

## Perfil de segurança da ferrocarbonila: Dados de mundo real

### Carbonyl iron safety profile: Real world data

DOI:10.34119/bjhrv4n6-138

Recebimento dos originais: 08/10/2021

Aceitação para publicação: 02/11/2021

#### **Marina Dorisse Ramos**

BSc

Bacharel em Farmácia-Bioquímica

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: marina.dorisse@ache.com.br

#### **Karen Sacomam Barbosa**

BSc

Bacharel em Farmácia-Bioquímica

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: karen.barbosa@ache.com.br

#### **Daniela Bontempi Partar Saab**

BSc

Bacharel em Farmácia

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: daniela.partar@ache.com.br

#### **Ive Bahia Franca**

M.D. Ph.D

Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: ive.franca@ache.com.br

#### **Antonio Carlos Amedeo Vattimo**

M.D. MSc

Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: antonio.vattimo@ache.com.br

**Stevin Zung**

M.D., MSc, Ph.D

Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo

Instituição de atuação atual: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Endereço completo: Rod. Pres. Dutra-Pista Lateral, s/n - Porto da Igreja, Guarulhos - SP, 07034-904

E-mail: stevin.zung@ache.com.br

**RESUMO**

Introdução Anemia é definida como condição na qual a concentração de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas. A anemia ferropriva está associada a mais de 60% dos casos de anemia em todo o mundo. O tratamento normalmente é realizado com a reposição de ferro oral, como a ferrocobaltila. A segurança dos compostos de ferro está diretamente relacionada à taxa de adesão ao tratamento, desta forma, é de extrema importância fazer uso de suplementos de ferro seguros e bem tolerados. Objetivo Analisar os dados internos de farmacovigilância do produto Combiron Fólico (*Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.*), nos últimos 10 anos de comercialização, a fim de monitorar os relatos de eventos adversos reportados e realizar uma análise de mundo real do perfil de segurança da ferrocobaltila. Método Obtenção dos relatos de eventos adversos com o produto Combiron Fólico a partir do banco de dados da Farmacovigilância no período de 01 de junho de 2011 a 30 de junho de 2021 e agrupamento de acordo com o sexo e faixa etária (crianças – de 0 a 17 anos; adultos – de 18 a 65 anos; e idosos – a partir de 66 anos de idade). Foi realizado também o agrupamento de eventos adversos em gestantes e de eventos adversos graves ocorridos no período do estudo. Resultado No período do estudo foram reportados 716 eventos adversos totais, sendo os eventos não graves aqueles com maior incidência. Os eventos adversos considerados graves representaram 3% do total de eventos relatados (21 eventos). A maior incidência dos eventos totais deu-se em pacientes do sexo feminino e no público adulto e idoso. Dentro do total estimado de 8.361.656 pacientes expostos com base no número de unidades vendidas no período do estudo, apenas 0,004% destes pacientes relataram eventos adversos. Assim, a incidência total de eventos reportados foi de 0,0086%, índice classificado como muito raro. Conclusão A partir dos dados do presente estudo, pode-se concluir que a ferrocobaltila é uma opção segura no manejo da anemia, apresentando baixa incidência de eventos adversos e, quando presentes, são em sua maioria eventos gastrointestinais não graves.

**Palavras-chave:** anemia ferropriva; ferrocobaltila; segurança; farmacovigilância; pós-comercialização; dados de mundo real

**ABSTRACT**

Introduction Anemia is defined as a condition in which the concentration of hemoglobin in the blood is below normal, making it insufficient to meet physiological needs. Iron deficiency anemia is associated with more than 60% of anemia cases worldwide. Treatment is usually carried out with oral iron replacement, such as carbonyl iron. The safety of iron compounds is directly related to the rate of treatment adherence; therefore, it is extremely important to use safe and well-tolerated iron supplements. Objective To analyze the internal pharmacovigilance data of the product Combiron Fólico (*Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.*), in the last 10 years of marketing, in order to monitor reported adverse events and perform a real-world analysis of the safety profile of carbonyl iron. Method Obtaining adverse event reports with the Combiron Fólico product from the

Pharmacovigilance database from June 1, 2011 to June 30, 2021 and grouping according to sex and age group (children – from 0 to 17 years; adults – from 18 to 65 years; and elderly – from 66 years of age). It was also selected adverse events in pregnant women and serious adverse events that occurred during the study period. Results A total of 716 adverse events were reported during the 10 years of study, in which most of the events were considered non-serious. Occurrences considered serious represent only 3% of the total reported adverse events (21 events). The highest incidence of reported events involved female patients, besides adult and elderly population. Based on the unit's sales number for the period of study, it was estimated that 8.361.656 patients were exposed, in which only 0,004% of these patients reported adverse events. Thus, the total incidence of reported adverse events was 0,0086%, an index classified as very rare.

Conclusion Based on the data from the present study, it can be concluded that carbonyl iron is a safe option in the management of anemia, it has a low incidence of adverse events and, when present, they are mostly non-serious gastrointestinal events.

**Keywords:** iron deficiency anemia; carbonyl iron; safety; pharmacovigilance; post-marketing; real world data

## 1 INTRODUÇÃO

Anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como condição na qual a concentração de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, tornando-se insuficiente para atender as necessidades fisiológicas de acordo com faixa etária, gênero, gestação e altitude. A anemia pode ocorrer como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, aumento da demanda de ferro (gestação, adolescência), perdas sanguíneas e má-absorção<sup>1-4</sup>.

