pode ser absorvida pelo estômago, mas a absorção no intestino delgado é mais rápida. O fígado é o principal órgão que realiza o seu processamento, sendo fundamental na produção dos metabólitos e hidroxilados para excreção urinária.

**Ácido fólico:** Quantidades adequadas desta vitamina B (ácido fólico) como parte de uma dieta saudável podem ajudar a reduzir o risco de má-formações congênitas do cérebro e da espinha dorsal. Ajuda a manter normais as funções saudáveis do trato intestinal. Necessário para o metabolismo dos aminoácidos e para a formação de ácidos nucleicos que formam o DNA. Necessário para o crescimento e desenvolvimento normais. Necessário para a formação das células vermelhas do sangue.

**Pantotenato de cálcio:** Relacionado com a conversão de carboidratos, gordura e proteína em energia. Necessário para a formação de hormônios e substâncias que regulam o sistema nervoso. Ajuda no crescimento e desenvolvimento normais.

**Cobre:** Parte das proteínas e enzimas ligadas às funções cerebrais e das células vermelhas. Relacionado com o metabolismo do ferro, a saúde dos ossos e a síntese das proteínas. Desempenha papel importante na pele, no cabelo e na pigmentação dos olhos.

Cerca de 30 a 50% do cobre ingerido, a maioria na forma de  $CU^{+2}$ , é absorvida pelo intestino delgado e uma pequena porção é absorvida pelo estômago.

**Zinco:** O zinco pode ser um fator importante para ajudar a manter o sistema imunológico saudável. Componente crítico de enzimas relacionadas à maioria das principais vias metabólicas. Parte de vários hormônios vitais, inclusive insulina. Relacionado com a função do paladar. Auxilia na cicatrização de feridas. Relacionado ao metabolismo protéico. Importante para visão noturna.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

Stressan<sup>®</sup> não deve ser utilizado por pessoas com hipersensibilidade conhecida aos componentes da fórmula. Os riscos e benefícios devem ser levados em conta ao se indicar este medicamento a pessoas com história de litíase renal ou hiperoxalúria. A suplementação de vitamina C em doses acima de 1g por dia por período prolongado tem sido relacionada ao aumento de oxalato urinário. A vitamina C não deve ser utilizada por pessoas com tendência a cálculos renais ou com insuficiência renal.

Em algumas condições as vitaminas devem ser administradas com cuidado: gravidez, em pacientes no estágio mais grave de disfunção renal e em pacientes oncológicos.

A vitamina B12 não deve ser utilizada na doença precoce de *Leber* (atrofia hereditária do nervo óptico).

Pacientes que apresentam insuficiência hepática significativa ou não explicada, úlcera péptica ativa ou sangramento arterial não devem utilizar ácido nicotínico. Doença hepática ativa e elevação não explicada das transaminases constituem contra-indicação ao uso de ácido nicotínico.

Certas condições podem aumentar a concentração de cobre no organismo, como cirrose biliar primária, doenças hepatobiliares obstrutivas, hepatite neonatal, cisto no colédoco e deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina. Nestes casos a suplementação com minerais deve ser bem avaliada.

**Este medicamento é contra-indicado para menores de 12 anos.**

**Categoria de risco na gravidez: Categoria C.**

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

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em casos de anemia perniciosa, o ácido fólico pode mascarar o quadro clínico, uma vez que pode haver reversão do quadro sanguíneo periférico ao normal, enquanto as manifestações neurológicas podem continuar progredindo.

Pacientes com história de doença hepatobiliar, icterícia ou úlcera péptica devem ser observados com cuidado durante o tratamento com ácido nicotínico. Devem ser monitoradas a função hepática e a glicemia.

Pacientes diabéticos podem apresentar alguma elevação dose-dependente da glicemia durante o tratamento com ácido nicotínico, podendo ser necessário ajuste na dieta ou na utilização de agentes hipoglicemiantes. É recomendada cautela na utilização desta vitamina em pacientes com predisposição a gota, pois pode ocorrer elevação no ácido úrico. Pacientes com insuficiência renal também devem utilizar esta vitamina com cuidado.

É recomendável controlar periodicamente o hemograma e as funções renal e hepática durante a utilização de suplementos.

