



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Reações adversas aos corticosteroides: análise das notificações reportadas ao Sistema Português de Farmacovigilância

**Cristel da Silva Gonçalves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jorge Luiz dos Santos  
Co-orientador: Mestre Cristina Sofia de Jesus Monteiro

**Covilhã, maio de 2020**



# Dedicatória

Aos meus pais, que nunca deixaram de acreditar, que me deram força e foram sempre os pilares desta caminhada. Obrigada por me ensinarem os valores mais bonitos, a amar os nossos e as nossas origens.

Ao meu irmão, por ser a minha grande paixão, o meu porto de abrigo. Pelos melhores abraços e por ter sempre acreditado que era capaz. Por todos os olhares cúmplices e pelo genuíno orgulho em cada pequena conquista.

Às minhas avós, pelo coração doce que sempre me ofereceram.

A toda a minha família.

Às amigadas com que a Covilhã me presenteou.

Obrigada por todos juntos termos tornado este sonho realidade, trago-vos sempre comigo.



# Agradecimentos

À doce cidade Covilhã por me abraçar nesta jornada da Medicina, por me ter feito crescer e por me ter ensinado a ter saudades de cada regresso.

Uma palavra de gratidão aos meus orientadores, Dr. Jorge Luiz e Dra. Cristina Monteiro, por darem mais vida e paixão a este trabalho, por terem construído e travado uma das retas finais comigo. Pela sua inteira disponibilidade e conhecimento partilhado. Obrigada pelo enorme acolhimento em cada encontro.

Ao amigo, Dr. Paulo Pereira, pela sua dedicada colaboração na análise estatística dos dados.

Obrigada por tornarem mais fácil este caminho.



# Resumo

**Introdução:** Os corticosteroides são uma classe de fármacos amplamente utilizada no tratamento de diversas doenças e com efeito em diferentes sistemas orgânicos. Apesar do seu benefício clínico, existem riscos associados à sua utilização, especialmente em contexto de regime terapêutico prolongado e/ou doses altas, ou seja, reações adversas dose e tempo dependentes. A ocorrência destes eventos adversos tem impacto na qualidade de vida e adesão ao tratamento, e devem constituir um permanente alerta para a subsequente notificação dos mesmos. Tal atividade de Farmacovigilância permite uma constante monitorização pós-comercialização dos medicamentos, neste caso corticosteroides, e também uma contínua revisão do seu perfil de segurança. Este estudo tem como objetivo a caracterização das reações adversas a corticosteroides notificadas ao Sistema Português de Farmacovigilância durante 10 anos.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e descritivo acerca das notificações de reações adversas decorrentes da utilização de corticosteroides, tendo como base os dados do Sistema Português de Farmacovigilância durante um período de 10 anos (2009-2018). As notificações que apresentavam pelo menos um corticosteroide suspeito, excluindo as duplicadas e anuladas, foram analisadas em termos de dados demográficos e características dos eventos adversos.

**Resultados e Discussão:** Foram incluídas no estudo 569 notificações com pelo menos um corticosteroide suspeito, das quais 59,1% relativas a doentes com idade compreendida entre os 19 e os 64 anos. Não se verificou uma predominância significativa de sexo, com 55% do sexo feminino. A tendência de notificação aumentou ao longo dos anos, registando-se o maior número de casos no ano de 2018, 29,5%. Entre os três grupos de profissionais de saúde (enfermeiros, farmacêuticos e médicos), os médicos foram os que mais notificaram. Quanto à gravidade, 89,1% das notificações foram classificadas como graves, e o corticosteroide mais comumente descrito como suspeito foi a prednisolona, 65,6%. O grupo do sistema de classificação de órgãos primários reportado em 37,8% dos eventos adversos foi Infecções e Infestações. Apesar da gravidade da maioria das notificações, 42,7% evoluiu para cura, registando-se 9,3% mortes. O estudo de causalidade por parte da autoridade reguladora não foi realizado em 84,4% dos casos notificados.

**Conclusão:** Assim sendo, apesar de um aumento de notificações de reações adversas aos corticosteroides é necessária uma consciencialização crescente para a sinalização destas situações. Para além disso, são necessários mais estudos de causalidade entre corticosteroide suspeito e evento adverso para que possam ser retiradas conclusões com maior evidência. Atendendo aos resultados obtidos, são fundamentais programas de ensino acerca da importância da Farmacovigilância.

# Palavras-chave

Coricosteroides, Reação Adversa Medicamentosa, Evento Adverso, Sistema Português de Farmacovigilância.





# Abstract

**Introduction:** Corticosteroids are a group of drugs commonly used as treatment for a variety of conditions and targeting different organ systems. Despite their clinical benefit, there are risks associated with their use, especially in the context of long-term exposures and/or with high doses, that is, dose and time dependent reactions. The appearance of these adverse events has an impact on the quality of life and on adherence to treatment, and should be a permanent alert for their subsequent notification. Such Pharmacovigilance activity allows constant post-marketing monitoring of drugs, in this case corticosteroids, and also a continuous review of their safety profile. The aim of this study is to characterize suspected adverse reactions caused by corticosteroids notified to the Portuguese Pharmacovigilance System for 10 years.

**Material and Methods:** Retrospective, observational and descriptive study on the reports of adverse reactions resulting from the use of corticosteroids, based on data from the Portuguese Pharmacovigilance System over a period of 10 years (2009-2018). Notifications that had at least one suspected corticosteroid, excluding duplicates and canceled ones, were analyzed in terms of demographic data and characteristics of adverse events.

**Results and Discussion:** A total of 569 reports with at least one suspected corticosteroid were included in the study, of which 59.1% belonged to the ages between 19 and 64 years. There was no significant predominance of gender, with 55% female patients. The notification trend has increased over the years, with the highest number of cases in 2018, 29.5%. Among the three groups of health professionals (nurses, pharmacists and physicians), physicians were the ones who notified the majority. Regarding seriousness, 89.1% were classified as serious, and the most commonly reported corticosteroid as suspected drug was prednisolone, 65.6%. The group of the System Organ Class reported in 37.8% of adverse events was Infections and Infestations. Despite the seriousness of most reports, 42.7% evolved to cure, and 9.3% of the reports lead to the death of patients. The assessment of causality by the regulatory authority was not performed in 84.4% of the reported cases.

**Conclusion:** Despite an increase in reports of adverse reactions for corticosteroids, increasing awareness is needed to signal these situations. In addition, further causality studies between suspected corticosteroids and adverse events are needed in order to draw conclusions with greater evidence. In view of the results obtained, teaching programs about the importance of Pharmacovigilance are essential.

## Keywords

Corticosteroids, Adverse Drug Reaction, Adverse Event, Portuguese Pharmacovigilance System.



# Índice

1. Introdução	1
1.1 Enquadramento geral	1
1.2 Hipóteses	2
1.3 Objetivos	3
Objetivo principal	3
Objetivos secundários	3
2. Materiais e métodos	4
2.1 Tipo de estudo	4
2.2 Descrição da amostra	4
2.3 Variáveis de estudo	5
2.4 Análise estatística dos dados	6
Estatística descritiva	6
Teste de Kruskal-Wallis	6
Teste t de student	6
3. Resultados	7
3.1 Características demográficas dos doentes	7
3.2 Taxa de notificação	8
3.3 Tipo de corticosteroide	9
3.4 Vias de notificação e tipo de notificador	10
3.5 Forma farmacêutica	11
3.6 Motivo de prescrição	12
3.7 Gravidade	13
3.8 Evolução da reação	14
3.9 Sistema de Classificação de Órgãos Primários (SOC)	14
3.10 Estudo de causalidade	16
3.11 Conhecimento prévio	17
3.11.1 Notificações não descritas no RCM e respetivo estudo de causalidade	17
3.12 Notificações com desfecho morte com termos pertencentes à <i>IME list</i>	18
3.12.1 Relação das notificações que evoluíram para morte com <i>IME list</i> - estudo de causalidade	19
3.13 Relação da faixa etária com grau de gravidade	20
3.14 Relação sexo com grau de gravidade	21
3.15 Relação entre o ano de receção da notificação e via de notificação	22
3.16 Relação entre o ano de receção da notificação e grau de gravidade	23
3.17 Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade	24
3.18 Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade	25
3.19 Relação entre o estudo de causalidade e via de notificação	26
4. Discussão dos resultados	27

4.1 Discussão	27
4.2 Limitações do estudo	31
5. Conclusão	32
Referências Bibliográficas	33



# Lista de Gráficos

Gráfico 1- Evolução temporal das notificações a corticosteroides.....	8
Gráfico 2- Distribuição das notificações por vias de notificação .....	10
Gráfico 3- Via direta: tipos de notificadores .....	10
Gráfico 4- Distribuição das notificações quanto à gravidade .....	13
Gráfico 5- Estudo de causalidade entre corticosteroide suspeito e evento adverso.....	16
Gráfico 6- Conhecimento prévio dos eventos adversos notificados através do RCM.....	17
Gráfico 7- Relação entre a faixa etária e o grau de gravidade das notificações .....	20
Gráfico 8- Relação sexo com grau de gravidade .....	21
Gráfico 9- Relação entre o ano receção da notificação e via de notificação .....	22
Gráfico 10- Relação entre o ano receção da notificação e grau de gravidade.....	23
Gráfico 11- Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade .....	24
Gráfico 12- Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade .	25
Gráfico 13- Relação entre estudo de causalidade e via de notificação .....	26





# Lista de Tabelas

Tabela 1- Distribuição das notificações por faixas etárias .....	7
Tabela 2- Distribuição das notificações por sexo .....	7
Tabela 3- Evolução temporal das notificações de corticosteroides.....	8
Tabela 4- Número de corticosteroides suspeitos por notificação .....	9
Tabela 5- Tipo de corticosteroide como medicamento suspeito .....	9
Tabela 6- Forma farmacêutica dos corticosteroides suspeitos .....	11
Tabela 7- Motivo prescrição dos corticosteroides suspeitos (CID-11).....	12
Tabela 8- Critérios de gravidade das notificações de corticosteroides .....	13
Tabela 9- Evolução das reações adversas suspeitas a corticosteroides .....	14
Tabela 10- Distribuição dos eventos adversos segundo a classificação SOC.....	15
Tabela 11- Conclusões de causalidade por parte da autoridade reguladora .....	16
Tabela 12- Notificações não descritas no RCM e respetivo estudo de causalidade .....	17
Tabela 13- Relação dos EAs das notificações que evoluíram para morte pertencentes à IME list .....	18
Tabela 14- Relação das notificações que evoluíram para morte com reações adversas a medicamentos constantes da IME list- estudo de causalidade.....	19
Tabela 15- Relação entre a faixa etária e o grau de gravidade das notificações .....	20
Tabela 16- Relação gravidade com média de idades .....	20
Tabela 17- Relação sexo com grau de gravidade.....	21
Tabela 18- Relação entre o ano receção da notificação e via de notificação .....	22
Tabela 19- Relação entre o ano receção da notificação e grau de gravidade .....	23
Tabela 20- Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade .....	24
Tabela 21- Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade ..	25
Tabela 22- Relação entre estudo de causalidade e via de notificação.....	26



