



Science for a Better Life

## **Arovit<sup>®</sup> (acetato de retinol)**

Bayer S.A.

Drágeas 50.000 UI



Science for a Better Life

## **AROVIT®**

acetato de retinol

### **APRESENTAÇÕES**

Drágea contendo 50.000 UI de acetato de retinol (vitamina A). Embalagem com 30 drágeas.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO COMPOSIÇÃO**

Cada drágea contém:

acetato de retinol (vitamina A) ..... 50.000 UI

(correspondente a cerca de 17 mg de acetato de retinol)

Excipientes: sacarose, amido, amidoglicolato de sódio, betacaroteno, cantaxantina, celulose microcristalina, estearato de magnésio, goma arábica, óxido de magnésio, petrolato branco, povidona, talco e petrolato líquido.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

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

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

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

A suplementação de vitamina A tem sido exaustivamente estudada em termos de saúde e impacto nutricional. A suplementação tem sido amplamente implementada por ser relativamente simples e de baixo custo. David Ross relatou a importância da suplementação da vitamina A, dado que a deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública. O tratamento com doses baixas de vitamina A é recomendado para mulheres com cegueira noturna e/ou manchas de Bitot. Dada a evidência de custo-benefício da suplementação de vitamina A é essencial que programas eficazes de suplementação desta vitamina estejam disponíveis para toda a população onde a deficiência de vitamina A é um importante problema de saúde pública.

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

#### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Propriedades Farmacodinâmicas**

###### **▪ Vitamina A e a visão**

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

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

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



Science for a Better Life

A rota de isomerização deve ser definida uma vez que existem nove rotas potenciais diferentes e a fonte de energia deve ser identificada uma vez que os 11- cis-retinoides são mais energéticos do que seus isômeros all-trans.

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

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

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

#### ▪ **Vitamina A, crescimento e desenvolvimento**

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

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

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

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

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

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

### **Propriedades Farmacocinéticas**

#### ▪ **Absorção**

Essencialmente todos os ésteres de retinila são convertidos em retinol no lúmen intestinal.

Nos enterócitos, o retinol é ligado a uma proteína celular específica de ligação ao retinol (cellular retinol-binding protein, CRBP II), então é esterificado a ácidos graxos de cadeia longa pela lecitina retinol aciltransferase (LRAT) para formar ésteres de retinila (principalmente palmitato de retinila), antes da incorporação aos quilomícrons.

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

#### ▪ **Distribuição**

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

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

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



Science for a Better Life

A PLR é bem caracterizada como uma única cadeia polipeptídica, com peso molecular de aproximadamente 21 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 à superfamília das lipocalinas, que abrangem um número de proteínas ligantes para moléculas lipossolúveis como o colesterol.

Muitos tecidos sintetizam a PLR.

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

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

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

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

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

Moléculas de transporte extracelular para compostos de vitamina A

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

#### ▪ Metabolismo

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

O mecanismo homeostático regula a concentração plasmática de retinol em torno de 400 a 800 µg/l (1,4 µmol/l/1,4µmol/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 xerofthalmia 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 µg/l).

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

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

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

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



Science for a Better Life

- Proteína celular de ligação ao retinol tipo I (CRBPI) é a proteína intracelular de ligação ao retinol predominante na maioria dos tecidos. Há maior concentração de CRBPI está mais concentrada no fígado, pulmões, rins e epidídimo.
- Proteína celular de ligação ao retinol tipo II (CRBP II): apresenta um alto grau de homologia com a proteína anterior e também com algumas outras. Sua distribuição nos tecidos, entretanto, é muito mais restrita: enterócitos para CRBP II.

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

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

Proteínas intracelulares de ligação aos retinoides:

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

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

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

#### ▪ Eliminação

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

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

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

O citocromo P450 parece estar envolvido nesta conversão.

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

#### Dados de segurança pré-clínicos

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Arovit® 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

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



Science for a Better Life

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Categoria de risco na gravidez: X**

A vitamina A, em doses acima de 10.000 UI por dia, tem demonstrado ser teratogênica se administrada durante o primeiro trimestre da gravidez. A vitamina A não deve ser administrada simultaneamente com outros medicamentos que contenham vitamina A, isômeros sintéticos da isotretinoína, etretinato ou 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® (retinol) deve-se assegurar:

- Que a paciente não esteja grávida quando o tratamento for iniciado (teste de gravidez negativo)
- Que a paciente compreenda o risco teratogênico
- Que a paciente concorde em usar medidas contraceptivas efetivas sem qualquer interrupção durante a prescrição, fase de tratamento e pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

Cirrose, alterações no fluxo sanguíneo hepático, fibrose hepática e hepatotoxicidade têm sido associadas ao tratamento por período prolongado com vitamina A. Pacientes com doença hepática pré-existente possuem um risco maior de desenvolvimento ou piora de patologias hepáticas devido à capacidade reduzida de produzir proteínas de ligação ao retinol.