**Uso em idosos:** Não há relatos de intercorrências até o momento com o uso do produto por idosos. Pode ser necessária a redução da dose do suplemento nos casos de insuficiência renal ou hepática graves.

**Categoria de risco na gravidez: Categoria C.**

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

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A absorção das vitaminas é diminuída com o uso concomitante com álcool, deve-se evitar o uso de álcool durante o uso de Stressan<sup>®</sup>.

Os suplementos de vitaminas e minerais não são isentos de interações medicamentosas. Recomenda-se avaliação cuidadosa ao prescrever outro medicamento a usuários desse tipo de suplemento.

**Tiamina (vitamina B1):** A absorção da tiamina está prejudicada com o consumo elevado de álcool que interfere no transporte ativo da substância e em situações de deficiências de folatos. O álcool também interfere na metabolização hepática da tiamina e aumenta sua excreção renal. Alguns fármacos, que causam náuseas, diminuição do apetite ou aumento do trânsito intestinal, diminuem a biodisponibilidade da tiamina por efeito antagonístico. A tiamina pode aumentar o efeito de bloqueadores neuromusculares.

**Riboflavina (vitamina B2):** O uso de fármacos como clorpromazina, imipramina e amitriptilina inibem o metabolismo da riboflavina. O consumo de álcool diminui a absorção desta vitamina.

Fármacos psicotrópicos e antidepressivos (incluindo imipramina e amitriptilina), quimioterápicos (adriamicina) e alguns antimaláricos (quinacrina) podem diminuir a utilização de riboflavina pelo organismo, bloqueando a conversão desta vitamina em suas coenzimas ativas.

Os antiácidos como hidróxido de alumínio e magnésio podem prolongar o tempo para que esta vitamina atinja o pico de excreção urinária.

**Niacina (vitamina B3):** O uso abusivo de álcool leva a diminuição do armazenamento hepático e da conversão da niacina em suas coenzimas.

O médico deve ser informado se o paciente estiver utilizando medicamentos para redução do colesterol, para o coração ou controle de pressão sanguínea e anticoagulantes com a varfarina.

Pacientes que utilizam concomitantemente ácido nicotínico com estatina devem ter os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK) e potássio monitorados periodicamente.

**Piridoxina (vitamina B6):** Alguns fármacos têm ação antagonista à vitamina B6, formando complexos com PLP, desativando-o. Os principais medicamentos que tem esta ação são: isoniazida, hidralazida, cicloserina e penicilamina. O álcool também diminui o armazenamento hepático e aumenta a excreção urinária de piridoxina.

A piridoxina reforça a descarboxilação periférica da levodopa e reduz sua eficácia no tratamento da doença de *Parkinson*. A administração concomitante de carbidopa com levodopa previne este efeito. Esta vitamina também pode diminuir em até 50% as concentrações séricas de fenobarbital e fenitoína.

**Ácido pantotênico (vitamina B5):** A absorção de vitamina B5 diminui com a ingestão de álcool e o ácido acetilsalicílico é um fármaco de ação antagonista.

**Ácido fólico:** A metabolização do ácido fólico pode estar prejudicada em pessoas que usam medicações como o metotrexato, trimetoprima ou pirimetamina e sua absorção pode diminuir em pacientes alcoólatras, em uso de contraceptivos orais ou medicação antiácida.

O excesso de folato pode ter efeito antagonista sobre alguns medicamentos, especialmente com agentes antifolantes, como o metotrexato. Grandes ingestões de ácido fólico também podem interferir na eficiência de fármacos anticonvulsivantes, como a difenilhidantoína, que é utilizada no controle da epilepsia.

**Cianocobalamina (vitamina B12):** Na presença de excessiva de álcool e em situações de deficiência de vitamina B6 a absorção de cobalamina fica diminuída. Os fármacos de ação antagonista à cobalamina são: colchicina, neomicina, contraceptivos orais, metformina, cloreto de potássio e barbitúricos.

A absorção de vitamina B12 no sistema gastrointestinal pode ser reduzida pela administração de aminoglicosídeos, colchicina, potássio, ácido aminossalicílico e anticonvulsivantes.

Os antagonistas do receptor H2 da histamina, como a cimetidina e a ranitidina, diminuem a absorção de cianocobalamina. Existe uma má absorção da cianocobalamina dependente da dose de omeprazol administrada em indivíduos saudáveis.