# Lista de Siglas e Acrónimos

CID-11	Classificação Internacional de Doenças - 11
EA	Evento Adverso
IME	<i>Important Medical Event terms list</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P.
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC	<i>System Organ Class</i>
TAIM	Titulares de Autorização de Introdução no Mercado
WHO-UMC	World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre



# Capítulo 1

## 1. Introdução

### 1.1 Enquadramento geral

Os corticosteroides são uma classe de fármacos amplamente utilizada no tratamento de diversas doenças, devido principalmente às suas características anti-inflamatórias, imunomoduladoras e imunossupressoras.(1,2) A prescrição de corticosteroides é uma prática comum em várias especialidades médicas, que têm como foco desde doenças alérgicas, renais, respiratórias a distúrbios inflamatórios, dermatológicos e malignos. (3)

Contudo, apesar do seu benefício clínico integrado em regimes terapêuticos de doenças inflamatórias e imunologicamente mediadas existe um risco de eventos adversos (EAs) associados ao seu uso. Sendo assim, são fármacos que simultaneamente atuam no alívio sintomático, alteram a progressão de doenças, previnem exacerbações e induzem EAs, por vezes, potencialmente graves. (3-5)

Diversos estudos têm concluído que estes fármacos têm um perfil de risco de EAs dose e tempo dependente. Ou seja, há uma maior probabilidade de ocorrência dos mesmos em tratamentos crónicos e/ou com recurso a altas doses.(4)

Os EAs mais descritos são: fraturas ósseas, osteoporose, aumento da taxa de infeções, aumento do tempo de cicatrização, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, úlcera péptica, gastrite, hemorragia gastrointestinal), aumento de peso, hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 2, Síndrome de Cushing, hipertensão arterial, amenorreia, glaucoma, supressão adrenal, psicose, entre outros.(1,3,5-7) Todas estas complicações podem ter consequências na qualidade de vida e adesão ao tratamento por parte do doente e como tal devem constituir dados relevantes a serem ativamente pesquisados pelo médico ao longo de todo o acompanhamento.(1)

Um EA é definido como qualquer efeito nocivo e indesejado que ocorre durante a utilização de um medicamento.(8) Estes eventos podem desenvolver-se quando o medicamento é usado em cumprimento com os termos da sua autorização de introdução no mercado (profilaxia, diagnóstico ou terapêutica), mas também em consequência de exposição ocupacional, utilizações abusivas, má utilização, erros terapêuticos ou utilização *off label* (fora das indicações terapêuticas aprovadas). A definição de reação adversa medicamentosa (RAM) implica que haja uma suspeita de relação causal entre a toma do medicamento e o EA.(9,10)

Da necessidade de monitorização da segurança dos medicamentos surgiu uma das disciplinas da Farmacoepidemiologia, a Farmacovigilância, que realiza a deteção, análise, avaliação, compreensão e prevenção das RAMs, ou seja, um seguimento dos fármacos após

comercialização.(8) A criação de Sistemas de Farmacovigilância, a nível mundial, teve início na década de 60. Portugal criou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em 1992.(11)

Os profissionais de saúde podem colaborar com as unidades de Farmacovigilância, sendo estas um elemento chave na gestão das experiências dos seus doentes durante um tratamento/cuidado de saúde podendo contribuir para o avanço do conhecimento médico e de segurança dos medicamentos. (12) A subnotificação de reações adversas é uma limitação do Sistema Nacional de Farmacovigilância.(12,13)

Em 2012, para além dos profissionais de saúde, também os utentes começaram a notificar suspeitas de RAMs.(9) Em 2017, os titulares de Autorização de Introdução no Mercado passaram a notificar reações não graves, adicionalmente às graves.(14)

A iatrogenia medicamentosa é atualmente um problema de saúde pública para o qual todos os profissionais de saúde devem estar consciencializados. Há uma mudança de paradigma em curso relativamente à Farmacovigilância e consiste na crescente consciencialização, e consequente participação, dos profissionais de Saúde no processo de monitorização dos medicamentos prescritos, com a avaliação da continuidade do seu uso ou até mesmo a sua retirada do mercado, quando os riscos associados à sua utilização ultrapassarem os benefícios.(13)

## 1.2 Hipóteses

As hipóteses deste estudo são:

- I) Ao longo do tempo, existe um aumento do número de notificações de reações adversas a corticosteroides;
- II) No conjunto dos EAs reportados existe algum Sistema de Classificação de Órgãos Primário -SOC- que se destaque com uma prevalência superior;
- III) A maioria das notificações são consideradas graves;
- IV) Qual o número de notificações sujeita a estudo de causalidade por parte da Autoridade Reguladora.

## 1.3 Objetivos

### Objetivo principal

Este estudo visa caracterizar as RAMs a corticosteroides notificadas ao longo de 10 anos ao SNF.

### Objetivos secundários

- I) Caracterizar as notificações em relação aos dados demográficos (idade e sexo), tipo de corticosteroide notificado e forma farmacêutica utilizada;
- II) Estimar a tendência temporal do número de notificações através do ano de notificação;
- III) Reconhecer a via de notificação utilizada e tipo de notificador;
- IV) Avaliar os motivos de prescrição dos corticosteroides notificados;
- V) Descrever o grau de gravidade das notificações e evolução de RAMs notificadas;
- VI) Comparar os EAs das RAMs que evoluíram para morte com os termos da *Important Medical Event terms list* (IME)
- VII) Explorar os grupos do SOC notificados;
- VIII) Interpretar o estudo de causalidade das RAMs notificadas e associar este com o número de medicamentos suspeitos;
- IX) Relacionar os EAs notificados com o Resumo de Características do Medicamento (RCM).

## Capítulo 2

### 2. Materiais e métodos

O presente estudo de dissertação foi realizado em cooperação com o Sistema Português de Farmacovigilância, coordenado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P. (INFARMED), que nos disponibilizaram os dados.

O trabalho de análise de notificações foi realizado com base em princípios de confidencialidade. Os dados presentes na base de dados do SNF decorrem em regime de anonimato. Assim sendo, não foi necessária a solicitação individual a cada doente estudado, do seu consentimento informado. Este estudo não os colocou em maior risco de morbimortalidade, nem tão pouco acarretou implicações terapêuticas adicionais.

#### 2.1 Tipo de estudo

Este estudo, retrospectivo, observacional e descritivo, considerou todas as notificações de EAs, em que pelo menos um tipo de corticosteroide estava envolvido como medicamento suspeito, que foram reportadas ao SNF entre 1 Janeiro de 2009 e 31 Dezembro de 2018.

#### 2.2 Descrição da amostra

Entre o período de 10 anos mencionado, o SNF recebeu 46 372 notificações de RAMs.

A partir destas, procedeu-se à seleção da amostra tendo em conta os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- Critério de inclusão: RAM em que pelo menos um corticosteroide foi descrito como medicamento suspeito;
- Critérios de exclusão: notificações duplicadas e anuladas.

Após esta seleção obteve-se uma amostra de 583 notificações.

Na análise estatística foram excluídas 14 notificações por ambiguidade nas seguintes variáveis: forma farmacêutica, causalidade e conhecimento prévio do evento adverso, sendo assim alvo deste estudo 569 notificações.



## 2.3 Variáveis de estudo

As notificações foram analisadas em relação ao ano de receção, tipo de corticosteroide, forma farmacêutica e em termos de características demográficas: sexo e idade. As faixas etárias utilizadas foram [0-2 meses]; [2 meses-3 anos]; [4-12 anos]; [13-18 anos]; [19-64 anos] e  $\geq 65$  anos.

As notificações foram enviadas para o SNF a partir de duas vias: a via direta e via indireta. A via direta é estabelecida quando a comunicação destas é feita por Profissionais de Saúde e Utentes, e por via indireta quando comunicadas através dos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) dos medicamentos. No caso de ser uma notificação por via direta foi especificado qual o tipo de profissional de saúde ou utente.

Em relação à gravidade, os EAs são considerados grave se resultaram em morte, colocaram a vida em risco, se motivaram ou prolongaram a hospitalização, motivaram incapacidade temporária e/ou definitiva, e/ou originaram anomalia congénita.(10)

Cada notificação corresponde a um único doente, no entanto um doente no relato da mesma notificação pode experienciar mais do que um EA associado ao uso de um ou mais medicamentos suspeitos. Assim sendo, cada EA é isolado e codificado de acordo com o dicionário MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) no Sistema de Classificação de Órgãos Primários (SOC).(15)

Para as notificações que despoletaram morte, foram individualizados os EAs e de seguida realizada a sua caracterização em relação à *IME list*.(16)

No que diz respeito à evolução da reação foram consideradas as seguintes categorias: cura, cura com sequelas, em recuperação, persiste sem recuperação, morte e desconhecido quando não havia informações relativas a esta característica.

Segundo o CID-11, foi feito um levantamento do motivo de prescrição dos corticosteroides. (17)

Em relação ao conhecimento prévio dos EAs, as notificações foram consideradas conhecidas se estivessem descritas no RCM do Medicamento Suspeito. Nos casos em que não houve resposta ao tratamento, resposta parcial e/ou recorrência ou exacerbação da doença foi considerado não aplicável.

A relação causal entre a exposição ao corticosteroide suspeito e a ocorrência dos EAs foi classificada segundo as categorias de causalidade da WHO-UMC: definitiva, provável, possível, improvável, condicional/não classificado ou não acessível/não classificável.(18) As notificações sem informação relativamente a esta variável foram classificadas como sem estudo.

## 2.4 Análise estatística dos dados

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados do programa SPSS® versão 23.

A explicação detalhada dos métodos estatísticos utilizados pode ser consultada em Maroco (2011) e Pestana & Gageiro (2008). (19,20)

### Estatística descritiva

Em termos de estatística descritiva apresentam-se, para as variáveis de caracterização, as tabelas de frequências das distribuições de valores verificadas.