Estima-se que a anemia por deficiência de ferro, denominada anemia ferropriva, seja o tipo de anemia mais comum, com mais de 60% dos casos em todo o mundo. Dentre as gestantes, a anemia ferropriva é também a mais comum, sendo responsável por 90% dos casos<sup>4,5</sup>.

As principais consequências desta condição são: fadiga generalizada, anorexia, menor disposição para o trabalho, apatia, retardo de crescimento, perda de habilidade cognitiva, baixo peso ao nascer, mortalidade perinatal e dificuldade de aprendizagem, que podem ocorrer tanto em curto, quanto em longo prazo<sup>1</sup>.

A anemia ferropriva pode ser evitada através de uma alimentação equilibrada, rica em alimentos fonte de ferro, como carnes vermelhas e vegetais verde-escuros. Uma alimentação diária padrão em um país desenvolvido contém entre 10 mg a 15 mg de ferro, e destes, aproximadamente 5% a 10% é absorvido, sendo suficiente para reposição das necessidades diárias em indivíduos saudáveis e mulheres fora do período de menstruação.

Algumas estratégias políticas nacionais também foram desenvolvidas para fortificação de alimentos, visando uma abordagem sustentável e custo-efetiva na prevenção de anemia. Além disto, a suplementação oral profilática também é considerada suficiente para elevação da concentração de hemoglobina e estoques de ferro<sup>1,2,4</sup>.

Na correção da anemia ferropriva diagnosticada, o tratamento também consiste na orientação nutricional, bem como na reposição de ferro por via oral, parenteral (em casos excepcionais de hospitalização e necessidade de reposição rápida) e, eventualmente, transfusão de hemácias (este último, restrito na anemia por deficiência de ferro crônica; pacientes com sangramento ativo e que são hemodinamicamente instáveis). O ferro oral é facilmente encontrado, possui custo acessível e administração conveniente, tornando-se uma opção de tratamento viável e muito utilizada. A suplementação de ferro deve ser feita até a normalização da concentração de hemoglobina e das reservas de ferro (ferritina)<sup>3,4,6</sup>.

O benefício real de um suplemento de ferro está condicionado a fatores como efetividade terapêutica, comodidade posológica e perfil de segurança, com risco mínimo de toxicidade. A segurança do suplemento está diretamente relacionada à adesão ao tratamento, já que alguns efeitos adversos podem resultar em uma taxa de não adesão de até 50%<sup>4,6</sup>.

Existe no mercado brasileiro atualmente uma grande quantidade de produtos farmacêuticos contendo compostos de ferro isolados ou em associações com minerais e vitaminas. Entretanto, os principais suplementos de ferro disponíveis e comercializados em diferentes países, inclusive no Brasil, são: sais ferrosos, sais férricos, ferro aminoquelado, complexo de ferro polimaltosado e ferrocarbonila<sup>4</sup>.

A ferrocarbonila é uma opção de ferro oral disponível, com elevado teor de ferro elementar (98%), excelente biodisponibilidade e eficácia, além de apresentar menos eventos adversos quando comparado aos sais ferrosos<sup>4,7,8</sup>.

Através das notificações recebidas por profissionais de saúde, entidades hospitalares, programas de suporte ao paciente, centros de intoxicação e consumidores, a farmacovigilância exerce um papel fundamental na identificação precoce de reações adversas desconhecidas, no aumento da frequência das reações adversas já conhecidas, identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos relacionados às reações, avaliação e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos comercializados e, como consequência disto, a divulgação de informações importantes para uma prescrição médica e uso racional seguro dos medicamentos presentes no mercado<sup>9</sup>.

O produto Combiron Fólico, registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e comercializado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., apresenta ferrocobalamina em sua associação e é indicado para uso adulto no tratamento das anemias carenciais como: nas correções das anemias provocadas por distúrbios nutricionais ou medicamentosos; nas anemias causadas por perdas de ferro; no tratamento das anemias nos períodos gestacional, de lactação e puerpério, na posologia de um comprimido, uma vez ao dia<sup>7</sup>.

O objetivo deste trabalho foi analisar os dados internos de farmacovigilância do produto Combiron Fólico nos últimos 10 anos de comercialização, a fim de monitorar os relatos de eventos adversos reportados e realizar uma análise de mundo real do perfil de segurança da ferrocobalamina, corroborando com as informações de segurança atualmente disponíveis em literatura.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada a análise do perfil de segurança da ferrocobalamina com base em dados de mundo real obtidos de relatos reportados de forma espontânea por profissionais de saúde, entidades hospitalares, programas de suporte ao paciente, centros de intoxicação e consumidores envolvendo eventos adversos do medicamento Combiron Fólico, apresentação comprimidos revestidos, ocorridos em território brasileiro e recebidos pelo setor de Farmacovigilância do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. nos últimos 10 anos de comercialização do produto Combiron Fólico (01 de junho de 2011 a 30 de junho de 2021). Os relatos de eventos adversos recebidos foram inseridos no banco de dados de Farmacovigilância, sendo avaliados e revisados pela equipe de farmacêuticos e pela equipe médica interna do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A, sediado em Guarulhos, São Paulo, Brasil.

O produto Combiron Fólico é uma associação composta por ferrocobalamina (como ferro elementar) 120 mg, nitrato de tiamina 4 mg, riboflavina 1 mg, cloridrato de piridoxina 1 mg, cianocobalamina 25 mcg, nicotinamida 10 mg, ácido fólico 2 mg e pantotenato de cálcio 2 mg.