**Ácido ascórbico (vitamina C):** A vitamina C apresenta interação com alguns medicamentos como: barbitúricos, deferoxamina e salicilato.

**Vitamina E (racealfatocoferol):** Medicamentos que interferem na absorção de gorduras podem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis (vitamina E). Nesses casos, deve-se administrar Stressan<sup>®</sup> duas horas após a ingestão do medicamento ou em refeições distintas.

A vitamina E na forma hidrossolúvel pode ocasionar inibição da p-glicoproteína intestinal. A co-administração desta vitamina com ciclosporina aumenta a disponibilidade deste fármaco em mais de 80%.

**Zinco:** Doses de zinco de 25 ou 30mg durante seis meses não afetaram o nível de vitamina B12 e de folato no organismo e, portanto, não afeta a quantidade de homocisteína plasmática.

O nível de zinco plasmático pode ser afetado pela sua afinidade de ligação à albumina, com a administração de esteróide exógeno e por hemodiálise.

**Cobre:** Algumas substâncias podem diminuir a absorção de cobre como: zinco, ferro, molibdênio, cálcio, fósforo e vitamina C.

Não foi encontrado em literatura nenhuma interação específica de suplementos de vitaminas e minerais com alimentos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Os suplementos de vitaminas e minerais são muito sensíveis à umidade, por isso evite manipular todos os comprimidos de uma vez. Mantenha os comprimidos em seu frasco original e bem tampado.

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Stressan<sup>®</sup> se apresenta na forma de comprimido oblongo de cor laranja.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Um comprimido ao dia, por tempo indeterminado, preferencialmente junto com uma das refeições.

Não é recomendado exceder a dose diária.

**Posologia em indicações específicas:** Pode ser necessária a redução da dose do suplemento nos casos de insuficiência renal ou hepática graves, o ajuste da dose deverá ser feito a critério médico.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Ocasionalmente, podem ocorrer distúrbios gastrintestinais. A suplementação de vitamina C em doses acima de 1g por dia, por período prolongado, tem sido relacionada ao aumento de oxalato na urina, que pode levar à formação de cálculos no trato urinário em pacientes com história de litíase renal.

A cor da urina pode se alterar para amarelo escuro ou laranja, durante o uso do medicamento. Isto se deve à excreção, pela urina, de vitaminas do complexo B. Essa alteração é normal e não representa qualquer risco.

**Tiamina (vitamina B1):** a vitamina B1 não é tóxica e já é utilizada há muitos anos como suplemento alimentar sem causar efeitos colaterais. Não existem relatos de eventos adversos com a administração oral de tiamina, mesmo em alta dosagem. Casos raros de sensibilidade alérgica foram documentados, mas somente com a administração via parenteral.

A tiamina em altas doses pode ser tóxica somente em soluções de nutrição parenteral, porém, eventos adversos como náuseas, vômitos, prurido, urticária e hemorragia digestiva são relatados com a ingestão de doses diárias maiores que 400mg.

Não existe toxicidade relatada com tiamina, mas a administração de doses maiores que 400mg diários pode produzir efeitos colaterais como náusea, hemorragia digestiva, edema pulmonar e urticária.

Pacientes que receberam doses orais de 6000 a 8000mg diárias de tiamina por seis meses não apresentaram eventos adversos. Desta forma, a maioria dos comitês internacionais não estabelece dose diária máxima para esta vitamina.

**Riboflavina (vitamina B2):** normalmente a deficiência de riboflavina ocorre em conjunto com outras vitaminas do complexo B. Não existe toxicidade relatada com a suplementação de riboflavina.

Não existem relatos de eventos adversos com a administração oral de riboflavina através de alimentos e suplementos. Alguns estudos demonstraram que a administração de 400mg diários produziram eventos adversos infrequentes e sem significância clínica. Alguns comitês estabelecem a dose máxima segura como 10 vezes a dose normal de ingestão diária, o que seria aproximadamente uma dose de 40mg.

**Niacina (vitamina B3):** altas quantidades de ácido nicotínico produzem efeitos de vasodilatação, resultando em coceira sensação de queimação na pele, especialmente na face e no pescoço. Entretanto, doses elevadas de nicotinamida não causam vasodilatação e não diminuem a concentração lipídica.