As variáveis quantitativas foram analisadas a partir dos valores medidos, apresentando-se alguns dados relevantes, abordados por Guimarães e Sarsfield Cabral (2010), como a média, mediana, moda e o desvio padrão que representa a dispersão absoluta, os valores mínimos e máximos observados. (21)

### Teste de Kruskal-Wallis

Nos casos em análise, foi analisado o pressuposto da normalidade das distribuições das variáveis, com o teste K-S (Kolmogorov-Smirnov com a correção de Lilliefors), tendo-se concluído que este pressuposto não se verificava, pelo que o teste paramétrico foi substituído pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, que testou as seguintes hipóteses:

- H0: A variável quantitativa apresenta uma distribuição idêntica para as categorias das variáveis qualitativas.
- H1: A variável quantitativa não apresenta uma distribuição idêntica para todas as categorias das variáveis qualitativas.

Quando o valor de prova demonstrou ser superior ao valor de referência de 5%, não se rejeitou a hipótese nula, caso contrário rejeitou-se e aceitou-se a hipótese alternativa.

### Teste t de student

Como os grupos em estudo podem ser considerados de grande dimensão, utilizou-se o teste paramétrico t de Student, como explicado por Maroco (2011). O teste t colocou as seguintes hipóteses:

- H0: Não existe diferença nas médias entre os grupos da variável dicotómica.
- H1: Existe diferença nas médias entre os grupos da variável dicotómica.

Quando o valor de prova do teste t demonstrou ser superior a 5%, aceitou-se a hipótese nula, ou seja, não se verificaram diferenças entre os dois grupos. Quando o valor de prova demonstrou ser inferior a 5%, rejeitou-se a hipótese nula, portanto verificaram-se diferenças entre os dois grupos.

## Capítulo 3

### 3. Resultados

A amostra é constituída por 569 observações

#### 3.1 Características demográficas dos doentes

Na amostra, a mediana das idades foi 55 anos e moda 62 anos, sendo a idade mínima de 0,08 anos e a máxima de 89 anos à data da ocorrência do EA com um desvio padrão de 21,04 anos. A maioria dos doentes tinha idade compreendida entre os 19 e os 64 anos (n=288; 59,1%). Vinte e sete doentes tinham idade igual ou inferior a 12 anos (5,5%) e cento e cinquenta doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos (30,8%). Não foi possível obter informação acerca da idade do doente em 82 casos. (Tabela 1)

Tabela 1- Distribuição das notificações por faixas etárias

FAIXA ETÁRIA	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
0-2 meses	1	0.2
2 meses - 3 anos	8	1.6
4 - 12 anos	18	3.7
13 - 18 anos	22	4,5
19 - 64 anos	288	59,1
65 anos ou mais	150	30,8
Total	487	100,0

Em termos de distribuição por sexo, a maioria das notificações foi relativa a doentes do sexo feminino (n=301; 55%). Verificaram-se 22 dados omissos. (Tabela 2)

Tabela 2- Distribuição das notificações por sexo

SEXO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Feminino	301	55,0
Masculino	246	45,0
Total	547	100,0

### 3.2 Taxa de notificação

Durante o período de estudo retrospectivo de 10 anos, 1 janeiro de 2009 a 31 dezembro 2018, foram enviadas para o SNF, 569 notificações em que pelo menos um corticosteroide estava identificado como medicamento suspeito.

A tendência de notificação aumentou ao longo dos anos. O ano de 2018 foi aquele com mais notificações (n=168; 29,5%). Entre o total de notificações, 52% foi realizada nos últimos 3 anos (2018, 2017, 2016). (Tabela 3) (Gráfico 1)

Tabela 3- Evolução temporal das notificações de corticosteroides

ANO DE NOTIFICAÇÃO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
2009	21	3,7
2010	16	2,8
2011	23	4,0
2012	37	6,5
2013	44	7,7
2014	49	8,6
2015	83	14,6
2016	72	12,7
2017	56	9,8
2018	168	29,5
<b>Total</b>	<b>569</b>	<b>100,0</b>

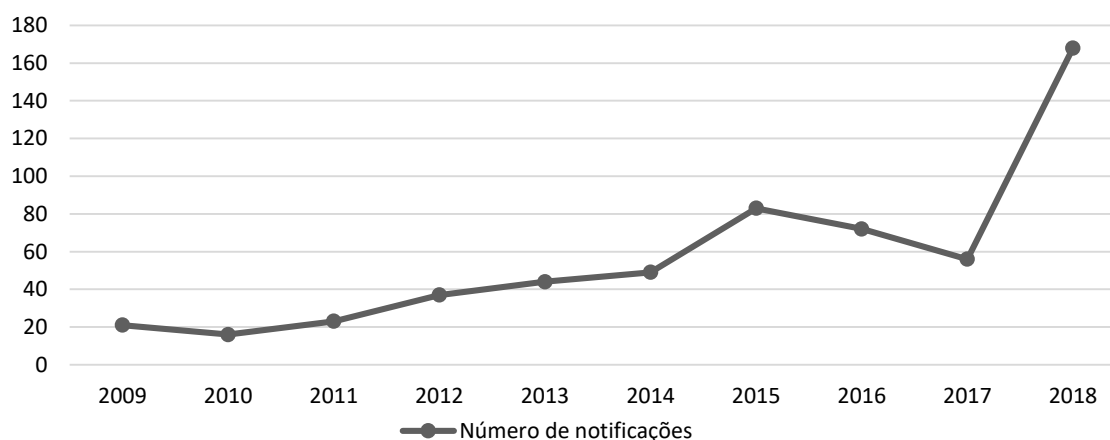


Gráfico 1- Evolução temporal das notificações a corticosteroides

### 3.3 Tipo de corticosteroide

Cada notificação pode contemplar mais do que um medicamento suspeito para os EAs descritos. Assim sendo, em alguns casos encontrou-se mais do que um corticosteroide suspeito para o mesmo caso, apesar de a maioria das notificações apresentar apenas um corticosteroide notificado como suspeito (n=522; 91,7%). (Tabela 4)

O corticosteroide mais notificado em relação a reações adversas suspeitas foi a prednisolona (n=373; 65,6%), seguido da prednisona (n=97; 17,0%) e deflazacorte (n=63; 11,1%).

Os corticosteroides menos notificados foram a budesonida e fluticasona, descritos como medicamento suspeito em apenas uma notificação, (n=1; 0,2%) para ambos. (Tabela 5)

Tabela 4- Número de corticosteroides suspeitos por notificação

Nº CORTICOSTEROIDES SUSPEITOS	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
1	522	91,7%
2	42	7,4%
3	4	0,7%
4	1	0,2%
Total	569	100,0

Tabela 5- Tipo de corticosteroide como medicamento suspeito

TIPO DE CORTICOSTEROIDE	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Prednisolona	373	65,6%
Prednisona	97	17%
Deflazacorte	63	11,1%
Dexametasona	31	5,4%
Metilprednisolona	28	4,9%
Betametasona	14	2,5%
Hidrocortisona	14	2,5%
Budesonida	1	0,2%
Fluticasona	1	0,2%

### 3.4 Vias de notificação e tipo de notificador

A via indireta utilizada pelos TAIM dos medicamentos foi aplicada na maioria dos casos analisados (n=473; 83,1%). A via direta é estabelecida pelos diferentes tipos de profissionais de saúde e utentes, e foi usada em 96 notificações (16,9%). (Gráfico 2)

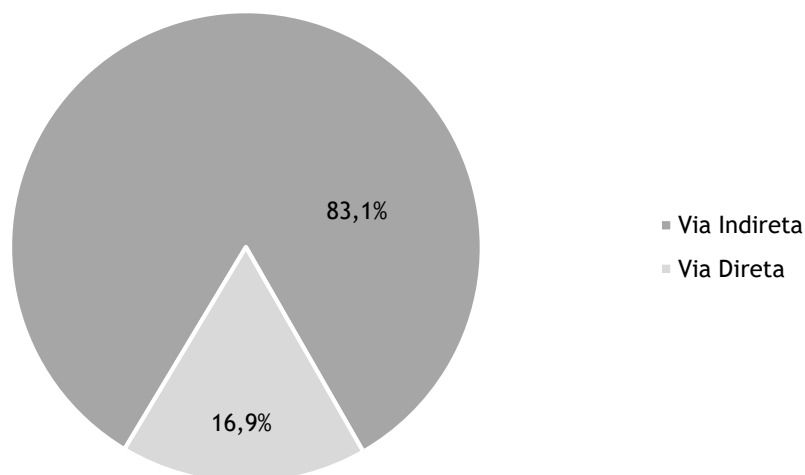


Gráfico 2- Distribuição das notificações por vias de notificação

Em relação à via direta, a categoria profissional de saúde que mais notificou RAMs suspeitas relativas a corticosteroides foram os médicos (n=47; 49,0%), seguidos dos farmacêuticos (n=37; 38,5%) e enfermeiros (n=2; 2,08%). Por fim, dentro deste grupo os utentes apresentaram uma taxa de notificação intermédia em relação aos farmacêuticos e enfermeiros (n=10; 10,4%). (Gráfico 3)

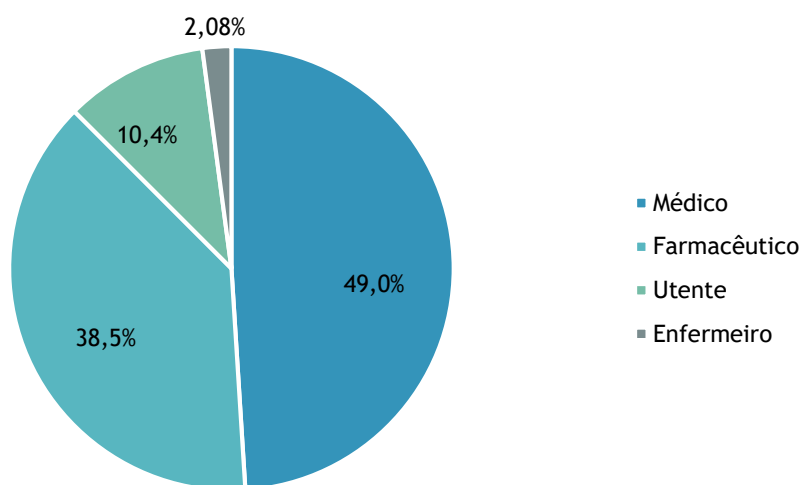


Gráfico 3- Via direta: tipos de notificadores

### 3.5 Forma farmacêutica

Os corticosteroides administrados e suspeitos de RAMs foram alvo de caracterização em relação à forma farmacêutica.

Contudo, a maior parte das notificações não apresentava informação relativamente a esta variável (n= 275; 48,3%).