A codificação e agrupamento dos eventos adversos foi realizada segundo o dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA), versão 24.0 e a categorização desses eventos seguiu em conformidade com a legislação local<sup>10</sup>. Segundo disposição da norma, as categorias englobam:

- Suspeita de reações adversas a medicamentos: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas;

- Eventos adversos por desvio de qualidade;

- Uso *off-label* do medicamento: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração. No estudo, esta categoria abrangeu os erros de usos não aprovados em bula (englobando erros de indicação de uso, população de uso, dose, taxa de administração e frequência posológica), uso em pacientes com contraindicações e superdosagem;

- Interações medicamentosas: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. A confirmação da possibilidade de existência de interação medicamentosa foi realizada através da plataforma Micromedex;

- Inefetividade terapêutica, total ou parcial;

- Erros de medicação: qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esta categoria abrangeu os erros de exposição acidental a produto (ingestão do medicamento de forma acidental), medicamento sob prescrição médica utilizado sem prescrição, problema relacionado à omissão de dose do produto (esquecimento de tomada de dose programada), técnica incorreta no processo de utilização de produto (modo de uso incorreto), confusão com a embalagem do produto (confusão do medicamento com outro produto), dose adicional administrada (situação onde paciente, pelos mais diversos motivos, utiliza dose do medicamento de forma repetida, fazendo uso doses extras);

- Exposição a medicamento durante lactação: compreende a exposição durante a amamentação.

O volume de unidades de Combiron Fólico, apresentação comprimido, comercializadas no período do estudo foi utilizado no cálculo para estimativa de pacientes expostos no mesmo período e consequente incidência de eventos adversos em conformidade com a legislação local<sup>11</sup>. Como não existe uma dose diária definida (DDD) específica para a associação presente em Combiron Fólico e, considerando também que

a duração do tratamento pode ser muito variável a depender do quadro clínico do paciente, considerou-se um tempo médio de tratamento de 90 dias com posologia de 1 comprimido de Combiron Fólico ao dia. Como cada embalagem de Combiron Fólico contém 45 comprimidos, então estima-se que um paciente exposto precise de 2 embalagens (1 paciente = 2 unidades vendidas).

### 3 RESULTADOS

No período de 10 anos analisado, foram reportados 716 eventos adversos totais ocorridos em 354 pacientes entre 2 meses e 96 anos de idade após uso do produto Combiron Fólico, apresentação comprimido. Os eventos com maior incidência são demonstrados no gráfico 1. A ocorrência de fezes anormais (94 relatos) foi relatada com maior frequência, seguida por dor abdominal (47 relatos) e diarreia (43 relatos). Os relatos de superdosagem correspondem a 5,6% dos eventos adversos reportados (40 relatos) e aqueles associados à ocorrência de sintomas estão detalhados na tabela 1. Os demais relatos de superdosagem (8 relatos) envolveram a ocorrência apenas da superdosagem, ou seja, os pacientes permaneceram assintomáticos após a ingestão de superdose. Em tais relatos, houve a ingestão de 240 mg (6 relatos) ou 360 mg (2 relatos).

Os eventos adversos reportados com maior frequência incluem também relatos de uso incorreto do medicamento, seja por uso *off-label* (31 relatos) ou por técnica incorreta na utilização de Combiron Fólico (16 relatos).

Verificou-se que no período do estudo foram comercializadas 16.723.312 unidades totais de Combiron Fólico, apresentação comprimido. Considerando-se que para cada paciente exposto sejam necessárias 2 unidades do medicamento, estima-se 8.361.656 pacientes expostos, sendo que em apenas 0,004% deles (354 pacientes) houve relatos de eventos adversos. Assim, a incidência total de eventos reportados (716) foi de 0,0086%, índice classificado como muito raro segundo a legislação local<sup>11</sup>.

Gráfico 1: Principais eventos adversos reportados para Combiron Fóllico no período do estudo (N total).



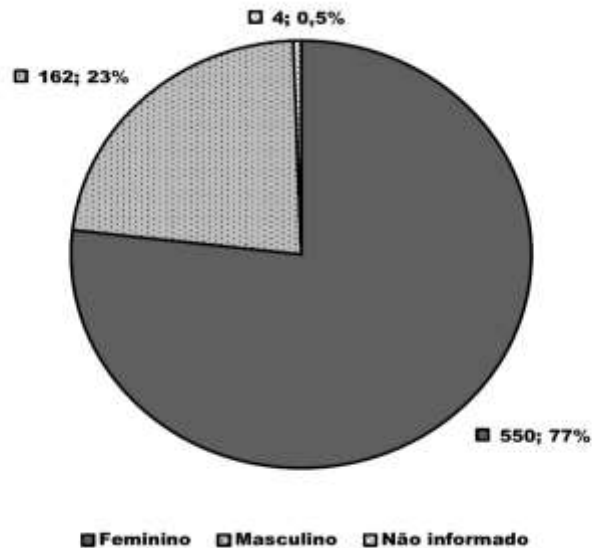
Tabela 1. Relação de doses ingeridas e eventos adversos associados relativos aos relatos de superdosagem.