Toxicidade hepática e eventos gastrintestinais sérios podem ocorrer em pacientes que consomem um grama ou mais de ácido nicotínico por dia. Os efeitos gastrintestinais incluem: indigestão, náusea, vômito e diarreia. A maioria dos eventos adversos ocorreram com a administração diária de doses entre 2000 a 6000mg.

A suplementação de niacina deve ser feita na forma de nicotinamida para evitar os efeitos vasodilatadores do ácido nicotínico. Altas doses de niacina (acima de 1,7g ao dia) podem ter efeitos tóxicos como: arritmia, náuseas, vômitos, diarreia, úlcera péptica, hiperuricemia, aumento das bilirrubinas e das transaminases hepáticas.

Baseados no efeito de vasodilatação alguns comitês determinam como dose máxima segura a administração diária de até 35mg de ácido nicotínico. Baseado nos efeitos hepatotóxicos, alguns comitês determinam como dose máxima segura até 500mg e outros 1000mg de ácido nicotínico na formulação de comprimidos de liberação imediata.

Com os níveis de nicotinamida utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* insulino dependente (cerca de 3g/dia) não houve registros de eventos adversos. Doses altas (10g/dia) podem causar alterações no fígado.

**Piridoxina (vitamina B6):** tanto o excesso quanto a deficiência podem causar perturbações neurológicas. Mulheres recebendo doses diárias de 2000 a 6000mg apresentaram neuropatia sensorial nas extremidades. Pacientes recebendo doses diárias de 150 ou 300mg de piridoxina por quatro meses não apresentaram neuropatia sensorial ou qualquer outro evento adverso.

Não é relatada toxicidade com a utilização de piridoxina e mesmo em doses de até 40mg/dia não se observaram efeitos colaterais.

A maioria dos comitês internacionais estabelecem como dose máxima segura de piridoxina a ingestão diária de até 100mg.



Algumas reações adversas foram relatadas com o uso de piridoxina como: neuropatia sensorial e periférica, náusea, tontura, fotossensibilidade, diminuição da sensação de tato nos membros e diminuição dos reflexos nos tendões. Estes sintomas são relativamente raros e doses de 2 a 250mg/dia desta vitamina, mesmo que por longos períodos, parecem ser seguras.

**Ácido pantotênico (vitamina B5):** não existe toxicidade relatada com o uso de ácido pantotênico, porém, doses maiores que 10g ao dia podem levar à diarreia.

A toxicidade da administração oral de ácido pantotênico é extremamente rara. Ingestão diária de até 200mg/kg para animais e até 10g em humanos foram bem toleradas, sem nenhum evento adverso registrado.

**Ácido fólico:** não são relatados efeitos tóxicos com o uso de ácido fólico, mas a administração de doses superiores a 15mg ao dia pode formar depósito de cristais de ácido fólico nos rins, o que pode causar a hipertrofia deste órgão.

Não foram registrados eventos adversos com o consumo de folatos ou ácido fólico. Alguns estudos identificaram dois possíveis eventos adversos: mascaramento da anemia perniciosa e interrupção da função do zinco.

Doses de 5 a 30mg demonstraram aumentar a frequência de convulsões em pacientes epiléticos.

O limite de segurança estabelecido por alguns comitês internacionais para a ingestão diária de ácido fólico é de até 1mg (1000µg). Estudos realizados em sete países, incluindo um total de 1817 mulheres recebendo 4mg diários de suplementação de ácido fólico demonstraram que não houve eventos adversos durante a administração desta quantidade.

**Cianocobalamina (vitamina B12):** nenhum efeito tóxico foi encontrado em humanos ou animais com a ingestão de cobalamina. Doses de 1mg/dia foram administradas via intravenosa em crianças por um ano e não foram registrados eventos adversos. Outros estudos demonstraram que doses de até 3mg diárias também são seguras.

Não existe toxicidade relatada com o uso de cianocobalamina. A maioria dos comitês internacionais não estabelece dose máxima segura para esta vitamina.