Das notificações com informação relativa à forma farmacêutica, a administração parentérica foi aquela com maior número de notificações (n=174; 30,6%), seguida da via oral (n=108; 19,0%) e via ocular (n=6; 1,1%). As vias tópica e inalatória revelaram um menor número de casos 0,9% e 0,2%, respetivamente. (Tabela 6)

Tabela 6- Forma farmacêutica dos corticosteroides suspeitos

FORMA FARMACÊUTICA	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Sem informação	275	48,3
Via parentérica	174	30,6
Via oral	108	19
Via ocular	6	1,1
Via tópica	5	0,9
Via inalatória	1	0,2
Total	569	100,0

### 3.6 Motivo de prescrição

Verificou-se uma ampla variedade de doenças para as quais os corticosteroides suspeitos tinham sido prescritos.

Através de uma categorização das doenças pela CID-11, os fatores influenciadores do estado de saúde ou contacto com os serviços de saúde foram o motivo que suscitou mais RAMs suspeitas a corticosteroides (n=98; 17,2%), seguido das neoplasias (n=96; 16,9%) e doenças do sistema imune (n=72; 12,7%).

De todas as notificações, 13,2% não apresentaram informação relativa a esta variável. (Tabela 7)

Tabela 7- Motivo prescrição dos corticosteroides suspeitos (CID-11)

MOTIVO DE PRESCRIÇÃO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Fatores influenciadores do estado de saúde ou contacto com os serviços de saúde	98	17,2
Neoplasias	96	16,9
Sem informação	75	13,2
Doenças do Sistema Imune	72	12,7
Doenças do Sistema Musculoesquelético ou tecido conjuntivo	48	8,4
Sintomas, sinais ou resultados clínicos não classificados em outra categoria	48	8,4
Doenças da pele	27	4,7
Doenças do Sistema Digestivo	26	4,6
Doenças do Sistema Respiratório	26	4,6
Doenças do Sistema Genitourinário	15	2,6
Doenças do Sangue ou dos Órgãos Hematopoiéticos	10	1,8
Doenças do Sistema Nervoso	9	1,6
Doenças do ouvido ou processo mastóide	8	1,4
Doenças do Sistema Visual	4	0,7
Doenças endócrinas, metabólicas ou nutricionais	3	0,5
Doenças infecciosas ou parasíticas	2	0,4
Traumatismos, intoxicações ou outras consequências de causa externa	2	0,4
Total	569	100,0



### 3.7 Gravidade

As RAMs suspeitas relativas a corticosteroides foram classificadas quanto ao grau de gravidade. A maioria das notificações foram consideradas graves (n=507; 89,1%), sendo as restantes 62 notificações da amostra, não graves, 10,9%. (Gráfico 4)

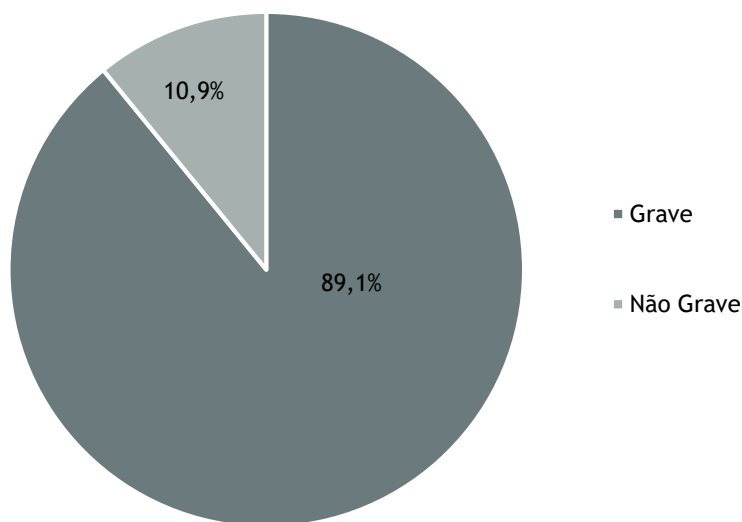


Gráfico 4- Distribuição das notificações quanto à gravidade

Para uma notificação ser considerada grave, tem de cumprir pelo menos um critério de gravidade. Os critérios de gravidade mais notificados foram reação clinicamente importante (n= 363; 63,8%), reação que motivou ou prolongou a hospitalização (n=187; 32,9%) e culminou em morte (n=53; 9,3%). (Tabela 8)

Tabela 8- Critérios de gravidade das notificações de corticosteroides

CRITÉRIO DE GRAVIDADE	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Clinicamente importante	363	63,8%
Hospitalização	187	32,9%
Morte	53	9,3%
Risco de vida	24	4,2%
Incapacidade	15	2,6%
Anomalia Congénita	3	0,5%

### 3.8 Evolução da reação

Em relação à evolução das RAMs suspeitas, 42,7% evoluíram para cura, 14,8% dos doentes encontravam-se em recuperação à data da notificação e 9,3% sofreram o desfecho de morte. Em 27,4% não foi possível obter informação acerca desta variável. (Tabela 9)

Tabela 9- Evolução das reações adversas suspeitas a corticosteroides

EVOLUÇÃO DA REAÇÃO	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Cura	243	42,7%
Desconhecido	156	27,4%
Em recuperação	84	14,8%
Morte	53	9,3%
Persiste sem recuperação	26	4,6%
Cura com sequelas	7	1,2%
Total	569	100,0

### 3.9 Sistema de Classificação de Órgãos Primários (SOC)

Os EAs de cada notificação foram isolados e classificados de acordo com o SOC. O sistema mais notificado foi Infecções e Infestações sendo reportado em 37,8% dos casos, seguido de Perturbações gerais e alterações no local de administração, 27,8%, e Lesões, intoxicações e complicações de intervenções com uma taxa de notificação de 20,6%.

Os sistemas menos afetados foram Distúrbios congénitos, familiares e genéticos (0,7%), Distúrbios do ouvido e labirinto (0,5%) e Distúrbios do Sistema Reprodutivo e mama (0,2%). (Tabela 10)

Tabela 10- Distribuição dos eventos adversos segundo a classificação SOC

SOC	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Infeções e infestações	215	37,8%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	158	27,8%
Lesões, intoxicações e complicações de intervenções	117	20,6%
Distúrbios gastrointestinais	65	11,4%
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	64	11,2%
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	64	11,2%
Distúrbios do Sistema Nervoso	49	8,6%
Distúrbios do metabolismo e nutrição	44	7,7%
Investigações	40	7,0%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	39	6,9%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	37	6,5%
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo pólipos e cistos)	36	6,3%
Sistema Imune	35	6,2%
Distúrbios renais e urinários	32	5,6%
Distúrbios vasculares	27	4,7%
Distúrbios oculares	25	4,4%
Distúrbios Hepatobiliares	18	3,2%
Distúrbios psiquiátricos	16	2,8%
Distúrbios cardíacos	14	2,5%
Condições na gravidez, puerpério e perinatais	13	2,3%
Distúrbios endócrinos	10	1,8%
Procedimentos médicos e cirúrgicos	5	0,9%
Distúrbios congénitos, familiares e genéticos	4	0,7%
Distúrbios do ouvido e labirinto	3	0,5%
Distúrbios do Sistema Reprodutivo e mama	1	0,2%

### 3.10 Estudo de causalidade

O estudo de causalidade por parte da autoridade reguladora apenas foi realizado em 15,6% das notificações (n=89). Ou seja, a maior parte dos casos não foi alvo de estudo de relação entre corticosteroide suspeito e EA notificado (n=480; 84,4%). (Gráfico 5)

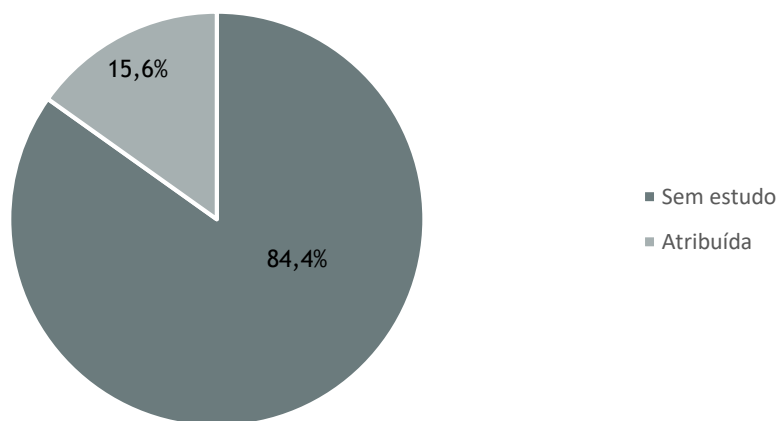


Gráfico 5- Estudo de causalidade entre corticosteroide suspeito e evento adverso

Das notificações avaliadas pela autoridade reguladora recolheu-se a conclusão da relação de causalidade. A maioria das notificações foi classificada como possível (n=52; 58,4%). A relação provável foi selecionada em 26 casos (29,2%).

Os extremos de causalidade definitiva e improvável foram concluídos em 6,7% e 3,4%, respetivamente. (Tabela 11)

Tabela 11- Conclusões de causalidade por parte da autoridade reguladora

CAUSALIDADE	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Possível	52	58,4%
Provável	26	29,2%
Definitiva	6	6,7%
Improvável	3	3,4%
Condicional	2	2,2%
Total	89	100,0%

### 3.11 Conhecimento prévio

As RAMs suspeitas foram confrontadas com o RCM do corticosteroide notificado. Para a maioria das notificações, 54,0%, os EAs nelas contempladas estavam descritos no RCM. Em 37,6% dos casos os EAs não se apresentavam descritos. Esta conclusão não foi possível aplicar em 8,4% dos casos. (Gráfico 6)

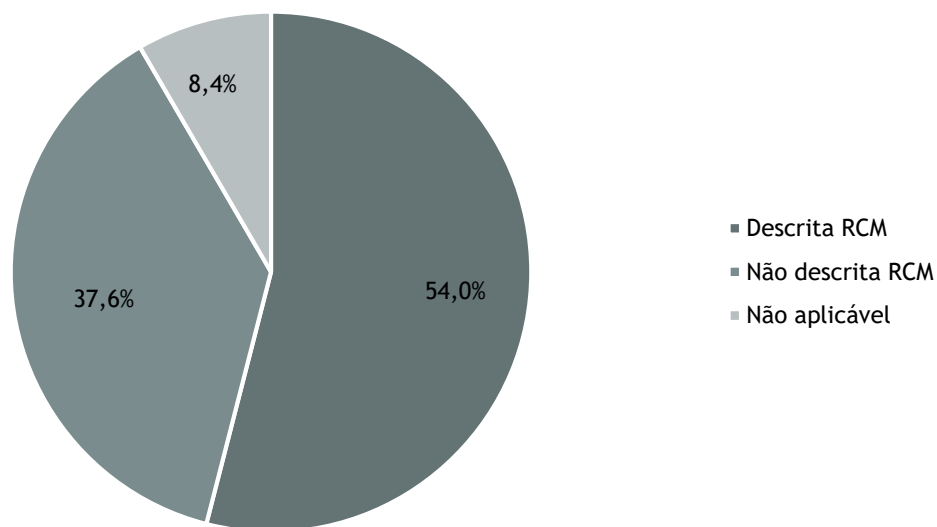


Gráfico 6- Conhecimento prévio dos eventos adversos notificados através do RCM

#### 3.11.1 Notificações não descritas no RCM e respetivo estudo de causalidade

Das RAMs não descritas no RCM, o nível de causalidade não foi estudado pela autoridade reguladora em 89,3% dos casos. Uma relação de causalidade foi estabelecida em 23 notificações: 7% possível, 1,87% provável, 1,4% improvável e 0,5% condicional. (Tabela 12)