Dose ingerida	Eventos adversos associados
960 mg	Tentativa de suicídio, vômito
240 mg	Diarreia
240 mg	Cefaleia, sonolência, hiperidrose
240 mg	Astenia, depressão
240 mg	Fezes anormais, dermatite
360 mg	Diarreia
240 mg	Hematoquezia
360 mg	Fezes anormais
240 mg	Fezes anormais, dor abdominal
240 mg	Cromatúria
240 mg	Distensão abdominal, cefaleia, dor abdominal, visão turva
240 mg	Prurido
360 mg	Náusea, prurido, fezes anormais, alteração da cor da pele, constipação
240 mg	Fezes anormais
240 mg	Distensão abdominal, diarreia
240 mg	Eructação, apetite diminuído
240 mg	Pirexia, desidratação, diarreia, apetite diminuído
240 mg	Interação medicamentosa, morte, fezes anormais, náusea
240 mg	Astenia
240 mg	Ansiedade, astenia
240 mg	Flatulência, fezes anormais
480 mg	Prurido
240 mg	Medicamento ineficaz, vitamina D diminuída
480 mg	Disgeusia, boca seca
1320 mg	Tentativa de suicídio, dor abdominal, náusea
240 mg	Interação medicamentosa, tontura, taquicardia, dor, insuficiência renal
240 mg	Ganho de peso anormal
240 mg	Dispneia, vômito, palpitações, pressão arterial aumentada, astenia
240 mg	Náusea, dor abdominal
240 mg	Dor abdominal, náusea, diarreia
240 mg	Técnica incorreta no processo de utilização de produto, disgeusia
3000 mg	Cefaleia



Na distribuição dos eventos adversos relatados por gênero, observou-se maior incidência no público feminino (271 pacientes), representando 77% dos eventos totais reportados, conforme é demonstrado no gráfico 2. Para 0,5% dos eventos adversos relatados, o sexo do paciente não foi informado.

Gráfico 2: Eventos adversos reportados segundo gênero para Combiron Fólico no período do estudo (N total e %).



No período do estudo, os eventos adversos reportados para mulheres (gráfico 3) englobam, em sua maioria, fezes anormais (59 relatos), dor abdominal (41 relatos) e diarreia (39 relatos), contendo também relatos de superdosagem (27 relatos), uso *off-label* (16 relatos) e técnica incorreta na utilização do medicamento (13 relatos), assim como observado para a população geral do estudo.

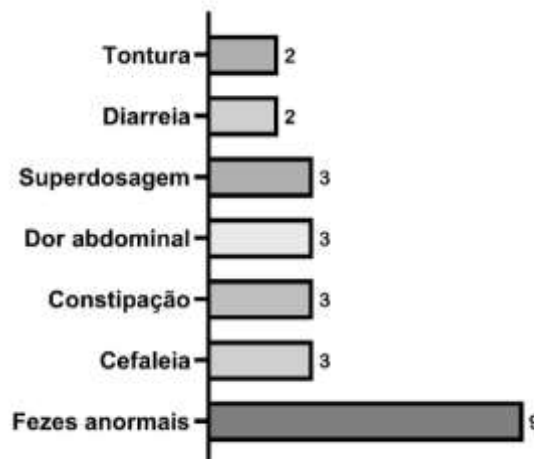
Gráfico 3: Principais eventos adversos reportados para o sexo feminino durante uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).



Dos eventos adversos relatados, 50 deles ocorreram em gestantes, o que representa 9,1% dos eventos ocorridos em mulheres reportados durante o período do estudo. A incidência dos principais eventos adversos observados nas 28 pacientes gestantes pode ser observada no gráfico 4.

Os demais eventos apresentados por pacientes gestantes tiveram ocorrência uma única vez em todo o período do estudo, são eles: apetite aumentado, astenia, boca seca, cromatúria, disgeusia, dispepsia, dispneia, disquezia, eructação, ganho de peso anormal, hipersensibilidade, insônia, medicamento ineficaz, náusea, palidez, perda de peso anormal, pirexia, produto administrado a paciente de idade inadequada, secreção vaginal, sede, técnica incorreta no processo de utilização do produto, tosse, uso não descrito em bula (*off-label*), vitamina D diminuída e vômito.

Gráfico 4: Principais eventos adversos reportados para mulheres gestantes durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).



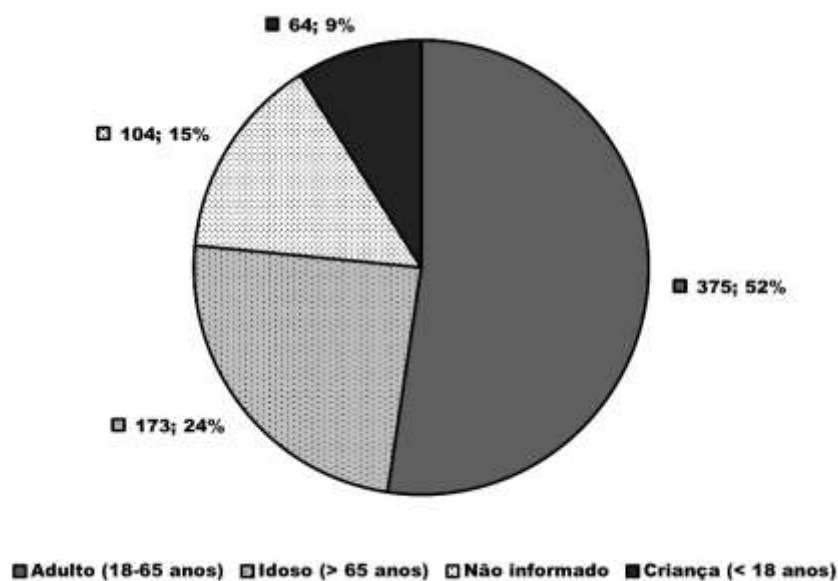
Na análise dos eventos adversos reportados para 81 pacientes homens (gráfico 5), observou-se também maior incidência de fezes anormais (35 relatos), seguido por uso *off-label* (15 relatos) e superdosagem (13 relatos). Houve reporte de 3 relatos de exposição durante a amamentação para o público masculino referente ao lactente do sexo masculino sendo amamentado durante o uso do medicamento pela mulher lactante.