**Ácido ascórbico (vitamina C):** doses de até 1000mg diárias de vitamina C são consideradas seguras pela medicina e doses acima deste valor podem levar ao aparecimento de eventos adversos. Entretanto, doses de até 2000mg diárias são consideradas seguras.

Em indivíduos com ingestão maciça de vitamina C pode ocorrer o “escorbuto rebote” quando a dosagem é interrompida. Existe um mecanismo homeostático saturável de absorção de vitamina C, 2 a 3g por dia, sendo o excesso excretado e, quando frequente, pode causar náuseas, cólicas abdominais e diarreia.

Devido alguns indivíduos apresentarem alterações gastrointestinais com excessiva ingestão diária de vitamina C, alguns comitês elegem como dose segura a ingestão diária de até 2000mg de ácido ascórbico.

**Racealfatocoferol (Vitamina E):** a vitamina E apresenta baixa toxicidade e quantidades de 100 a 200mg de racealfatocoferol sintético parecem ser seguras e são utilizadas em suplementos alimentares. Evidências de danos causados pela ação pro-oxidantes são associadas com ingestões muito altas, maiores que 1000mg por dia.

A maioria dos comitês internacionais registra como dose segura máxima a ingestão diária de 1000mg de vitamina E.

**Zinco:** o excesso de zinco pode causar toxicidade em humanos e induzir a deficiência de cobre. Doses de até 80mg/kg/dia em cães e 230mg/kg/dia em gatos não demonstraram eventos adversos.

Em muitos estudos de segurança realizados em animais o zinco demonstrou não ser carcinogênico, mutagênico ou teratogênico. É relatada toxicidade com a administração de doses de zinco maiores que 150mg/dia durante um longo período (aproximadamente 10 vezes o valor da recomendação diária) ou doses maiores que 1g por dia durante um curto período. Altas doses de zinco podem

diminuir a concentração de lipoproteínas no plasma e diminuir a absorção de cobre. A deficiência de cobre pode inibir o transporte de ferro e levar a anemia.

Nenhum evento adverso foi registrado com a ingestão diária de 30mg de zinco na forma de suplemento alimentar, quando a ingestão de zinco através da dieta normal era de aproximadamente 10mg diárias.

Mulheres recebendo de 5 a 20mg de zinco por dia, por um período de até um ano, não apresentaram eventos adversos. Crianças em tratamento para prevenção de malária receberam doses de até 70mg de zinco duas vezes por semana, durante 1,25 anos e nenhum evento adverso foi registrado.

Uma parte dos comitês internacionais estabelecem como dose máxima segura de zinco a quantidade de 25mg/dia, sendo que outros comitês estabelecem 30mg/dia.

**Cobre:** o cobre é relativamente não tóxico em mamíferos, incluindo o homem. A ingestão de excesso de cobre raramente causa efeitos colaterais. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar alguns eventos adversos após massiva administração de cobre, o que inclui: dor epigástrica, náusea, vômito e diarreia.

**Alterações em exames laboratoriais:** pode ocorrer, embora seja pouco frequente, elevação dos níveis séricos de TGO e TGP durante a utilização de ácido nicotínico. Essa alteração parece ser dose-dependente e não depende do tempo de uso, tendendo a se reverter pela descontinuação do tratamento. Os níveis séricos de TGO e TGP devem ser monitorados antes do início do tratamento, a cada 6 a 12 semanas durante o primeiro ano e a cada 6 meses a partir do segundo ano de tratamento. No caso de progressão dos níveis de transaminases ou se houver aumento de três vezes o limite superior ao limite máximo de normalidade, ou se estiver associada a sintomas como náusea, febre e mal-estar, o medicamento deve ser descontinuado.

Pode ocorrer redução no número de plaquetas e aumento discreto do tempo de protrombina pela utilização do ácido nicotínico. Também pode ocorrer elevação do ácido úrico.

Devido a suas propriedades redutoras, uma grande concentração urinária de ácido ascórbico na forma de doses terapêuticas de vitamina C ou preparações contendo ácido ascórbico podem inibir várias reações de fitas reagentes, como por exemplo: glicose, sangue, bilirrubina, nitritos e esterase leucocitária. Os fabricantes divergem quanto à susceptibilidade de suas fitas reagentes ao ácido ascórbico. Este método é útil para conferir a presença de ácido ascórbico quando o exame microscópico do sedimento urinário mostra mais de dois leucócitos por campo em grande aumento e o teste de triagem para sangue na amostra não centrifugada de urina é negativo.