Tabela 12- Notificações não descritas no RCM e respetivo estudo de causalidade

CAUSALIDADE	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM
Não atribuída	191	89,3%
Possível	15	7%
Provável	4	1,87%
Improvável	3	1,4%
Condicional	1	0,5%
Total	214	100,0%

### 3.12 Notificações com desfecho morte com termos pertencentes à *IME list*

No total da amostra obtiveram-se 53 notificações que evoluíram para morte. Destas 53 notificações, verificou-se um total de 192 EAs, dos quais 99 constam da *IME list*. (Tabela 13)

Tabela 13- Relação dos EAs das notificações que evoluíram para morte pertencentes à *IME list*

SOC	TERMOS DA IME LIST
Distúrbios do sangue e sistema linfático (7)	Coagulação Intravascular Disseminada (1); Neutropenia Febril (3); Leucopenia(2); Neutropenia (1)
Distúrbios Cardíacos (2)	Paragem cardíaca (1); Insuficiência cardíaca (1)
Distúrbios Gastrointestinais (1)	Megacólon (1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração (5)	Morte (5)
Distúrbios Hepatobiliares (5)	Hepatite B aguda (2); Hepatite aguda (2); Hiperbilirrubinemia (1)
Distúrbios do Sistema Imune (5)	Doença de enxerto vs. hospedeiro no intestino (1); Doença de enxerto vs. hospedeiro no fígado (1); Rejeição de transplante renal (3)
Infeções e infestações (46)	Sépsis bacteriana (1); Aspergilose Broncopulmonar (1); Celulite (1); Infeção <i>Clostridium difficile</i> (1); Encefalite Coccidioides (1); Coccidioidomicose(2) Criptococose (3); Infeção Citomegalovirus (2); Critococose disseminada (1); Tuberculose disseminada (1); Encefalite fúngica (1); Endocardite (2); Endocardite por <i>Pseudomonas</i> (1); Hepatite Herpes Simplex (2); Histoplasmose disseminada (1); Fasceíte Necrotizante (1); Pneumonia (5); Leucoencefalopatia progressiva multifocal (2); Colite Pseudomembranosa (2); Infeção <i>Pseudomonas</i> (2); Pielonefrite aguda (1); Infeção Trato Respiratório (1); Infeção <i>Scedosporium</i> (1); Sépsis (5); Artrite séptica estafilocócica (1); Choque séptico (1); Urosépsis (3)
Lesões, intoxicações e complicações de intervenções (3)	Fratura Fémur (1); Hemorragia do enxerto (1) Trombose do enxerto (1)
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo pólipos e cistos) (15)	Linfoma de células B recorrente (1); Linfoma de células B refratário (1); Neoplasia do cérebro (1); Linfoma difuso de grandes células B (2); Linfoma extranodal da zona marginal de células B (tipo MALT); (1) Sarcoma de Kaposi (3); Linfoma (1); Derrame pleural maligno (1); Linfoma não-Hodgkin recorrente (1) Distúrbio linfoproliferativo pós-transplante (3)
Distúrbios do Sistema Nervoso (3)	Edema cerebral (1); Encefalopatia (1) Neuropatia periférica (1)
Distúrbios renais e urinários (1)	Insuficiência renal (1)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino (5)	Pneumonite intersticial aguda (1) Edema Pulmonar (1);Insuficiência respiratória (3)
Distúrbios vasculares (1)	Choque (1)

### 3.12.1 Relação das notificações que evoluíram para morte com IME list- estudo de causalidade

Dos casos com desfecho de morte, 8 (15,1%) obtiveram, simultaneamente, estudo de causalidade, com conclusão de relação de causalidade possível.

Destas 8 notificações, verificou-se um total de 16 reações adversas, das quais 7 constam da IME list. (Tabela 14)

Tabela 14- Relação das notificações que evoluíram para morte com reações adversas a medicamentos constantes da IME list- estudo de causalidade

SOC	TERMOS DA IME LIST
Distúrbios cardíacos (1)	Paragem cardíaca(1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração (1)	Morte (1)
Infeções e Infestações (5)	Pneumonia (2) Sépsis (2) Artrite séptica staphylocócica (1)

### 3.13 Relação da faixa etária com grau de gravidade

Na amostra, a percentagem de gravidade foi superior para 0-2 meses (apenas um caso), seguida de 13-18 anos e inferior para 2 meses - 3 anos, contudo as diferenças não se revelaram significativas ( $\chi^2_{(5)}=1,318$ ;  $p=0,993$ ). (Tabela 15) (Gráfico 7)

Tabela 15- Relação entre a faixa etária e o grau de gravidade das notificações

FAIXA ETÁRIA	GRAVIDADE			Teste Qui-quadrado
	N	Não Grave	Grave	
0-2 meses	N	0	1	$\chi^2_{(5)}= 1,318$
	% na idade	0,0%	100,0%	
2 meses - 3 anos	N	1	7	$p=0,993$
	% na idade	12,5%	87,5%	
4-12 anos	N	2	16	
	% na idade	11,1%	88,9%	
13-18 anos	N	1	21	
	% na idade	4,5%	95,5%	
19-64 anos	N	32	256	
	% na idade	11,1%	88,9%	
65 anos ou mais	N	14	136	
	% na idade	9,3%	90,7%	

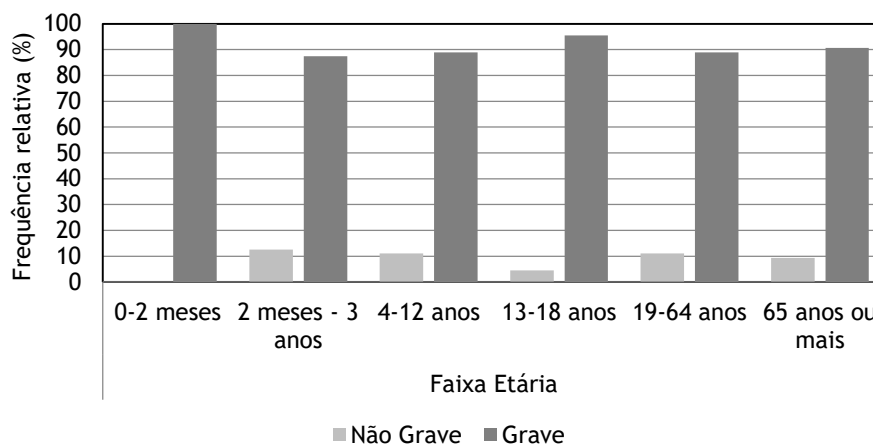


Gráfico 7- Relação entre a faixa etária e o grau de gravidade das notificações

Na amostra, o valor médio de idade demonstrou ser ligeiramente superior para os casos de gravidade, mas as diferenças observadas não foram significativas ( $t_{485}=-0,093$ ,  $p=0,926$ ). (Tabela 16)

Tabela 16- Relação gravidade com média de idades

GRAVIDADE	N	Média de idade	Desvio padrão	t	p
Não Grave	50	50.70	22.060	-0,093	0,926
Grave	437	50.99	20.803		



### 3.14 Relação sexo com grau de gravidade

A percentagem de gravidade provou ser superior para o género masculino e inferior para o feminino, sendo as diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2_{(1)}=6,635$ ;  $p=0,010$ ). (Tabela 17) (Gráfico 8)

Tabela 17- Relação sexo com grau de gravidade

		GRAVIDADE		
SEXO		Não Grave	Grave	Teste Qui-quadrado
Feminino	N	43	258	$\chi^2_{(1)}= 6,635$
	% no género	14,3%	85,7%	
Masculino	N	18	228	$p=0,010$ *
	% no género	7,3%	92,7%	

\*  $p<0,05$

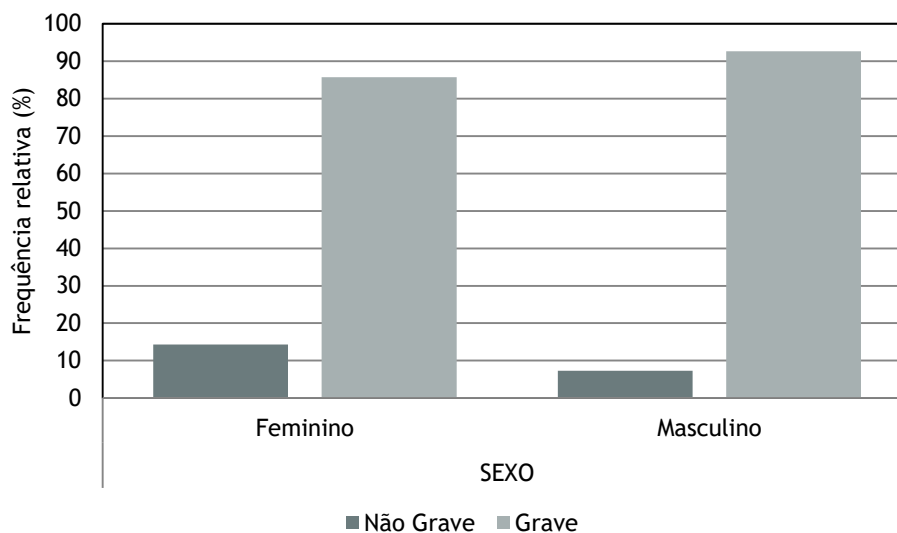


Gráfico 8- Relação sexo com grau de gravidade

### 3.15 Relação entre o ano de receção da notificação e via de notificação

A percentagem de via de notificação indireta foi superior para 2018, seguido de 2010 e 2009 e inferior para 2014 e 2017, acontecendo o inverso com a via direta, sendo as diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2_{(9)}=22,145$ ;  $p=0,008$ ). (Tabela 18) (Gráfico 9)

