

DJANILSON BARBOSA DOS SANTOS

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E
MONITORIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO
HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN

Fortaleza

2002

DJANILSON BARBOSA DOS SANTOS

**PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E
MONITORIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área de Concentração em Farmácia Clínica da Universidade Federal do Ceará para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho

Fortaleza
2002

FICHA CATALOGRÁFICA

Djanilson Barbosa dos Santos

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MONITORIZAÇÃO
DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO
HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Ciências
Farmacêuticas – Área de Concentração em Farmácia Clínica da
Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do
Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data da Aprovação: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho
(Orientadora)

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima

À meus pais, Djalma e Eunice ,
e às minhas irmãs Etienne e Edla por todo apoio.

Em especial à minha mãe

ELA

Força e beleza singular
É ela quem me ajuda a caminhar
Aonde quer que eu possa ir.

Antes, menina, jovem, mulher.
Hoje, mãe, menina, jovem, mulher.

És todo o diferencial.
És meu referencial.

Ela, sempre a mesma
Quem me ajuda a prosseguir
Aonde quer que eu possa estar.

Josy Costa

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo principal, a vida.

À Professora Dra. Helena Lutécia Luna Coelho, pelo apoio nesta trajetória de Mestrado e por ter-me despertado o interesse pela bioestatística.

À Adriana Parente Gomes, colega de mestrado, pela trajetória compartilhada na vida acadêmica e por nossa eterna amizade.

Aos amigos e amigas do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos, pelo apoio e compreensão nos últimos meses e paciência.

Aos funcionários da farmácia do Hospital Infantil Albert Sabin, pela colaboração para a realização desse projeto.

À Ana Rosa Montenegro Marques e Maria Auxiliadora Coutinho Moreira, bibliotecárias do Monte Tabor Hospital São Rafael, pela obtenção de artigos científicos e ter paciência comigo.

À Ana Lúcia F. Veneranda, estudante de farmácia, pela ajuda na coleta de dados.

À Dona Aracy Vieira Veras Oliveira, funcionária da farmácia do HIAS, pelo apoio, amizade em todos os momentos e por mostrar-me o verdadeiro valor da vida.

À Dona Catarina Maria do Carmo Santos, pelo apoio e amizade em todos os momentos.

À Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa (FUNCAP) por terem fornecido o suporte financeiro.

OBRIGADO, CRIANÇA !

Obrigado, criança, por você existir.

Um ser pequeno e frágil,

porém capaz de transformar nossas vidas.

Quem pode ficar indiferente

diante da força de seu carinho, de sua ternura, de sua inocência ?

Somos melhores com você e por você.

(autor desconhecido)

“Quem vive estudando, mas nunca pratica o que aprendeu, se aparece
com quem vive semeando, mas nunca ceifa.”

Talmud

RESUMO

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MONITORIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN. Autor: Djanilson Barbosa dos Santos [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará].

INTRODUÇÃO: A população pediátrica se ressentir dos poucos estudos que relacionem o perfil de utilização e ocorrência de reação adversa a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas.

OBJETIVOS: Descrever e avaliar a utilização de medicamentos e a ocorrência de reações adversas em pacientes pediátricos internados no Hospital Infantil Albert Sabin na perspectiva de contribuir para a redução dos agravos decorrentes do uso de medicamentos em crianças hospitalizadas.

METODOLOGIA: Estudo observacional longitudinal prospectivo, de seguimento de pacientes pediátricos hospitalizados por mais de 24 horas, em um hospital público de referência. Pacientes de 1-173 meses de idade foram incluídos no estudo no período de 01 de agosto a 31 de dezembro de 2001. Foram realizadas visitas diárias à enfermaria para inclusão ou acompanhamento de pacientes; entrevistas com as mães por meio de um questionário estruturado para levantar características sócio demográficas e antecedentes patológicos dos entrevistados, familiares e das crianças, revisão das prescrições e dos prontuários, conversa com médicos, enfermeiras e farmacêuticos quando necessário. As suspeitas de RAM foram avaliadas pelo CEFACE conforme a metodologia recomendada pelo Programa de Farmacovigilância da OMS. Na análise estatística foram utilizados o teste exato de Fisher, Student (t) e wilcoxon, considerando-se o nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS: Durante o período de estudo ocorreram 272 admissões predominantemente de crianças entre 1 e 23 meses de idade (47,4%); com mães de 1º grau completo ou incompleto de escolaridade (70,6%); famílias de renda familiar entre 1 e 5 salários mínimos (61,0%). Dentre as crianças admitidas, 265 foram expostas a medicamentos no hospital (97%), recebendo em média 6,4 (1-18) medicamentos; a média de permanência hospitalar foi de 14,7 (2-67) dias. O diagnóstico mais freqüente foi pneumonia (30%), a classe terapêutica mais prescrita foi Antiinfeciosos de Uso Sistêmico (25,9%). Foram detectados 420 eventos adversos; destes, 33 foram classificados como RAM. A incidência acumulada de RAM foi 12,5% (33/265) e a densidade de incidência 0,8% (33/4042 pacientes-dia monitorizados). A pele foi o órgão mais afetado (48,9%). O grupo terapêutico mais implicado foi Antiinfeciosos de Uso Sistêmico (53,2%). As RAM foram leves ou moderadas em 97,9% dos casos, 57,5% Prováveis e a maioria foi dose independente (55,3%). Na análise multivariada as chances de uma criança hospitalizada apresentar uma RAM cresceram com o número de medicamentos administrados, entre aqueles do sexo masculino, com menor idade (< 2anos) e internada anteriormente de 3 a 4 vezes.

CONCLUSÃO: Foi significativa a proporção de crianças menores de 2 anos usando medicamentos. A predominância do uso de antimicrobianos é esperado e determina o perfil de RAM detectados. A identificação de fatores de risco associado a RAM possibilita a seleção de subgrupos de pacientes pediátricos que requereriam maior racionalização terapêutica e avaliação da segurança de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: farmacoepidemiologia; medicamentos; pediatria.