Gráfico 5: Principais eventos adversos reportados para o sexo masculino durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).



Quando os eventos adversos reportados foram analisados segundo a faixa etária do paciente, observou-se maior incidência no público adulto (18-65 anos) constituído por 177 pacientes. Os eventos adversos observados neste público representam 52% do total de eventos, seguido pelo público idoso (91 pacientes maiores de 65 anos) com 24% dos eventos relatados. Em 15% dos eventos reportados não foi informada a idade do paciente, sendo que o público infantil (23 pacientes menores de 18 anos) é aquele com menor contribuição nos eventos adversos relatados (9% dos relatos), conforme gráfico 6.

Gráfico 6. Eventos adversos reportados segundo faixa etária do paciente para Combiron Fólico no período do estudo (N total e %).



Os eventos adversos de maior incidência reportados para adultos (gráfico 7) são fezes anormais (31 relatos), dor abdominal (28 relatos) e diarreia (27 relatos), além de

relatos de superdosagem (20 relatos). O uso *off-label* (14 relatos) e técnica incorreta na utilização do medicamento (12 relatos) também foram observados para essa população.

Os relatos de eventos adversos para o público idoso (gráfico 8) englobou, em sua maioria, relatos de fezes anormais (49 relatos). O uso *off-label* (12 relatos), superdosagem (11 relatos), diarreia (10 relatos) e constipação (9 relatos) vieram em seguida de acordo com a frequência de ocorrência.

Para o público infantil (gráfico 9), o relato de maior incidência no período do estudo foi de administração a paciente de idade inadequada (11 relatos), uma vez que Combiron Fólico possui indicação em bula somente para uso adulto, seguido por exposição durante a amamentação (5 relatos). Os sintomas de maior incidência observados foram de vômito (4 relatos), dor abdominal (4 relatos) e náusea (4 relatos).

Gráfico 7: Principais eventos adversos reportados para o público adulto durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).



Gráfico 8: Principais eventos adversos reportados para o público idoso durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).

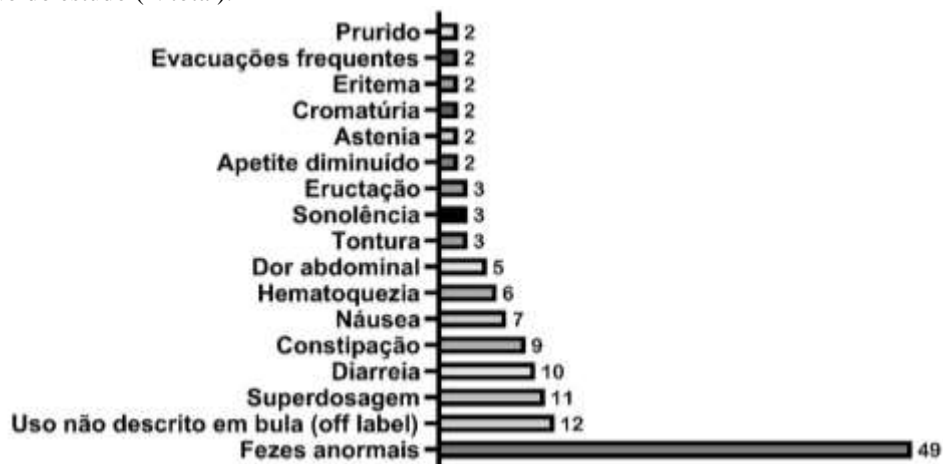
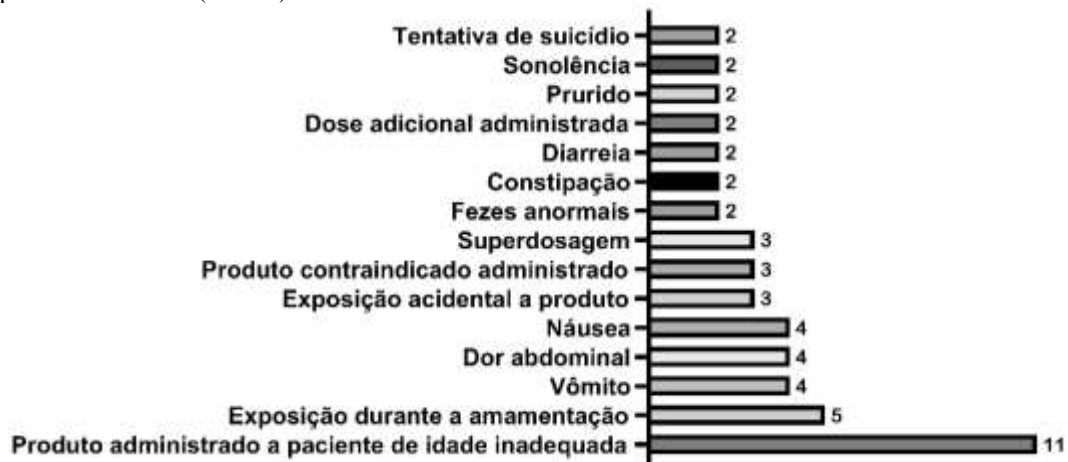


Gráfico 9: Principais eventos adversos reportados para o público infantil durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).