Tabela 18- Relação entre o ano receção da notificação e via de notificação

ANO RECEPÇÃO		VIAS DE NOTIFICAÇÃO		Teste Qui-quadrado
		Via Direta	Via Indireta	
2009	N	3	18	$\chi^2_{(9)}=22,145$  $p=0,008$ **
	% no ano	14,3%	85,7%	
2010	N	2	14	
	% no ano	12,5%	87,5%	
2011	N	4	19	
	% no ano	17,4%	82,6%	
2012	N	7	30	
	% no ano	18,9%	81,1%	
2013	N	7	37	
	% no ano	15,9%	84,1%	
2014	N	13	36	
	% no ano	26,5%	73,5%	
2015	N	20	63	
	% no ano	24,1%	75,9%	
2016	N	13	59	
	% no ano	18,1%	81,9%	
2017	N	15	41	
	% no ano	26,8%	73,2%	
2018	N	12	156	
	% no ano	7,1%	92,9%	

\*\*  $p<0,01$

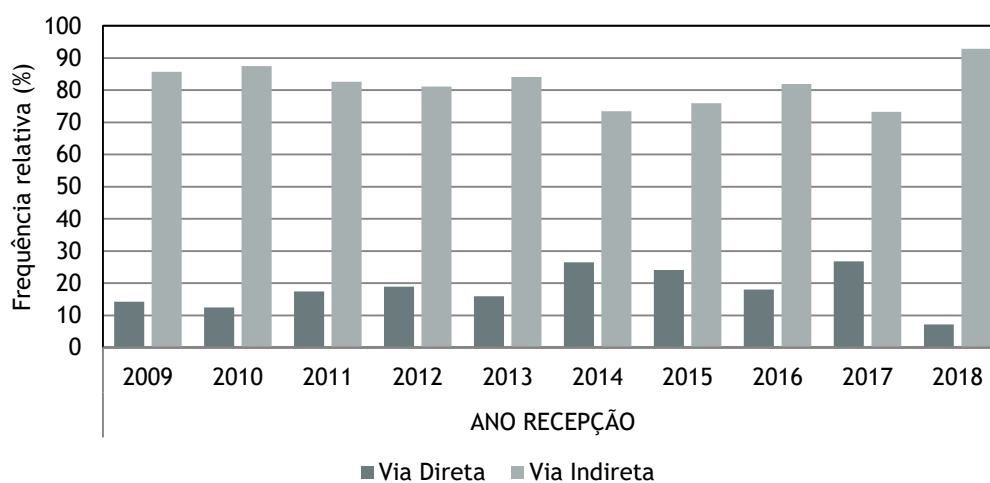


Gráfico 9- Relação entre o ano receção da notificação e via de notificação

### 3.16 Relação entre o ano de receção da notificação e grau de gravidade

A percentagem de gravidade constatou-se superior em 2014, seguido de 2013 e 2016 e inferior em 2017 e 2018, sendo as diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2_{(9)}=20,986$ ;  $p=0,013$ ). (Tabela 19) (Gráfico 10)

Tabela 19- Relação entre o ano receção da notificação e grau de gravidade

ANO DE RECEPÇÃO	GRAVIDADE		Teste Qui-quadrado
	Não Grave	Grave	
2009	N 2	19	$\chi^2_{(9)}=20,986$  p=0,013 *
	% no ano 9,5%	90,5%	
2010	N 1	15	p=0,013 *
	% no ano 6,3%	93,8%	
2011	N 2	21	
	% no ano 8,7%	91,3%	
2012	N 4	33	
	% no ano 10,8%	89,2%	
2013	N 2	42	
	% no ano 4,5%	95,5%	
2014	N 1	48	
	% no ano 2,0%	98,0%	
2015	N 6	77	
	% no ano 7,2%	92,8%	
2016	N 4	68	
	% no ano 5,6%	94,4%	
2017	N 9	47	
	% no ano 16,1%	83,9%	
2018	N 31	137	
	% no ano 18,5%	81,5%	

\*p<0,05

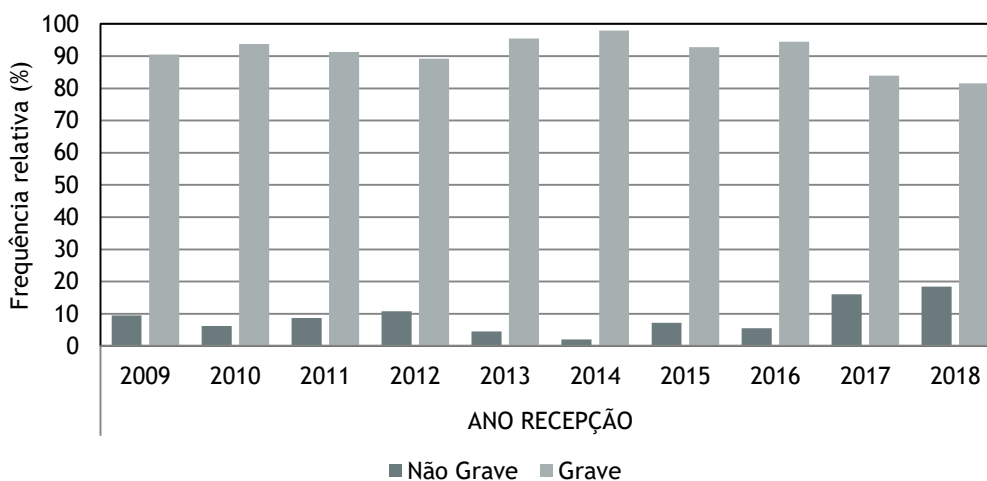


Gráfico 10- Relação entre o ano receção da notificação e grau de gravidade

### 3.17 Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade

A percentagem de gravidade foi superior para a via de notificação indireta e inferior para a via de notificação direta, sendo as diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2_{(1)}=71,516$ ;  $p<0,001$ ). (Tabela 20) (Gráfico 11)

Tabela 20- Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade

VIA DE NOTIFICAÇÃO	GRAVIDADE		Teste Qui-quadrado
	Não Grave	Grave	
Via Direta	N 34	62	$\chi^2_{(1)}=71,516$
	% na via 35,4%	64,6%	
Via Indireta	N 28	445	$p<0,001$ **
	% na via 5,9%	94,1%	

\*\*  $p<0,01$

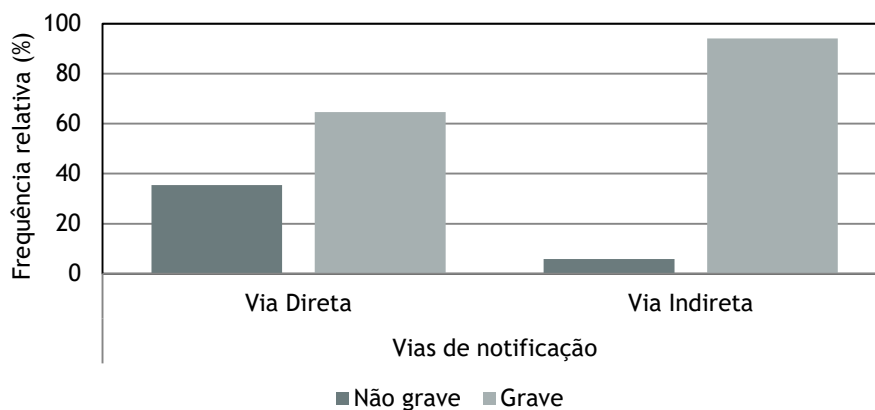


Gráfico 11- Relação entre as vias de notificação e o grau de gravidade

### 3.18 Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade

O valor do n.º de medicamentos suspeitos mostrou-se superior para a causalidade não atribuída, seguido de causalidade condicional e inferior para causalidade definitiva, seguida de causalidade provável e depois de causalidade possível e improvável, sendo as diferenças observadas estatisticamente significativas ( $\chi^2=56,72$ ,  $p<0,001$ ).

O valor de prova foi inferior a 5%, rejeitou-se a hipótese da distribuição dos valores do n.º de medicamentos ser igual para todos os tipos de causalidade: verificam-se diferenças significativas. (Tabela 21) (Gráfico 12)

Tabela 21- Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade

CAUSALIDADE	N	MÉDIA Nº		Qui <sup>2</sup> (KW)	p
		MEDICAMENTOS	SUSPEITOS		
Não atribuída	480	3,39	2,481	56,72	** <0,001
Improvável	3	2,33	2,309		
Possível	52	2,23	1,733		
Provável	26	1,46	1,101		
Definitiva	6	1,00	,000		
Condicional	2	3,00	,000		

\*\* p<0,01

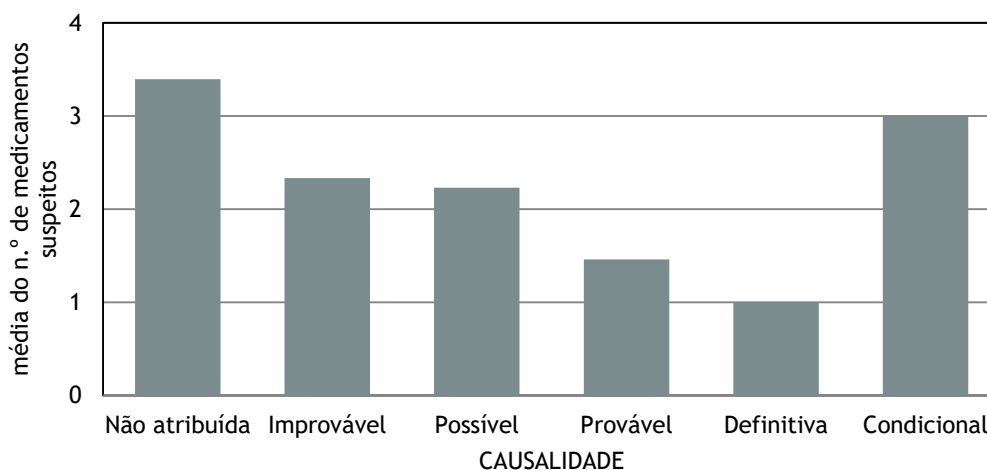


Gráfico 12- Relação entre o número de medicamentos suspeitos e o estudo de causalidade

### 3.19 Relação entre o estudo de causalidade e via de notificação

A percentagem de via de notificação indireta foi superior para causalidade não atribuída, seguida de causalidade condicional, e inferior para causalidade definitiva, seguida de causalidade provável e possível, sendo as diferenças estatisticamente significativas, de acordo com o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2_{(5)}=322,827$ ;  $p<0,001$ ). (Tabela 22) (Gráfico 13)