ABSTRACT

DRUG UTILIZATION PROFILE AND MONITORING OF ADVERSE REACTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS IN THE HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN. Author: Djanilson Barbosa dos Santos [Mastership Dissertation – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará].

INTRODUCTION: The pediatric population is resented of the few existent studies that relate the utilization profile and occurrence of adverse drug reactions (ADR) in hospitalized children.

OBJECTIVE: To describe and to evaluate the drug utilization and the occurrence of adverse reactions in pediatric patients admissions at the Hospital Infantil Albert Sabin and in the perspective of contributing for the reduction of the current offences of the use of drug in hospitalized children.

METHODOLOGY: Observacional longitudinal Prospective study of intensive monitoring of hospitalized pediatric patients for more than 24 hours, in a public hospital of reference. Patients 1–173 months old were included in the study during August to December of 2001. Daily visits were performed to the infirmary for inclusion or attendance of patient; the mothers were interviewed through a structured questionnaire to lift socioemographic characteristics and pathological antecedents, family and of the children, revision of the prescriptions and the handbooks, talks with doctors, nurses and pharmacists when necessary. The suspected ADR were appraised for CEFACE according the methodology recommended by the Program of Pharmacovigilance of WHO. In the statistical analysis were used the exact test of Fisher, Student (t) and wilcoxon, considering the significância level $p < 0,05$.

RESULTS: During the study periods 272 admissions predominantly of children among 1 and 23 months of age (47,4%); with mothers of 1o degree complete or incomplete of education (70,6%); of income family income from 1 to 5 minimum wages (61,0%). Among the admitted children, 265 were exposed in the hospital (97%), receiving 6,4 on average (1-18) drugs; the average of hospitalar stay was of 14,7 (2-67) days. The most frequent diagnosis was pneumonia (30%), the most prescribed therapeutic classes was antiinfectives for systemic use (25,9%). 420 adverse events were detected; of these, 33 were classified as ADR. The cumulative incidence of ADR was 12,5% (33/265) and the density incidence 0,8% (33/4042 patient-day monitored). The skin was the most affected organ (48,9%). The therapeutic group more implicated was antiinfectives for systemic use (53,2%). The ADR were mild or moderate in over 97,9% of cases, 57,5% Probable and majority were independent dose (55,3%). In the analysis multivariada a hospitalized children chances to present a ADR grew with the number of administered drugs, among those male one, with smaller age (<2 years) and interned previously from 3 to 4 times.

CONCLUSIONS: It was significant the smaller children's 2 years old proportion using drugs. The predominance of the antimicrobianos use is waited and it determines the profile of ADR detected. The identification of factors associated risk with ADR it makes possible the subgrupos selection of patient pediatric that would request larger therapeutic rationalization and evaluation of the safety of drugs.

KEY WORDS: pharmacoepidemiology; drug; pediatrics.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

APRESENTAÇÃO

INTRODUÇÃO

16

1.1- Farmacoepidemiologia (Estudos de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância) 17

1.2- O paciente pediátrico e os estudos pré – clínicos de eficácia e segurança de medicamentos. 18

1.3- Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: meta-análise 21

1.4- Reações adversas a medicamentos em pediatria 35

JUSTIFICATIVA

55

2.1- Trabalhos realizados no Hospital Infantil Albert Sabin 56

OBJETIVOS

60

3.1- Objetivo geral 61

3.2- Objetivos específicos 61

METODOLOGIA

62

4.1- Desenho do Estudo 63

4.2- Local de Estudo 63

4.3- Seleção da amostra 64

4.4- Coleta de dados 64

4.5- Estudo Piloto 66

4.6- Descrição das Variáveis 67

4.7- Processamento dos dados 72

4.8- Análise de dados 72

4.9- Questões de ética 80

RESULTADOS	81
5.1- Descrição das características sócio-demográficas das mães e dos antecedentes familiares das crianças	82
5.2- Descrição das características das crianças hospitalizadas incluídas no estudo	87
5.3- Análise descritiva dos diagnósticos e das prescrições	93
5.4- Análise quantitativa do consumo de medicamentos	104
5.5- Caracterização do perfil dos eventos adversos	107
5.6 – Determinação de incidência acumulada (IA) e densidade de incidência (DI) de reação adversa a medicamento (RAM) durante o período de hospitalização	108
5.7 – Caracterização do perfil e classificação das reações adversas a medicamentos	108
5.8 – Análise dos prováveis fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas	115
DISCUSSÃO	122
6.1–Antecedentes sócio-demográficos e familiares das crianças hospitalizadas	125
6.2- Características das crianças hospitalizadas	125
6.3- Perfil de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas	128
6.4- Monitorização de reações adversas a medicamentos em crianças hospitalizadas	133
CONCLUSÕES	139
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	143
ANEXOS	155

LISTA DE TABELAS

1.3-Estudos de Utilização de Medicamentos em Crianças Hospitalizadas: Uma meta-análise

Tabela 1.3.1-Resumo dos estudos de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas selecionadas para meta-análise. 32

Tabela 1.3.2 -Uma estimativa geral da média de medicamentos/paciente e média de dias de hospitalizações em estudos de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas. 34

1.4- Reação adversa a medicamentos em pediatria

Tabela 1.4.1- Resumo de estudos prospectivos de RAM em crianças hospitalizadas 51

Tabela 1.4.2-Resumo de estudos prospectivos de RAM que induzem admissão em hospital pediátrico 53