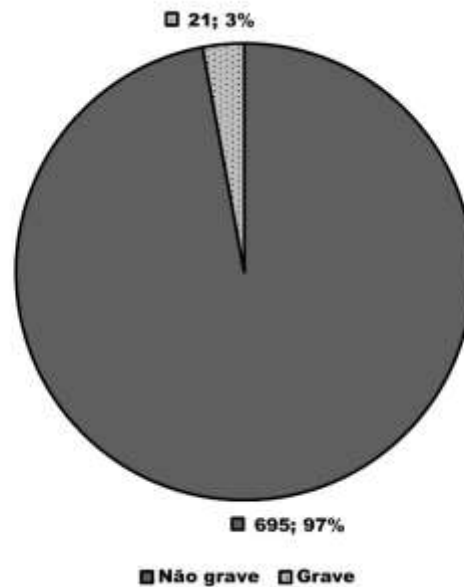


O compilado de eventos adversos reportados no período do estudo englobaram apenas 21 eventos considerados graves de acordo com a avaliação individual de cada relato, representando 3% do total de eventos reportados, conforme gráfico 10.

Os eventos adversos reportados que foram considerados graves e suas respectivas incidências são os que seguem: angioedema (2), astenia (1), cefaleia (1), distúrbio cardiovascular (1), dor abdominal (1), hematoquezia (2), hipersensibilidade (1), insuficiência renal (1), labirintite (1), morte (1), náusea (1), oclusão de artéria coronária (1), tentativa de suicídio (3), trombose de veia hepática (1), úlcera gástrica (1) e vômito (2).

Quando os eventos adversos considerados graves são observados de acordo com a faixa etária do paciente, vê-se que a incidência foi maior no público adulto e idoso, com 7 eventos adversos considerados graves reportados em cada grupo. Além disso, 4 eventos adversos considerados graves ocorreram em pacientes de idade desconhecida. Os eventos adversos apresentados por pacientes adultos e suas respectivas incidências são: angioedema (1), cefaleia (1), hipersensibilidade (1), náusea (1), tentativa de suicídio (1), trombose de veia hepática (1) e vômito (1). Já eventos adversos apresentados por pacientes idosos e suas respectivas incidências são: astenia (1), distúrbio cardiovascular (1), hematoquezia (1), insuficiência renal (1), labirintite (1), tentativa de suicídio (1) e úlcera gástrica (1). Por fim, o público infantil foi o menos acometido por eventos adversos graves, sendo eles dor abdominal (1), tentativa de suicídio (1) e vômito (1).

Gráfico 10: Seriedade dos eventos adversos reportados durante o uso de Combiron Fólico no período do estudo (N total).



#### 4 DISCUSSÃO

A farmacovigilância vem contribuir com o perfil de segurança da ferrocarbonila através de dados de mundo real obtidos pelo monitoramento de eventos adversos pós-comercialização reportados espontaneamente.

O medicamento Combiron Fólico, tendo a ferrocarbonila como um dos princípios ativos, está no mercado há mais de 10 anos tendo em média 1.672.331 unidades vendidas anualmente. Desta forma, a base de dados de farmacovigilância referente a este medicamento para compor as informações de segurança da ferrocarbonila é relevante.

De modo geral, a incidência de eventos adversos de 0,0086% observada no período do estudo para o uso de Combiron Fólico foi significativamente baixa, de forma que tal parâmetro contribui para maior confiabilidade na segurança do medicamento. Além da baixa incidência, os eventos adversos majoritariamente observados foram a ocorrência de fezes anormais, dor abdominal e diarreia, o que se mostra ainda mais seguro por tratar-se de eventos adversos não graves.

No período do estudo também foram observados, dentre os principais eventos adversos, relatos de superdosagem. É relevante ressaltar que o termo superdosagem, segundo legislação local, é definido pelo “uso de medicamento em doses superiores à dose máxima recomendada, isto é, em dose excessiva”<sup>10</sup>. Neste contexto, entende-se que a ingestão de qualquer dose acima daquela preconizada em bula será considerada superdosagem, o que engloba não só a ingestão de doses tóxicas, mas também de doses

acima da posologia recomendada, mesmo que não haja sintomas associados. Quanto à dose tóxica, foi observado em literatura médica que doses de até 10.000 mg de ferrocobalmina resultaram apenas em reações adversas leves, as quais passam a ser observadas com maior frequência conforme ocorre o aumento de dose<sup>12,13</sup>. No estudo, foi observado que todos os 40 relatos de superdosagem envolveram a ingestão de doses sensivelmente menores à dose tóxica mencionada, sendo 3.000 mg a maior ingestão de dose reportada (equivalente a 25 comprimidos). Em oito destes relatos, os pacientes permaneceram assintomáticos. Já entre os relatos de superdosagem sintomática, três estão relacionados à tentativa de suicídio que, apesar da seriedade, foram acompanhados apenas de sintomas leves, sendo eles vômito, náusea e dor abdominal. Além disso, outros casos de superdosagem envolveram eventos adversos considerados graves, como morte e insuficiência renal. Estes casos, porém, são minoria em comparação aos demais. Vale ressaltar, que não é possível afirmar causalidade de tais eventos de superdosagem ao uso de Combiron Fólico uma vez que, no caso do evento morte, paciente era polimedicado e apresentava alto grau de morbidade; no caso do evento insuficiência renal, por sua vez, foi reportado que ocorreu devido a histórico prévio de diabetes, o que pode ser uma causa possível. Portanto, vê-se que a probabilidade de ingestão de doses superiores a 10.000 mg é improvável devido à necessidade de ingestão de muitos comprimidos em tomada única e, ainda que essa ingestão venha a ocorrer, as possíveis reações serão potencialmente leves.