Tabela 22- Relação entre estudo de causalidade e via de notificação

CAUSALIDADE		VIAS DE NOTIFICAÇÃO		Teste Qui-quadrado
		Via Direta	Via Indireta	
Não atribuída	N	23	457	$\chi^2_{(5)}= 322,827$
	% no grupo	4,8%	95,2%	
Improvável	N	2	1	p=0,001 **
	% no grupo	66,7%	33,3%	
Possível	N	42	10	
	% no grupo	80,8%	19,2%	
Provável	N	22	4	
	% no grupo	84,6%	15,4%	
Definitiva	N	6	0	
	% no grupo	100,0%	,0%	
Condicional	N	1	1	
	% no grupo	50,0%	50,0%	

\*\* p<0,01

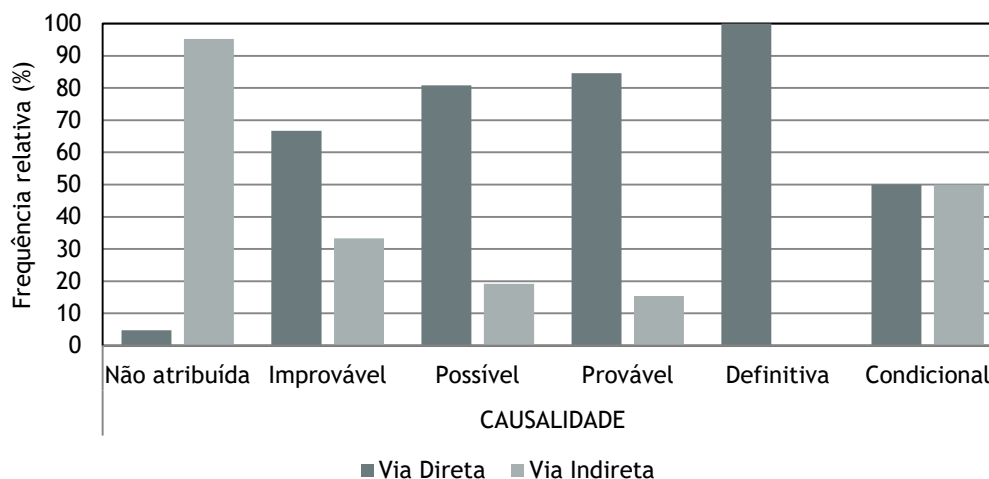


Gráfico 13- Relação entre estudo de causalidade e via de notificação

## Capítulo 4

### 4. Discussão dos resultados

#### 4.1 Discussão

A notificação de RAMs suspeitas permite identificar EAs, por vezes, não contemplados em ensaios clínicos antes da comercialização dos medicamentos. É assim, uma ferramenta de Farmacovigilância que permite um controlo de segurança dos medicamentos comercializados em ambiente real e numa população heterogénea. (9,11)

Com este estudo de análise das notificações relativas a corticosteroides reportadas ao SNF, verificámos uma tendência de aumento na taxa de notificação num período de 10 anos (2009-2018) apoiada pelo facto de no conjunto dos anos 2016, 2017, 2018 terem sido realizadas 52% das notificações estudadas. Os anos de 2016 e 2017 foram os únicos que registaram taxas de notificação inferiores aos anos anteriores. O ano de 2018 foi o que registou um maior número de notificações, 29,5%. Mesmo sendo este um dado limitado relativamente a um conjunto de fármacos, acompanha as tendências gerais do SNF de um aumento do número de notificações descritas para períodos de tempo anteriores. (11) Este aumento pode ser explicado por vários alertas de necessidade de controlo de EAs associados a corticosteroides. (2,22,23)

Em relação às características demográficas, a maioria dos doentes era do sexo feminino (55%) e de idades compreendidas entre os 19 e 64 anos (59,1%). A grande representatividade deste grupo pode ser devido à ampla amostra de idades contemplada neste intervalo de faixa etária, em relação aos restantes calculados. O sexo feminino é mais suscetível a desenvolver RAMs em comparação com o sexo masculino provavelmente devido a diferenças fisiológicas entre sexos e atitudes relativas à utilização de fármacos. (24)

Cada notificação pode contemplar vários medicamentos suspeitos para o EA descrito, contudo a lista de medicamentos suspeitos na maioria das notificações apresentou apenas um corticosteroide, 91,7%, e relatou-se um caso, em que, quatro corticosteroides estavam identificados como suspeitos. Neste último caso, os quatro corticosteroides estavam indicados como toma concomitante num doente com história de atopia, asma e rinite. Porém, as notificações que contemplavam três corticosteroides como medicamentos suspeitos foram relativos a casos com prescrições consecutivas dos mesmos. Duas destas notificações, em tratamento de trombocitopenia imune severa na gravidez, uma devido a linfoma folicular e um caso de terapêutica de nefrite lúpica. A prednisolona foi descrita como o corticosteroide suspeito em 65,6% das notificações. Num estudo semelhante acerca de RAMs desenvolvidas durante o internamento verificou-se que dentro da classe dos corticosteroides, a prednisolona também foi aquela com maior número de casos reportados. (25)

As RAMs estudadas foram notificadas maioritariamente por via indireta, 83,1%, ou seja, pelos TAIM dos medicamentos. Das notificações espontâneas, via direta, 49% foram realizadas

por médicos. Esta predominância da classe médica, verifica-se também num estudo de notificações espontâneas de RAMs durante 10 anos de atividade de uma Unidade de Farmacovigilância em Portugal. (26)

A informação relativa à forma de administração do corticosteroide suspeito não foi possível analisar em 48,3% dos casos. Comparando a via parentérica com a via oral, a via parentérica foi a mais notificada, 30,6%. Dependendo da doença em estudo e das formas farmacêuticas em análise, existem opiniões complementares quanto à existência e gravidade de EAs. Beleslin et al. (2014) refere que apesar da via intravenosa ser considerada mais eficaz e melhor tolerada que a via oral, EAs graves, incluindo casos fatais, são mais comuns nos doentes que fazem este tipo de tratamento.(2) Por outro lado, Lienert et al. (2013) em comparação com ciclos de 5 dias de metilprednisolona intravenosa, destinados a doentes em recaídas de doenças desmielinizantes do Sistema Nervoso Central, menciona que a prednisona oral em doses altas é igualmente eficaz, contudo existe um maior risco de EAs. (27) Ou seja, mesmo que os EAs associados a regimes orais não sejam tão graves, há uma maior propensão para um maior número de EAs nesse mesmo regime, em comparação com administrações intravenosas. Uma das razões que pode explicar, neste estudo, o maior número de casos de EAs em relação à via intravenosa, deve-se ao facto de efeitos menos graves em relação à via oral serem desvalorizados e subnotificados. Ilustrando um caso de EA grave associado à via intravenosa, Ferraro et al. (2015) refere que existem casos crescentes de hepatotoxicidade induzida por metilprednisolona intravenosa em doses altas, e que é importante a notificação destes devido ao seu potencial letal e para uma maior consciencialização dos riscos dos ciclos de corticosteroides intravenosos.(22) Beleslin et al. (2014) acrescenta que, contrariamente à administração intravenosa, casos de hepatite e insuficiência hepática não têm sido notificados em relação a regimes orais de altas doses de corticosteroides. (2)

Como referido anteriormente, os corticosteroides são fármacos com um papel importante em várias doenças e este trabalho vem comprovar isso mesmo. Os três grupos de motivos de prescrição mais relevantes foram: Fatores influenciadores do estado de saúde ou contacto com os serviços de saúde (17,2%), Neoplasias (16,9%) e Doenças do Sistema Imune (12,7%), não valorizando as notificações sem informação deste dado (13,2%). Do grupo, Fatores influenciadores do estado de saúde ou contacto com os serviços de saúde, 97 das 98 notificações reportadas dizem respeito à incorporação de corticosteroides em regimes de imunossupressão devido a transplante, para evitar a rejeição do mesmo. Apesar do seu papel já fundamentado na área da transplantação, têm vindo a ser estudados regimes imunossupressores sem este tipo de fármacos, de forma a minimizar a morbilidade que os seus EAs acarretam.(28) Rice et al. (2017) refere que os corticosteroides sistémicos possuem uma potente atividade anti-inflamatória, imunomoduladora e propriedades antineoplásicas e que por isso são indicados no tratamento de doenças, por exemplo, autoimunes e alguns tipos de neoplasias, apoiando assim os resultados obtidos. (1)

Das RAMs notificadas, 89,1% foram consideradas graves, e destas 63,8% clinicamente importantes. Apesar do grau de gravidade ser preocupante na maioria dos casos notificados,



42,7% evoluiu para cura e 14,8% encontrava-se em recuperação à data de notificação. Existem estudos que também concluem que os EAs devido a corticosteroides não são permanentes, mas sim transitórios. (29,30) Das 53 notificações (9,3%) que evoluíram para morte, 51,6% dos EAs encontrados estão presentes na *IME list*, sendo a maioria dos termos referentes a Infeções e Infestações. Somente 8 casos com desfecho morte foram analisados em termos de causalidade pela autoridade reguladora, e a conclusão foi de possível relação causal entre o EA notificado e o corticosteroide suspeito.

O SOC mais notificado foi Infeções e Infestações, 37,8%. EAs relativos a este grupo são dos que mais geram preocupação, visto serem comuns, aquando da utilização de corticosteroides, devido a possíveis alterações no perfil de leucócitos circulantes que contribui para um risco aumentado de infeções. (2,4,23) Num estudo de avaliação do perfil de EAs dos corticosteroides orais em asmáticos, realizado no Reino Unido, verificou-se uma forte relação com infeções.(31) Lv et al. (2017) concluiu através de um estudo sobre os efeitos da metilprednisolona oral em doentes com Nefropatia IgA, que o excesso de EAs graves, maioritariamente infeções, tem implicações na abordagem destes doentes, nomeadamente nas decisões clínicas e algoritmos de tratamento que contêm corticosteroides. Sugere ainda que se considere a profilaxia antibiótica ainda não recomendada em algoritmos da prática clínica. (32) Youssef et al. (2016) esclarece que apesar de existir um risco aumentado de infeções, ainda há controvérsias quanto a dose e duração do tratamento com corticosteroides necessários para aumentar substancialmente o risco, existindo também dúvidas sobre os tipos específicos de infeções mais envolvidos neste risco.(33)

O estudo de causalidade por parte da autoridade reguladora foi realizado em 15,6% das notificações. Em, 84,4%, não houve um estudo que confirmasse, negasse ou definisse uma probabilidade de relação causal entre o EA e o corticosteroide notificado. Dos casos estudados em termos de causalidade, 58,4% foram consideradas relações possíveis, 29,2% prováveis, 6,7% definitivas e 3,4% improváveis. Na prática, poucos EAs são considerados definitivos ou improváveis e na generalidade encontram-se entre os extremos, nos grupos: possível e provável.(18) Um dos fatores limitantes para uma avaliação exaustiva é a falta de informação relativa à notificação de um EA. Os critérios mínimos para que uma notificação seja válida são: a existência de um doente, de um notificador, de um ou mais EAs associado a um ou mais medicamentos suspeitos, pelo que aumenta o número de notificações incompletas. (10)