Tabela 1.4.3-Resumo de estudos prospectivos de RAM em crianças ambulatoriais 54

4.6- Descrição das Variáveis

Tabela 4.6.1- Variáveis relacionadas as mães e antecedentes familiares 67

Tabela 4.6.2- Variáveis relacionadas as crianças internadas no HIAS 68

Tabela 4.6.3- Variáveis relacionadas aos medicamentos utilizados durante a hospitalização 70

Tabela 4.6.4- Variáveis relacionadas aos eventos adversos durante a hospitalização 70

Tabela 4.6.5- Variáveis relacionadas a RAM durante a hospitalização 71

5.1- Descrição das características sócio-demográficas das mães e dos antecedentes familiares das crianças

Tabela 5.1.1-Características sócio-demográficas das mães, responsáveis pelas crianças internadas – HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 83

Tabela 5.1.2-Descrição dos hábitos da mãe - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 84

Tabela 5.1.3-Descrição dos antecedentes patológicos familiares das crianças - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 84

Tabela 5.1.4-Distribuição dos familiares que apresentaram antecedentes patológicos - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 85

Tabela 5.1.5-Distribuição das mães em relação a conduta no uso de medicamentos antes do internamento das crianças - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 85

Tabela 5.1.6-Distribuição dos familiares das crianças internadas que apresentaram antecedentes associados a RAM - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 86

5.2- Descrição das características das crianças hospitalizadas incluídas no estudo

Tabela 5.2.1-Características das crianças no dia de internamento - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 87

Tabela 5.2.2-Perfil das crianças antes do período de hospitalização - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 88

Tabela 5.2.3-Antecedentes Patológicos das crianças incluídas no estudo - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 89

Tabela 5.2.4-Distribuição das crianças, de acordo com antecedentes alérgicos - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 90

Tabela 5.2.5-Perfil das crianças durante o período de hospitalização - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 91

5.3- Análise descritiva dos diagnósticos e das prescrições

Tabela 5.3.1-Distribuição dos pacientes pediátricos segundo diagnóstico de internação, de acordo com a Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição (CID 10, por capítulo) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 94

Tabela 5.3.2-Prevalência de prescrição das classes terapêuticas (1º nível - ATC) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 95

Tabela 5.3.3-Prevalência de prescrição dos 12 medicamentos mais prescritos e respectivas vias e intervalos de administração mais frequentes - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 96

Tabela 5.3.4-Distribuição de algumas variáveis de interesse na população infantil conforme especialidade pediátrica (total = 272) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 99

Tabela 5.3.5-Os 5 diagnósticos de internação mais freqüentes (CID 10, por sub-grupo) e 10 grupos terapêuticos mais prescritos (2º nível - ATC) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001. 101

Tabela 5.3.6-Os 4 diagnósticos de internação mais freqüentes (CID 10, por sub-grupo) e os 4 grupos terapêuticos mais prescritos (2º nível - ATC), segundo a faixa etária - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 103

5.4- Análise quantitativa do consumo de medicamentos

Tabela 5.4.1-Densidade de prescrição dos 12 medicamentos mais prescritos 769 (53,0%), em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 104

Tabela 5.4.2-Consumo de medicamentos, em DDP em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 106

5.5 - Caracterização do perfil dos eventos adversos

Tabela 5.5.1-Distribuição dos eventos adversos detectados entre 195 crianças hospitalizadas - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 107

5.7 – Características do perfil e classificação das RAM

Tabela 5.7.1-Reações adversas a medicamentos em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 110

Tabela 5.7.2- Classificação das reações adversas a medicamentos em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 114

5.8- Análise dos prováveis fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas

Tabela 5.8.1- Análise bivariada de fatores de risco para o desenvolvimento de RAM em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001. 117

Tabela 5.8.2 – Modelo final da análise multivariada para o aparecimento de RAM em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) – HIAS/Fortaleza (CE), agosto – dezembro/2001 121

APRESENTAÇÃO

Este estudo está centrado no campo da Farmacoepidemiologia que contempla os estudos de utilização de medicamentos e o acompanhamento da ocorrência de reações adversas em crianças hospitalizadas.

A introdução inclui uma meta-análise sobre estudos de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas e uma revisão sistemática sobre reação adversa a medicamento em pediatria. As duas revisões deverão ser encaminhadas para publicação em breve.

Na metodologia utilizada, temos o desenho de estudo, os procedimentos de coleta dos dados, os instrumentos de organização e análise dos dados.

Os resultados são apresentados em cinco capítulos, dos quais o capítulo 5.1 é representado pela descrição das características sócio-demográficas e dos antecedentes familiares das crianças. A descrição das características das crianças hospitalizadas incluídas no estudo é apresentada no capítulo 5.2. O perfil de utilização de medicamentos na enfermaria pediátrica é apresentado através da análise descritiva dos diagnósticos e das prescrições e análise quantitativa do consumo de medicamentos, capítulo 5.3 e 5.4 respectivamente, os quais farão parte de um outro artigo a ser publicado.

A ocorrência de eventos adversos é apresentada através da caracterização do perfil dos eventos adversos, capítulo 5.5, determinação de incidência acumulada (IA) e densidade de incidência (DI) de reação adversa a medicamentos (RAM), capítulo 5.6, caracterização do perfil e classificação das RAM, capítulo 5.7, fatores de risco associados a RAM em crianças hospitalizadas, capítulo 5.8, também constituirão em outro artigo a ser encaminhado para publicação.

INTRODUÇÃO

1.1- Farmacoepidemiologia (Estudos de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância)

A epidemiologia do medicamento, em seu estudo mais básico, é a história do fármaco na medicina e na saúde (LAPORTE, 1993). A Farmacoepidemiologia é um campo de estudo que constitui uma ponte entre a farmacologia, a terapêutica, a epidemiologia e a estatística. Conceitua-se a Farmacoepidemiologia como a aplicação do raciocínio e método epidemiológicos ao estudo dos efeitos, tanto benéficos quanto adversos, e do uso dos medicamentos na população (HARTZEMA, 1991).