Outra situação observada no estudo foi a presença de uso *off-label* e técnica incorreta no processo de utilização do medicamento. Nestes casos, o uso *off-label* deu-se majoritariamente devido à indicação de uso divergente do descrito em bula ou frequência posológica acima da preconizada; enquanto a técnica incorreta de uso refere-se por exemplo a partição ou mastigação do comprimido. Cabe ressaltar, portanto, a importância de medidas para prevenir tais ocorrências, como a orientação do profissional de saúde na prescrição e dispensação, de maneira a mitigar usos não aprovados em bula.

A deficiência de ferro é um problema de saúde pública que acomete principalmente crianças, mulheres e gestantes<sup>14</sup>. O público do sexo feminino foi o mais acometido por eventos adversos considerando os relatos recebidos no período. Além disso, em bula, Combiron Fólico é indicado para anemias nos períodos gestacional, de lactação e puerpério, dentre outras anemias carenciais de ferro. Assim, a maior incidência de eventos adversos no sexo feminino pode estar relacionada à maior prescrição e consequente exposição deste público quando comparado ao público masculino, não

necessariamente tendo relação com qualquer tipo de fator de risco associado a gênero. Ainda assim, a maioria dos eventos adversos em mulheres reportados foram não graves, assim como o observado para a população geral do estudo.

No que diz respeito aos eventos adversos ocorridos em gestantes, vê-se que no período de 10 anos do estudo a maioria dos eventos reportados ocorreram uma única vez e que o total de eventos adversos apresentados por gestantes corresponde a apenas 9,1% dos eventos adversos ocorridos em mulheres no período analisado. Daqueles que ocorreram mais de uma vez, nenhum foi considerado evento adverso grave, corroborando para a segurança do uso de Combiron Fólico por mulheres gestantes. O público masculino, por sua vez, representou 23% dos eventos adversos reportados.

Combiron Fólico é um medicamento registrado para uso adulto acima de 18 anos, assim, é esperado que o público adulto e idoso sejam os mais expostos e, portanto, tenham maior participação nos eventos adversos relatados, como foi observado. O público infantil, representou 9% dos eventos observados, de forma que tal uso do medicamento por crianças deu-se por conta de exposição durante a amamentação, ingestão acidental, tentativa de suicídio ou uso *off-label*. Tais casos, quando não foram assintomáticos, envolveram eventos adversos de baixa importância clínica, como náusea e vômito.

A análise de seriedade considera os critérios previstos em legislação local, divididos em graves e não graves. Uma reação adversa grave, conforme legislação local, é “qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo (qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita)”<sup>10</sup>. Por outro lado, um evento adverso não grave são todos os eventos apresentados por paciente que não se enquadrem no critério de evento adverso grave por não apresentar risco ao paciente.

Neste contexto, dentro do total de eventos adversos reportados, apenas 3% foram considerados graves. Em todos os casos, a história clínica do paciente e o uso de drogas concomitantes ou representavam critérios de grande relevância para o surgimento do evento adverso ou eram insuficientemente conhecidos para que uma avaliação minuciosa quanto à causa do evento adverso fosse realizada. Além disso, a temporalidade entre o surgimento de alguns eventos (ex.: úlcera gástrica) e o início do tratamento com



Combiron Fólico também reforça a improbabilidade de relação entre os eventos adversos e o uso da ferrocarbonila. Vale ressaltar, que alguns eventos graves ocorreram em conjunto para um mesmo paciente e que, apesar de alguns individualmente parecerem não graves, a seriedade foi classificada considerando a ocorrência como um todo e as medidas corretivas que foram necessárias para cada caso.

Com relação à severidade e a faixa etária do paciente, observou-se que a incidência de eventos adversos graves foi maior no público adulto e idoso, possivelmente devido à maior exposição dessa faixa etária em decorrência da população de uso aprovada em bula.

Quando comparado todos esses achados de mundo real com dados de literatura, pode-se verificar que existe uma semelhança nos resultados. Estudo recente envolvendo 120 mulheres gestantes comparou os efeitos da ferrocarbonila (50 mg de ferro elementar + 0,5 mg de ácido fólico 4 vezes ao dia) com fumarato ferroso (200 mg de ferro elementar 1 vez ao dia), sulfato ferroso (100 mg de ferro elementar + 0,5 mg de ácido fólico 2 vezes ao dia) e ascorbato ferroso (100 mg de ferro elementar + 0,5 mg de ácido fólico 2 vezes ao dia) no tratamento da anemia. Nesse estudo, os eventos adversos foram monitorados como desfecho secundário. Ao final do estudo, a diferença da ocorrência de eventos adversos nos grupos ferrocarbonila e fumarato ferroso foi significativa em favor da ferrocarbonila (26,7% no grupo ferrocarbonila; 56,7% no grupo fumarato ferroso). Em comparação aos demais ferros, apesar de não significativa, a ferrocarbonila ainda apresentou uma menor taxa de ocorrência de eventos adversos (43,3% no grupo sulfato ferroso; 36,7% no grupo ascorbato ferroso), demonstrando ser mais segura quando comparada diretamente a outros sais de ferro. Nesse estudo, os eventos adversos que ocorreram com o uso da ferrocarbonila foram indigestão (n=1), azia (n=2), constipação (n=2), dor abdominal (n=1) e alteração nas fezes (n=2), podendo ser considerados eventos adversos gastrointestinais leves<sup>15</sup> (GAMAD, 2021).