As RAMs suspeitas notificadas em relação a corticosteroides foram comparadas com o RCM e verificou-se que 54% já se apresentavam descritas. Apesar de, as RAMs não descritas no RCM representarem uma percentagem inferior, 38%, deve dar-se relevância especialmente àquelas em que a autoridade reguladora definiu uma relação de causalidade possível e provável, 7% e 1,87%, respetivamente. Assim, poderão surgir novos estudos sobre este conjunto de fármacos de forma a atualizar o seu perfil de segurança e respetivo RCM. O estudo de causalidade é uma avaliação risco-benefício essencial, e representa um dos maiores desafios da Farmacovigilância.(34) Quanto às atitudes demonstradas pelos profissionais de saúde em relação à notificação de RAMs, estudos revelam que menores taxas de notificação se devem a

convicções de que as RAMs graves estão bem descritas aquando da autorização de comercialização do fármaco e à incerteza de relação causal entre medicamento e o EA. (13,35)

A relação da faixa etária com o grau de gravidade não apresentou diferenças estatisticamente significativas. Por outro lado, a relação do sexo com o grau de gravidade, revelou que a percentagem de notificações graves é superior para o género masculino, independentemente de o género feminino apresentar uma taxa de notificação ligeiramente superior. Uma das razões apontadas para esta diferença entre sexos, relativamente ao grau de gravidade, é de que existe uma maior propensão feminina para a procura de cuidados de saúde e consequentemente as RAMs podem ter uma abordagem precoce, prevenindo desfechos mais graves. (24)

O ano de 2018 apresentou um aumento significativo do número de notificações, e também, a maior percentagem de via de notificação indireta em 10 anos. Este facto, deve-se provavelmente à mudança de panorama dos TAIM dos medicamentos que a partir de 2017 puderam também notificar reações não graves e que se refletiu também na percentagem de reações não graves superior em 2018, em comparação com os anos anteriores, 18,5%. (14) Mesmo com diferentes vias de notificação a maior percentagem de notificações, tanto da via direta como indireta é relativa a RAMs graves.

Relativamente ao número de medicamentos suspeitos para o EA descrito, não valorizando as notificações sem estudo de causalidade atribuído, obtém-se uma relação de causalidade condicional e improvável para um número médio superior de medicamentos suspeitos, 3,00 e 2,33, respetivamente. As conclusões, do estudo de causalidade, possível, provável e definitiva verificam-se associadas a um número médio de medicamentos suspeitos inferiores. Assim, podemos deduzir que existe uma probabilidade maior em estabelecer uma relação de causalidade positiva entre EA e medicamento suspeito, neste caso corticosteroide, quanto menor o número de medicamentos suspeitos, atuando estes como um fator de confusão.

Dependendo do tipo de via de notificação utilizada, existem diferenças estatisticamente significativas que demonstram uma maior percentagem de notificações com causalidade não atribuída em relação à via indireta e por sua vez uma maior percentagem de notificações com causalidade atribuída em relação à via direta. Deste modo, existe uma tendência para que RAMs notificadas por via direta, ou seja, por profissionais de saúde e utentes, sejam sujeitas a um estudo de causalidade por parte da Autoridade Reguladora.

## **4.2 Limitações do estudo**

Este estudo apresentou algumas limitações: a subnotificação de RAMs, o facto de algumas notificações apresentarem falta de informações, a ampla amostra que envolveu vários motivos para a prescrição do corticosteroide, tornando difícil a comparação com outros estudos e a ausência de estudo de causalidade na maioria das notificações, sendo por vezes impossível imputar o EA a um fármaco.

# Capítulo 5

## 5. Conclusão

O presente estudo consistiu na caracterização das RAMs a corticosteroides notificadas ao longo de 10 anos ao SNF e permitiu comprovar que:

1. A taxa de notificações de RAMs a corticosteroides tem vindo a aumentar;
2. O SOC mais comumente reportado foi Infeções e Infestações;
3. A maioria das notificações foi considerada grave.
4. A maioria das notificações não foi alvo de estudo de causalidade.

Assim sendo, apesar de um aumento de notificações de reações adversas aos corticosteroides é necessária uma consciencialização crescente para a sinalização destas situações. Ainda que sejam fármacos com benefícios e amplamente utilizados na prática clínica, é importante uma contínua revisão do seu perfil de segurança, visto que, ainda permanecem envolvidos em muitas reações classificadas como graves.

Para além disso, são necessários mais estudos de causalidade entre corticosteroide suspeito e evento adverso para que possam ser retiradas conclusões com maior evidência.

Atendendo aos resultados obtidos, são fundamentais mais alertas para a persistente notificação de RAMs, incluindo programas de ensino e divulgação nos media acerca da relevância deste dever enquanto utentes e formação de profissionais de saúde sobre a importância da Farmacovigilância. Posto isto, é desejável uma mudança de atitude enquanto profissionais de saúde e utentes, para um maior envolvimento durante o processo terapêutico e quando necessário serem portadores de ferramentas e estratégias para realizarem notificações completas.

Nesta área são necessários estudos mais abrangentes que relacionem dados de prescrição de corticosteroides a nível nacional com os dados de notificações do SNF, para estimar com maior precisão taxas de EAs e também estudos com objetivos semelhantes realizados noutros países para que se possam comparar realidades.

## Referências Bibliográficas

1. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39(11):2216-29. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
2. Beleslin BN, Ciric J, Zarkovic M, Stojkovic M, Savic S, Knezevic M, et al. Efficacy and safety of combined parenteral and oral steroid therapy in Graves' orbitopathy. *Hormones.* 2014;13(2):222-8.
3. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):817-34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.010>
4. Fleishaker DL, Mukherjee A, Whaley FS, Daniel S, Zeiher BG. Safety and pharmacodynamic dose response of short-term prednisone in healthy adult subjects: A dose ranging, randomized, placebo-controlled, crossover study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):1-10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1135-3>
5. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103(7):975-94. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.003>
6. Dan AEB, Thygesen TH, Pinholt EM. Corticosteroid administration in oral and orthognathic surgery: A systematic review of the literature and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2207-20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.04.019>
7. Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW, Woodward M, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1108-16.
8. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 4). Heads Med Agencies. 2017;(October):1-33. Disponível em: <http://www.jfda.jo/Download/JPC/TheGoodPharmacovigilancePracticev2.pdf>  
Visualizado a 16 Abril 2019
9. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro  
Pharmacovigilance in Portugal: Activity of the Central Pharmacovigilance Unit. 2015; Disponível em: [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)
10. EMA. EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1) EMA/873138/2011 Rev 1\*. 2014;(September 2014). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices> Visualizado a 16 Abril 2019
11. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema

- Português de farmacovigilância. *Acta Med Port.* 2012;25(4):241-9.
12. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. Who. 2002;1-52. Disponível em:  
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>
  13. Dos Santos Pernas SI, Herdeiro MT, Lopez-Gonzalez E, Da Cruz E Silva OAB, Figueiras A. Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):693-8.
  14. Infarmed. Envio de reações adversas para o Eudravigilance - Novas funcionalidades Circular Informativa nº105/CD/100.20.200.2017/08/18. Disponível em:  
<https://www.infarmed.pt/>. Visualizado a 2 Fevereiro 2020.
  15. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Disponível em: <https://www.meddra.org/>  
Visualizado a 25 Julho 2019
  16. Important medical event terms list version 22.1. Disponível em:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>  
Visualizado a 11 Novembro 2019
  17. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Disponível em:  
<https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1810466448> Visualizado a 20 Novembro 2019
  18. Organization WH, Oreagba IA, Usman SO, Olayemi SO, Oshikoya KA, Opanuga O, et al. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. *Uppsala Uppsala Monit.* 2014;48(3):194-203. Disponível em:  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOCausality\\_assessment.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOCausality_assessment.pdf)  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4335432&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>  
<http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>  
<http://scholar>.
  19. João Marôco. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 5a Edição. 2011. 990 p.
  20. Pestana, Maria Helena; Gageiro JN. *Análise de dados para Ciências Sociais - A complementaridade do SPSS*. 5a Ed. Rev. e corrigida, Edições Sílabo L, editor. 2008.
  21. Guimarães, R.C. e Sarsfield Cabral JA. *Estatística*. 2a Edição. Verlag Dashöfer; 2010.
  22. Ferraro D, Mirante VG, Losi L, Villa E, Simone AM, Vitetta F, et al. Methylprednisolone-induced toxic hepatitis after intravenous pulsed therapy for multiple sclerosis relapses. *Neurologist.* 2015;19(6):153-4.
  23. Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, Kaise M. Effectiveness of modified oral steroid administration for preventing esophageal stricture after entire circumferential endoscopic submucosal dissection. *Dis Esophagus.* 2018;31(7):1-6.
  24. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *EClinicalMedicine.* 2019;17:100188. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>

25. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4(2).
26. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Pereira AC, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(4):275-82.
27. Lienert C, Schawalder G, Findling O, Kamm CP, Humpert S, Mugglin A, et al. Tolerance of intravenous methylprednisolone for relapse treatment in demyelinating CNS disease. *Swiss Med Wkly*. 2013;143(May):1-6.
28. Vlachopoulos G, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Corticosteroid minimization in renal transplantation: Careful patient selection enables feasibility. *World J Transplant*. 2016;6(4):759.
29. Bast T, Richter S, Ebinger F, Rating D, Wiemer-Kruel A, Schubert-Bast S. Efficacy and tolerability of methylprednisolone pulse therapy in childhood epilepsies other than infantile spasms. *Neuropediatrics*. 2014;45(6):378-85.
30. Nieuwenhuis K, De Laat PCJ, Janmohamed SR, Madern GC, Oranje AP. Infantile hemangioma: Treatment with short course systemic corticosteroid therapy as an alternative for propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):64-70.
31. Bloechliger, M., Reinau, D., Spendlin, J., Chang, S. C., Kuhlbusch, K., Heaney, L. G., ... Meier, C. R. (2018). Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respiratory re 75*. doi:10.1186/s12931-018-0742-y. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res*. 2018 Apr 27;19(1):75.
32. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: The TESTING randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(5):432-42.
33. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):157-76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>
34. Naidu Rp. Causality assessment: A brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Perspect Clin Res*. 2013;4(4):233.
35. Herdeiro MT, Figueiras A, Polónia J, Jesus Gestal-Otero J. Physicians' Attitudes and Adverse Drug Reaction Reporting. *Drug Saf*. 2005;28(9):825-33.