Segundo Tognoni & Laporte (1989), a epidemiologia do medicamento e dos tratamentos (farmacoepidemiologia) compreende “o estudo do uso e dos efeitos” desta tecnologia nas populações humanas. Sendo composta por duas vertentes complementares que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: a farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos (EUM).

Entre as relevantes contribuições que a Farmacoepidemiologia oferece, podemos citar: informações que complementam aquelas resultantes dos estudos anteriores à comercialização - quantificando melhor a incidência e efeitos benéficos e adversos em relação ao uso de medicamentos, ao incluir grupo de pacientes ausentes em tais estudos como idosos, crianças e gestantes - os efeitos do uso prolongado e instruções sobre padrões de utilização de medicamentos.

O presente projeto envolve ambos os campos da Farmacoepidemiologia pois contempla a descrição do perfil de utilização de medicamentos em uma enfermagem pediátrica bem como o acompanhamento da ocorrência de reações adversas a medicamentos nos mesmos pacientes.

1.2- O paciente pediátrico e os estudos pré – clínicos de eficácia e segurança de medicamentos.

Manifesta-se na literatura científica, na área de pediatria, a preocupação de profissionais e de gestores da área de saúde com a falta de dados científicos que fundamentem a utilização de medicamentos em crianças. Normalmente, tais informações são obtidas de ensaios clínicos apresentados pelas indústrias farmacêuticas para a obtenção de registro dos medicamentos, sendo esses realizados invariavelmente em adultos (BONATI, 1999; CHOONARA, 1999). É dessa maneira que a indústria farmacêutica busca a concessão do registro de medicamentos em pediatria, devido a uma variedade de razões: dificuldades práticas em organizar ensaios clínicos em crianças, menor incentivo financeiro para o mercado de fármacos em pediatria do que para o de adultos; preocupações sobre a toxicidade dos medicamentos e inexperiência em conduzir ensaios clínicos em crianças (KEARNS, 1997).

Por motivos legais, éticos e econômicos, pacientes pediátricos não são incluídos em ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos portanto, os efeitos dos mesmos não são avaliados em crianças antes da concessão do registro pela autoridade reguladora (BONATTI 2000; SHIRKEY, 1999). Além disso, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nessa faixa etária se modificam ao longo do tempo, o que a torna particularmente vulnerável ao uso inadequado de medicamentos (IMPICCIATORE, 1999; BONATI, 2000; SHIRKEY, 1999). As poucas tentativas de ensaio clínico pre-comercialização envolvendo crianças tiveram como foco a eficácia de medicamentos, raramente monitorando a segurança dos mesmos (CONROY, 2000). Portanto, na fase IV (pós-comercialização), os medicamentos passam a ser usados em crianças, de forma empírica e muitas vezes questionável (RANE, 1992). Tal realidade leva a “American Society of Hospital Pharmacists” a considerar a população pediátrica como verdadeiros órfãos terapêuticos, constituindo um desafio singular para o provedor de assistência farmacêutica (ASHP, 1994).

O processo de registro de autorização dos medicamentos surgiu como resposta para reações adversas que ocorrem em adultos e em particular em crianças recém-nascidas, - como a síndrome do bebê cinzento causada pelo cloranfenicol (SUTHERLAND, 1959), - e no feto em desenvolvimento, como a focomelia causada pela talidomida (McBRIDE, 1961; LENZ, 1967). Medicamentos utilizados dentro dos critérios de registro de autorização podem ser então menos prováveis de causar reações adversas do que medicamentos usados sem registro ou prescritos para indicações não aprovadas (TURNER, 1999). O objetivo da concessão de registro de um medicamento é garantir a sua qualidade e promover o uso seguro e efetivo.

Muitos medicamentos utilizados para tratar crianças hospitalizadas não têm registro, como por exemplo a preparação de uma suspensão a partir de um comprimido na farmácia de um hospital, ou são prescritos para indicações não aprovadas, como por exemplo a solução retal de diazepam para crianças menores de 1 ano de idade (não existe autorização para esta faixa etária) (TURNER, 1997; TURNER, 1998). Há um considerável interesse dos países da Europa (CHOONARA, 1998) e dos Estados Unidos (NAHATA, 1997; COTE, 1996) sobre este assunto.

Apesar disso, estudos recentes tem mostrado que mesmo em países desenvolvidos, como Estados Unidos, Itália e Alemanha, medicamentos novos, desprovidos de estudos específicos na população pediátrica, são bastante utilizados em adultos e crianças, às vezes como substitutos para outros já bem conhecidos e eficazes, mesmo no tratamento de problemas comuns, como otite média aguda, por exemplo (KIMBEL, 1992; PICHICHERO, 1994). Segundo Conroy (2000) dois terços das crianças hospitalizadas e 90% das crianças recém – nascidas recebem medicamentos que não tem registro ou prescritos para indicações não aprovadas.

As crianças diferem de adultos em relação a farmacocinética e farmacodinâmica (WALSON, 1993). Além do mais, uma criança ainda está se desenvolvendo fisicamente e mentalmente, por isso elas são particularmente vulneráveis a possíveis efeitos nocivos dos medicamentos. Poucas informações estão disponíveis sobre o risco de prescrição de medicamentos em pediatria, alguns

estudos sugerem que há riscos aumentados de toxicidade (TURNER, 1999; CONROY, 2000, 2001).

Portanto, é importante se conhecer quais são os medicamentos utilizados em crianças e identificar aqueles que são nocivos. Embora este assunto esteja atraindo a atenção dos profissionais da área pediátrica, a monitorização dos problemas relacionados ao uso de fármacos em crianças ainda é escassa, o que impede uma análise aprofundada dos riscos e benefícios a que elas estão expostas (BONATI,1994).