A excreção de oxalato e urato pelo organismo pode aumentar conforme o aumento da dose de vitamina C administrada, como consequência de seu metabolismo ou reabsorção.

Os resultados de alguns exames podem ser alterados com a utilização de vitamina C como determinação de glicose no sangue ou na urina, dosagem de transaminases, desidrogenase láctica e bilirrubina, pesquisa de sangue oculto nas fezes.

A vitamina C pode interferir nos exames laboratoriais para detecção de ácido úrico, triglicerídeos, colesterol total, glicose e bilirrubina. O consumo desta vitamina deve ser interrompido de 48 a 72 horas antes da coleta de sangue para a realização de exames quando doses superiores a 500mg de ácido ascórbico forem ingeridas. Não foram detectadas outras alterações laboratoriais em exame de hemoglobina, eritrócitos, plaquetas e urina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Existem evidências que altas doses de tiamina administradas via parenteral podem causar toxicidade, mas não existem evidências de efeitos tóxicos causados pela tiamina administrada via oral, pois doses de 500mg foram ingeridas diariamente durante um mês e não houve registro de toxicidade.

Não existe registro de toxicidade com a riboflavina, pois sua absorção intestinal é limitada a aproximadamente 25mg de vitamina por vez.

A administração crônica de altas doses de ácido nicotínico pode levar a hepatotoxicidade e manifestações dermatológicas. O limite máximo recomendado para a administração desta vitamina é de 35mg/dia.

Altas doses de piridoxina utilizadas no tratamento da síndrome do túnel do carpo, na síndrome pré-menstrual e em doenças neurológicas podem resultar em neurotoxicidade. O limite máximo seguro recomendado para esta vitamina é de 100mg/dia.

A solubilidade da vitamina C em água compreende um fator de segurança e é uma proteção contra superdoses, pois todo o excesso é excretado pela urina.

Não existem relatos de intoxicações por superdose de vitamina C. Em caso de reações adversas suspender o uso do produto e, se necessário, utilizar medicação sintomática.

O excesso de racealfatocoferol e os outros análogos como o tocoferol e o tocotrienol são extensivamente metabolizados antes de serem excretados. Isto sugere que o organismo mantém um nível adequado de vitamina E pela retenção seletiva de certa quantidade de racealfatocoferol e por um metabolismo específico dos outros tocoferóis e do excesso de racealfatocoferol.

Não existem relatos de superdose com tiamina ou com vitamina B12. A neuropatia sensorial e as outras síndromes neuropáticas sensoriais produzidas pela administração de megadoses de piridoxina melhoram gradativamente com a descontinuação da vitamina, obtendo-se recuperação completa após algum tempo.

Poucos relatos de intoxicação com zinco foram registrados. Os eventos adversos observados durante estes episódios foram náuseas, diarreia, febre e letargia, com a ingestão de 4 a 8g de zinco. Uma ingestão diária de 50mg/dia de zinco afeta o índice de cobre no organismo. Relatos de anemia foram registrados após a administração de doses diárias de zinco de 450 a 660mg/dia.

O excesso de pantotenato é excretado pela urina, sendo não tóxico para ratos, cachorros, coelhos e humanos em altas doses. A dose letal para camundongos, devido à falência respiratória, é de 10g/kg.

O organismo tem uma capacidade limitada de reter folato nos tecidos, sendo que nenhuma toxicidade foi relatada com a administração de altas doses de folato. Nenhum evento adverso foi registrado em adultos ingerindo 400 mg/dia de ácido fólico por 5 meses ou 10mg/dia de ácido fólico por 5 anos.

Em caso de reações adversas suspender o uso do produto e, se necessário, utilizar medicação sintomática. É recomendável realizar exames periódicos de sangue e das funções renal e hepática. Em casos de ingestão acidental de doses muito acima das indicadas procurar assistência médica. Recomenda-se adotar medidas habituais de controle das funções vitais.

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

## **DIZERES LEGAIS**

M.S. nº 1.0370.0260

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



**LABORATÓRIO**

***TEUTO BRASILEIRO S/A.***

---

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.**