Pacientes recebendo continuamente altas doses de vitamina A (acima de 2.500 UI/kg de peso corpóreo ao dia) continuamente por um período prolongado, devem ser monitorados em busca de sinais de hipervitaminose A.

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

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

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

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

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

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 medicamentoso 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.

**Atenção diabéticos:** Arovit® drágeas contém açúcar.

Cada drágea contém 3 calorias, equivalente a 773 mg de glicídios.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSA

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® e qualquer um destes medicamentos.

A minociclina pode aumentar o risco de pseudotumor cerebral.

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

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento é 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.**

Arovit® apresenta-se na forma de drágeas redondas, biconvexas, de coloração amarela-pálida a laranja-pálido, sem odor.



Science for a Better Life

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

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

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

### **Adulto**

**Tratamento dos sintomas de carência - 50.000 UI (1 drágea)**

**Tratamento da cegueira noturna - 200.000 UI (4 drágeas) no 1º dia, repetir após 24h e após 4 semanas**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **▪ Distúrbios visuais:**

**Alterações da visão.**

### **▪ Distúrbios gastrintestinais**

**Dor abdominal e gastrintestinal, náusea, vômito e diarreia.**

### **▪ Distúrbios hepato-biliares**

**Icterícia, hepatomegalia, esteatose hepática.**

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

### **▪ Distúrbios do sistema imunológico**

**Reações alérgicas, reação anafilática e choque anafilático.**

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

### **▪ Alterações Laboratoriais**

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

### **▪ Distúrbios metabólicos e do metabolismo**

**Hipercalcemia e alteração do metabolismo de lipídios.**

### **▪ Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo**

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

### **▪ Distúrbios do sistema nervoso**

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

### **▪ Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo**

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

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



Science for a Better Life

## 10. 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 intensa, tontura, hepatomegalia, vômitos, irritabilidade, sonolência e papiledema. Descamação generalizada da pele pode ocorrer após 24 horas. As reações na pele associadas à toxicidade do retinol incluem quelites, dermatite facial, dermatite esfoliativa, mucosas secas, alteração da textura do cabelo e pelos, pelos finos, alopecia areata, alopecia universal, erupção cutânea, prurido e fragilidade da pele.

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

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

### ▪ Hipervitaminose A crônica

A ingestão crônica de vitamina A até níveis de 10 a 20 vezes maiores que a dose diária recomendada pode levar à hipervitaminose A. A dose tóxica efetiva depende da idade, dose e duração do tratamento. Em adultos, a ingestão crônica de mais de 30 mg por dia de retinol frequentemente leva à 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 óssea, sinais e sintomas cutâneos mucosos, hepatomegalia, hipercalemia e alterações hematológicas. Pode também ocorrer ressecamento da pele com prurido, dermatite eritematosa, fissuras labiais, anorexia, edema, hemorragia, irritabilidade e fadiga. Outros sintomas incluem sudorese noturna, desconforto abdominal, retardo do crescimento, fechamento prematuro das epífises, vertigem, alopecia, descamação da pele, aumento da pigmentação, inflamação da língua, lábios e gengiva.

Reações hepatotóxicas estão presentes em cerca de metade dos casos de hipervitaminose A crônica. Além dos sinais clínicos como hepatoesplenomegalia, nevus telangectásicos, leuconíquia, eritrose palmar e icterícia, há aumento das transaminases hepáticas (as enzimas aspartato e alanina amino-transferases). Pode ser observada elevação da fosfatase alcalina, e colestase com hiperbilirrubinemia podem estar presentes. Pode ocorrer uma síndrome reversível com hipertensão portal e ascite.

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

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

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

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



Science for a Better Life

MS – 1.7056.0005

Farm.Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura - CRF-SP nº 16532

**Fabricado por:** Bayer S.A. - Pilar - Pcia. de Buenos Aires - Argentina

**Importado por:** Bayer S.A.

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

CNPJ 18.459.628/0001-15

**SAC** 0800 7231010

sac@bayer.com

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



VE0112CCDS1.006



**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a bula**  
**Bula Profissional de Saúde**

[illegible]