Questões relacionadas à seleção de fármacos, dosagens, monitorização terapêutica, e cuidados especiais em pediatria contam mais com empiricismo e experiência profissional do que com dados para sua resolução. segundo a Organização Mundial de Saúde cerca de 60% dos medicamentos utilizados em pediatria podem estar isentos de valor terapêutico (MATHESON, 1992).

1.3- Estudos de Utilização de Medicamentos em Crianças Hospitalizadas: uma meta-análise

Drug utilization Studies in hospitalized children: A meta-analysis

Abstract This paper discusses the drug utilization studies (DUS), in the treatment of patient pediatric, using as method a review of meta-analysis of published studies that evaluated the profile of drug utilization in hospitalized children at the several countries. Studies were identified through a search of the MEDLINE, IBICT, IPA and LILACS databases of 1966 to April of 2002. They were excluded of the revision the works that approached the use of treatments specific farmacológicos and conditions specific nosológicas. Fifteen studies were selected, being performed at eight different countries. The variables considered for meta-analysis were: average of drugs for patient (aD/p) and average of days of hospitalization for patient (aH/p). The meta-analytical values for aD/p were 3,8 (IC 95%: 3,1-4,6); for aH/p it was 7,3 (IC 95%: 5,6-8,8). The number of DUS, in that area, is still small, several studies don't quantify important variables as aD/p and aH/p.

Key Word Drug utilization; hospitalization; children

Resumo Discute –se neste trabalho os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM), no tratamento de pacientes pediátricos, utilizando como método uma revisão de meta-análise de estudos publicados que avaliaram o perfil de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas nos diversos países. Os estudos foram identificados através de pesquisa nos banco de dados MEDLINE, IBICT, IPA e LILACS de 1966 a abril de 2002. Foram excluídos da revisão os trabalhos que abordavam o uso de tratamentos farmacológicos e condições nosológicas específicas. Quinze estudos foram selecionados, sendo realizado em oito países diferentes. As variáveis consideradas para meta-análise foram: média de medicamentos por paciente (mM/p) e média de dias de hospitalização por paciente (mH/p). Os valores meta-analíticos para mM/p foi 3,8 (IC 95%: 3,1–4,6); para mH/p foi 7,3 (IC 95%: 5,6–8,8). O número de EUM, nessa área, ainda é pequeno, vários estudos não quantificam variáveis importantes como mM/p e mH/p.

Palavras-chave Utilização de medicamentos; hospitalização; crianças

1.3.1- Introdução

A OMS define, de forma abrangente, os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) como sendo aqueles referentes “à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais, e econômicas resultantes” (WHO, 1997). Tais estudos constituem uma estratégia de racionalização do uso de medicamentos (PEPE, 1994), sendo recomendados como ferramenta para a avaliação da qualidade do serviço prestado, para a comparação dos padrões de prescrição médica e para a redução dos custos de hospitalização (FOSARELLI, 1987; JONES, 1991).

Na década de sessenta foram publicados os primeiros estudos sobre a utilização de medicamentos (LAWSON *et al.*, 1972; BERGMAN, 1975; WESSLING, 1990) tendo sido realizados em indivíduos adultos hospitalizados ou não (SCHOLLENBERG, 1980; LAPORTE, 1983; LEFF, 1987; STEWAR, *et al.*, 1991; ECKERT, 1991).

As evidências de que haviam diversos problemas na seleção e prescrição de fármacos, originaram o interesse em conhecer sua utilização, particularmente em grupos populacionais não envolvidos nos ensaios clínicos pré-comercialização, especialmente as crianças (FOSARELLI, 1987; MATHESON, 1992; NELSON *et al.*, 1988; RYLANCE *et al.*, 1988; STROM, 1987).

Por motivos legais, éticos e econômicos, pacientes pediátricos não são incluídos em ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos portanto, os efeitos dos mesmos não são avaliados em crianças antes da concessão do registro pela autoridade reguladora (BONATTI 2000; SHIRKEY, 1999). Além disso, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nessa faixa etária se modificam ao longo do tempo, o que a torna particularmente vulnerável ao uso inadequado de medicamentos (IMPICCIATORE, 1999; BONATI, 2000; SHIRKEY, 1999). As poucas tentativas de ensaio clínico pré-comercialização envolvendo crianças tiveram como foco a eficácia de medicamentos, raramente monitorando a

segurança dos mesmos (CONROY, 2000). Portanto, na fase IV (pós-comercialização), os medicamentos passam a ser usados em crianças, de forma empírica e muitas vezes questionável (RANE, 1992). Tal realidade leva a “American Society of Hospital Pharmacists” a considerar a população pediátrica como verdadeiros órfãos terapêuticos, constituindo um desafio singular para o provedor de assistência farmacêutica (ASHP, 1994).

Diversos autores consideram que, embora tenham sido feitos avanços importantes em farmacologia clínica pediátrica ainda há carência de informações em muitos aspectos relevantes para a terapêutica, particularmente em farmacocinética, farmacodinâmica, e farmacoepidemiologia (KOREN,1989; SOUMERAI, 1990; KAUFFMAN, 1992; GILMAN, 1992; SPIELBERG, 1992). A escassez de investigações englobando uso de medicamentos e população infantil, é ressaltada também por Mathesson em 1991 e DUKES em 1993, apesar deste último reconhecer o crescimento dos estudos de utilização de medicamentos, seus métodos e usos, em outras áreas. A necessidade de investigações englobando uso de medicamentos e população infantil, é vista por MORELAND, 1978; SOUMERAI, 1990; MATHESSON,1991; BONATI, 1994, como prioritária quando se objetiva avaliar consumo de medicamentos.

Alguns estudos relatam o uso extensivo de medicamentos sem registro ou prescritos para indicações não aprovadas em pediatria e neonatos hospitalizados (TURNER, 1998; CONROY, 1999) e também em monitorização intensiva prospectiva de reação adversa a medicamento em crianças (HUGHES, 1994; GILL, 1995).