Em outro estudo, Marks e cols (2014) analisaram os efeitos da suplementação de ferrocarbonila (45 mg de ferro elementar 1 vez ao dia) ou placebo em 282 mulheres (18 a 45 anos) na prevalência de deficiência de ferro após doação de sangue. A incidência de eventos adversos gastrointestinais foi avaliada como desfecho secundário. No grupo ferrocarbonila, 31,2% das pacientes reportaram pelo menos um evento gastrointestinal, comparado a 25,5% no grupo placebo. Dentre os eventos com maior incidência identificados para a ferrocarbonila, podem ser citados: alterações nas fezes, dor abdominal, diarreia, constipação, vômito, náusea e flatulência, sendo todos de severidade

leve ou moderada, e este último, em menor incidência. Nenhum evento grave foi reportado para a ferrocarbonila neste estudo<sup>16</sup>.

Chaudhari e cols (2012) incluíram em sua análise 50 pacientes de ambos os sexos com anemia por deficiência de ferro e analisaram os efeitos da suplementação de ferrocarbonila (100 mg 1 vez ao dia) ou sulfato ferroso (200 mg 3 vezes ao dia). Ao final do estudo, somente foram observados eventos adversos gastrointestinais, como náusea, constipação, diarreia, dor abdominal, vômito, gosto metálico na boca e alteração nas fezes. Comparando os efeitos entre os grupos, a incidência de eventos adversos gastrointestinais no grupo ferrocarbonila foi claramente menor e de menor severidade quando comparado ao grupo sulfato ferroso. Nenhum evento grave foi reportado no grupo ferrocarbonila, diferentemente do grupo sulfato ferroso<sup>17</sup>.

Assim como nestes estudos, durante a análise de dados de mundo real de segurança da ferrocarbonila, também se observou uma maior incidência de eventos gastrointestinais (35,37%) quando comparado a eventos acometendo outros sistemas, entretanto, de forma global, a incidência de eventos adversos após uso da ferrocarbonila pode ser considerada baixa considerando o número de relatos recebidos, o período de 10 anos avaliado e a quantidade de unidades vendidas neste período (16.723.312 unidades).

#### 4.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Vale ressaltar que os relatos de eventos adversos recebidos são espontâneos. A notificação de eventos adversos ao setor de Farmacovigilância não é compulsória e, assim, representa uma limitação do estudo, de forma que o número de eventos adversos ocorridos no período avaliado é subestimado devido à subnotificação.

Uma segunda limitação deste estudo é que Combiron Fólico se trata de uma associação de ferrocarbonila com outros compostos como nitrato de tiamina, riboflavina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina, nicotinamida, ácido fólico e pantotenato de cálcio. Desta forma, os eventos adversos reportados durante este período do estudo podem não necessariamente estar relacionado à ferrocarbonila, mas sim também à alguma das vitaminas ou excipientes presentes na formulação.

Ainda assim, considerando a escassez de informações de mundo real quanto ao uso da ferrocarbonila, o presente estudo contribui grandemente com os dados de segurança disponíveis para o princípio ativo. Os resultados obtidos no estudo demonstram que o uso de Combiron Fólico e de ferrocarbonila de modo geral está relacionado a um perfil de segurança favorável e que o uso da ferrocarbonila é seguro.

## **5 CONCLUSÃO**

A partir dos dados do presente estudo, pode-se concluir que a ferrocarbonila é uma opção segura no manejo da anemia, apresentando baixa incidência de eventos adversos e, quando presentes, são em sua maioria eventos gastrointestinais não graves.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Este trabalho foi patrocinado pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Os autores são colaboradores do Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Anemia. 2016. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/anemia/>>. Acesso em: Ago. 2021.
2. Organização Mundial de Saúde (OMS). O uso clínico do sangue na medicina, obstetrícia, pediatria e neonatologia, cirurgia e anestesia, traumas e queimaduras. Disponível em: <[https://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Module\\_P.pdf](https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf)>. Acesso em: Ago. 2021.
3. Santis, G.C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2019;52(3):239-5.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Consenso sobre anemia ferropriva: mais que uma doença, uma urgência médica. 2018.
5. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Manual de gestação de alto risco. 2011.
6. Jimenez, K. et al. Management of iron deficiency anemia. Gastroenterol Hepatol. 2015;11(4):241:250.
7. Bula do produto Combiron Fólico. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
8. Caçado, R.D. Prevenção e tratamento da deficiência de ferro: vantagens e desvantagens, mitos e verdades dos principais compostos de ferro. RBM. 2013;70(5).
9. Centro de Vigilância Sanitária (CVS). Farmacovigilância. Disponível em: <[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te\\_codigo=22](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/apresentacao.asp?te_codigo=22)>. Acesso em: Ago. 2021.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 47, de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.
12. Manoguerra, A.S. et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology, v. 43, n. 6, p. 553-570, 2005.
13. Gordeuk, V.R. et al. Carbonyl iron therapy for iron deficiency anemia. American Society of Hematology, 1986 67: 745-752.
14. Jordão, R.E.; Bernardi, J.L.D.; Barros Filho, A.A. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. Revista Paulista de Pediatria, v. 27, p. 90-98, 2009.
15. Gamad, N. et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of iron preparations in iron-deficiency anemia in Pregnancy. J. Obstet. Gynecol. Res. 2021.
16. Marks, D.C. et al. Na 8-week course of 45 mg of carbonyl iron daily reduces iron deficiency in female whole blood donors aged 18 to 45 years: results of a prospective randomized controlled trial. Transfusion. 2014;54.
17. Chaudhari, D.R.; Chopade, S.S.; More, V.P. A comparative study of efficacy and tolerability of carbonyl iron and ferrous sulfate in iron deficiency anaemia. International Journal of Health Sciences and Research. 2012;2(9).