A presente meta-análise tem como objetivo a análise sistemática dos resultados de EUM publicados na literatura científica internacional que avaliaram o perfil de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas. Se justifica, por sua tentativa de fornecer dados mais fidedignos para a avaliação da utilização de medicamentos, no tratamento de pacientes pediátricos, permitindo fazer sugestões para algumas ações de planejamento estratégico para novas investigações sobre este tema no Brasil.

A meta-análise poderia ser considerada um grande estudo, ao reunir dados de diversos trabalhos. Embora críticas existam em relação à meta-análise (WOLF, 1986), este modo de revisão da literatura vem ganhando cada vez mais relevância na literatura médica.

Pretendemos com esse estudo contribuir para o melhor uso da prescrição racional de medicamentos, para a redução dos agravos iatrogênicos e custos socioantropológicos associados ao uso de medicamentos na população em estudo.

1.3.2- Metodologia

Foi realizada uma meta-análise de estudos publicados. As meta-análises se propõem a ser a análise além da análise, um “método de integração estruturada e estatística de numerosos resultados de pesquisa, da sua análise e da sua síntese” (JENICEK, 1987). Seria ainda um “método que utiliza resultados de coleções de artigos de pesquisas com o objetivo de responder a questões precisas, geralmente de modo quantitativo” (LOUIS *et al.*, 1985).

Local de realização e período dos estudos

Estudos descritivos realizados em ambiente hospitalar em quaisquer países, a partir da década de 70.

Critérios de inclusão dos estudos

Foram incluídos na meta-análise estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos) de utilização de medicamentos em pediatria realizados exclusivamente em ambiente hospitalar, que contivessem dados gerais dos pacientes e informações consideradas suficientes sobre o perfil de utilização de medicamentos, bem como uma das seguintes variáveis: número médio de medicamentos utilizados por paciente e média de dias de hospitalização.

Critérios de exclusão dos estudos

Foram excluídos os estudos focalizados em morbidades ou tratamentos farmacológicos específicos. Foram igualmente excluídas as publicações que não forneceram os dados individuais dos pacientes e as variáveis referidas nos critérios de inclusão.

Estratégia de Pesquisa

Foi realizada uma revisão bibliográfica para identificar os estudos que atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos. Para isso, foram pesquisados os banco de dados Medline, de janeiro de 1966 a abril de 2002, Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (ibict), de janeiro 1982 a abril de 2002, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), de janeiro 1966 a abril de 2002 e Literatura Latinoamericana y Del Caribe em Ciências de la Salud (LILACS), de 1982 a abril de 200. As palavras-chave utilizadas foram: “drug utilization”, “drug use”, “drug prescription”, “hospitalized children”, “paediatric hospital”, “hospitalized paediatric patients”, “utilização de medicamentos”, “uso de medicamentos”, “prescrição de medicamentos”, “crianças hospitalizadas”, “hospital pediátrico”, “pacientes pediátricos hospitalizados”. Os resumos/abstracts selecionados através da pesquisa nos bancos de dados foram examinados em busca de artigos que atendessem aos critérios de seleção. Completou-se a revisão através de minuciosa análise da bibliografia referida nos artigos identificados pelo método acima.

Procedimento de Revisão

Foram coletadas informações sobre variáveis referentes à população de pacientes envolvidos nos estudos, tais como: sexo, idade, história medicamentosa, diagnóstico, tempo de permanência no hospital, média de dias de hospitalização; e dados relativos aos tratamentos: número médio de medicamentos por prescrição, frequência de prescrição por grupo terapêutico.

1.3.3- Resultados

Foram identificados nas fontes pesquisadas, quarenta e três artigos completos sobre o tema “utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas”, dos quais apenas 15 atendiam aos critérios de inclusão. Foram excluídos vinte e oito estudos, quinze por que focalizavam tratamentos farmacológicos específicos (antibióticos– doze artigos; outros grupos farmacológicos – três artigos), nove porque envolviam grupos de crianças selecionadas pela patologia (5 sobre infecções das vias respiratórias, 3 sobre meningites, 1 sobre o vírus da imunodeficiência) e quatro porque não informavam nenhuma das duas variáveis exigidas para a inclusão. Dois dos trabalhos identificados, através do banco de dados LILACS, haviam sido realizados no Brasil (MEINERS, 2001; CASTRO,2002), mas não puderam ser incluídos na meta-análise, pois não atendiam os critérios de inclusão.

As características gerais dos 15 estudos incluídos na meta-análise são apresentadas na **tabela 1.3.1**. Observamos que 80% teve delineamento prospectivo e 40% incluiu crianças atendidas em instituições exclusivamente pediátricas. Os estudos analisados foram realizados em 8 países diferentes, sendo 2 da Alemanha, 4 Estados Unidos da América, 2 Índia, 2 Espanha, 1 Chile, 2 Escócia, 1 Nigéria e 1 Zimbábue. O período em que os estudos foram realizados incluiu 5 estudos na década de 70, 5 nos anos 80 e 5 na década de 90.

A duração das investigações foi de 128 meses (10,7anos), que variou de 3 meses a 36 meses ($X = 9,9$; $DP = 8,2$). A média de idade dos pacientes foi relatada em sete estudos, que variou de 2,4 a 6,8 anos, sendo a média de 4,5 anos ($DP = 1,6$ anos; mediana = 3,9 anos) (**tabela 1.3.1**).

Os estudos envolveram de 97 a 5267 crianças, de neonatos a adolescentes, sendo a média de 931,5 crianças ($DP = 1284,6$; mediana = 500,0) (**tabela 1.3.1**). As diferenças no número de crianças hospitalizadas e faixas etárias podem estar relacionadas aos diferentes critérios utilizados na seleção de pacientes para coleta de dados ou de inclusão de crianças a serem monitoradas. Em alguns estudos pacientes com período de hospitalização menor de 24 horas, da oncologia e

com infecções de HIV foram excluídos. (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; MITCHELL *et al.*, 1979). Estes fatores, juntamente com as diferenças na disponibilidade de medicamentos e nos hábitos de prescrição médica de cada país, poderiam explicar a variabilidade do número de medicamentos usados por cada criança (1,5 – 7,6 medicamentos/paciente) (**Tabela 1.3.2**).

Todos os trabalhos apresentaram o número médio de medicamentos por paciente que variou de 1,5 – 7,6 medicamentos, sendo a média de 3,8 (DP = 1,4; mediana = 3,8). A média meta-analítica geral estimada que foi 3,8 (IC 95%: 3,1 – 4,6) medicamentos/paciente em crianças hospitalizadas (**tabela 1.3.2**).

Apenas nove estudos informaram o número médio de dias de hospitalização por paciente variando de 3,2 – 9,0 dias, sendo a média 7,3 (DP = 2,1; mediana = 7,9) (LAWSON *et al.*, 1972; WHYTE, 1977; MITCHELL *et al.*, 1979; MORELAND, 1978; BRYANT, 1983; NHACHI, 1992; GONZALES-MARTIN, 1998; MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; DHARNIDHARKA, 1999). A **tabela 1.3.2** mostra a média geral meta-analítica estimada que foi de 7,3 (IC 95%: 5,6 – 8,8) dias de hospitalização/paciente.

1.3.4- Discussão

O nosso trabalho foi uma tentativa de integrar os resultados de estudos de utilização de medicamentos envolvendo crianças hospitalizadas. Um grande problema neste tipo de revisão de literatura é trabalhar com estudos realizados com metodologia diferente, consistindo para o meta-analista grande dificuldade a tarefa de decidir quais estudos farão parte da meta-análise (WOLF, 1986). Segundo Chaves *et al.* (1995), a comparação de estudos muito diferentes é como se comparar “maçãs e laranjas” e a definição rigorosa dos critérios de inclusão dos estudos objetiva solucionar tal problema. Por outro lado, à medida em que aumentamos os critérios de inclusão, reduzimos o número de estudos abarcados pela meta-análise e perdemos a capacidade de mostrar o panorama das publicações sobre o assunto, tal como em uma revisão sistemática convencional.

Corremos também o risco de excluir artigos relevantes para a compreensão do problema em estudo.

No presente trabalho, por exemplo, como havíamos definido que os estudos selecionados não poderiam abordar o uso de tratamentos farmacológicos específicos, alguns trabalhos publicados em boas revistas especializadas, que não preenchiam este último critério foram rejeitados (HOUTEN *et al.*, 1998; SINKOWITZ *et al.*, 1997). No entanto tal critério nos pareceu fundamental visto que evitou a inclusão de estudos inadequados do ponto de vista metodológico podendo levar a resultados espúrios.

A pesquisa da literatura em nosso trabalho envolveu a utilização de banco de dados computadorizado MEDLINE, IBICT, IPA, LILACS. Tivemos o cuidado de, ao identificar cada trabalho, conferir todas as referências listadas, na tentativa de localizar possíveis artigos suplementares. Garfield (1991) assinala que, a depender da área revisada, pode-se ter um grande número de falsos-positivos (estudos irrelevantes identificados) e número não conhecido de falsos negativos (estudos relevantes não encontrados).

É possível que tenhamos deixado de identificar algum artigo que pudesse ser incluído na revisão, mesmo levando em consideração que o MEDLINE é largamente utilizado na prática médica, indexando grande número de publicações e que as palavras-chave empregadas nos tenham parecido suficientemente abrangentes.

Características dos quinze estudos envolvidos na meta-análise

As classes terapêuticas mais utilizadas pelas crianças hospitalizadas foram muito semelhantes aos achados de outros estudos. Os antibióticos, de oito estudos (53%), foram os medicamentos mais consumidos. No estudo de Oviawe (1989) os grupos terapêuticos mais prescritos foram antibióticos, antipiréticos/analgésicos, antimaláricos e antidiarréicos correspondendo a 64% dos medicamentos prescritos. Observou-se que foram prescritos antimaláricos

adequadamente (em 95,6% dos casos) enquanto antibióticos eram prescritos inadequadamente (em 22,5% casos). Das 832 vezes que os antibióticos foram prescritos, 566 (68%) eram desnecessários.

O diagnóstico mais freqüente relatado, de sete estudos (47%), foi infecções do trato respiratório. Summers (1986) um dos estudos não incluído na meta-análise, realizado em Medunsa, na África, estabeleceu que os diagnósticos de admissão predominantes foram: doenças infecciosas (42%), distúrbios respiratórios (18,2%), distúrbios perinatais (14,9%) e deficiências nutricionais (9,9%), sendo a maior diferença entre o estudo de Nhachi (1992) incluído para meta-análise, realizado em Zimbabue, no mesmo país, foi a gastro-enterite e condições respiratórias como problemas de saúde predominantes. Isto está possivelmente relacionado ao fato de que Hospitais de Parirenyatwa e de Harare em Zimbabue, serem centros de referência que recebem pacientes de toda parte do país, conseqüentemente obscurecendo outros diagnósticos mais críticos que podem acontecer.

Média de medicamentos/paciente

Em relação a média de medicamentos/paciente, nove estudos (60%) estão fora do intervalo de confiança da média meta-analítica geral estimada. Moreland (1978) observou nos dois anos de seu estudo, que a proporção de crianças expostas a medicamentos era constante e elevada, não diferenciando de adultos. Das crianças que usaram medicamentos, a grande maioria usou pelo menos três, a média de medicamentos/paciente foi 2,5 em comparação com duas vezes aquele número para adultos. Está média baixa de medicamentos/paciente concorda com os resultados de outros estudos, como o realizado na Escócia (WHYTE, 1977) que recebeu uma média de 2,3 medicamentos/paciente, o realizado em Liverpool (CHOONARA, 1984) recebendo uma média de 1,5 medicamentos/paciente. O mais baixo uso de medicamentos por criança pode estar relacionada à duração mais curta de permanência em hospital.

Média de dias de hospitalização/paciente

Em relação a média de dias de hospitalização/paciente, quatro estudos (44%) estão fora do intervalo de confiança da média meta-analítica geral estimada. No estudo de Nhachi (1992) realizado na África em dois hospitais, onde os dias de hospitalização/paciente foi no total 8,8 dias. A duração de dias de hospitalização era mais longo em hospital de Harare que em hospital de Parirenyatwa. Isto é possivelmente aceito devido a grande incidência de casos mais sérios em hospital de Harare, que requer um período de recuperação longo, por exemplo sepsis, AIDS, meningites etc. e os casos em hospital de Parirenyatwa eram principalmente infecções, procedimentos operativos e convulsões febris, os quais têm um período de recuperação mais curto. Esta média de hospitalização/paciente concorda com outros estudos, como o realizado em Boston (LAWSON *et al.*, 1972) que teve uma média de 9,0 dias de hospitalização/paciente, e o realizado na Escócia (WHYTE, 1977) que teve uma média de 8,9 dias de hospitalização/paciente. Com isso a duração de dias de hospitalização mais longo pode estar relacionado com a incidência de casos mais sérios.

1.3.5- Conclusão

Considerando os problemas relacionados com a aplicação direta dos ensaios clínicos na população pediátrica, os estudos de utilização de medicamentos devem ser, tanto em países industrializados quanto em países em desenvolvimento, uma prioridade de uma política nacional de saúde.

Nesse sentido, podemos mostrar quanto a utilização na prática desvia-se das condições sob as quais os medicamentos foram originalmente estudados e, a partir dos desvios detectados incentivar os profissionais da área pediátrica, principalmente do Brasil a testar hipóteses, propor mudanças, educar e investigar novamente.

Tabela 1.3.1. Resumo dos estudos de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas selecionadas para meta-análise.

Autor, ano de publicação	Local	Período de Observação	População Idade	Delineamento
Lawson ,1972	Hospital Pediátrico Boston (EUA)	12 meses	361 crianças Faixa: 0-12anos	Prospectivo
McKenzie, 1973	Hospital Terciário Flórida (EUA)	8 meses	658 crianças Idade não relatada	Prospectivo
Whyte, 1977	Hospital Terciário Pediátrico Escócia	10 meses	844 crianças Idade não relatada	Prospectivo
Moreland, 1978	Hospital Tayside Escócia	1974 – 1975 12 meses	5267 crianças Faixa (4sem - 12 anos)	Retrospectivo
Mitchell, 1979	Hospital Terciário Pediátrico Boston (EUA)	1974 – 1977 36 meses	1669 crianças Média: 6,8 anos	Prospectivo
Bryant, 1983	Hospital Geral Comunitário EUA	6 meses	160 crianças Média: 6 anos	Transversal
Choonara, 1984	Hospita Terciário Pediátrico Liverpool (Alemanha)	6 meses	268 crianças Idade não relatada	Prospectivo
Nahata, 1988	Hospital Univeritário Colombo	Não relatada	97 crianças Idade não relatada	Prospectivo

Oviawe, 1989	Hospital Universitário Nigéria	3 meses Janeiro/Março 1985	1450 crianças Média: 4 anos Faixa: 6 sem – 15 anos	Prospectivo
Vasquez De La Villa, 1989	Hospital Universitário Granada (Espanha)	12 meses	597 crianças Média: 46 ± 21 meses Faixa: 1-8 anos	Prospectivo
Nhachi, 1992	Hospital Central Parirenyatwa e Harare Zimbabue	6 meses	500 pacientes ±28,7 ms Parirenyatwa ±18,5 meses Harare	Retrospectivo
Gonzales-Martin, 1998	Hospital Terciário Santiago (Chile)	Janeiro/ Dezembro 1997 12 meses	219 crianças Média: 3,8 anos Faixa: 5 dias-15 anos	Prospectivo
Martinez-Mir, 1999	Hospital Terciário Pediátrico Valência (Espanha)	7 meses	512 crianças Mediana: 8,5 mses Faixa: 1-24 meses	Prospectivo
Turner, 1999	Hospital Terciário Pediátrico Liverpool (Alemanha)	Outubro 1995 – Dezembro 1996 3 meses	1046 admissões Mediana: 1 ano Faixa: 1dia – 18 anos	Prospectivo
Dharnidharka, 1999	Hospital Terciário Topiwala (Mumbai)	6 meses	347 crianças Faixa: 0 – 12 anos	Prospectivo

Tabela 1.3.2. Uma estimativa geral da média de medicamentos/paciente e média de dias de hospitalizações em estudos de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas.

Autor, ano de publicação	Revista Científica Abreviar nome revistas	Média medic/paciente	Média hospit/paciente
Lawson, 1972	Pediatric Clinics of North America	4,3	9,0
McKenzie, 1973	American Journal Hosp. Pharm.	4,2	-
Whyte, 1977	Acta Paediatr Scand	2,3	8,9
Mitchell, 1979	American Journal of Epidemiology	7,6	8,4
Moreland, 1978	Europ. Journal Clinical Pharmacology	2,5	7,9
Bryant, 1983	Am. Journal Hospital Pharm.	3,5	4,1
Choonara, 1984	Arch Dis Child	1,5	-
Nahata, 1988	J Clin Pharm Ther	4,8	-
Oviawe, 1989	West African Journal of Medicine	4,7	-
Vasquez De La Villa, 1989	An. Esp. Pediatr.	3,8	-
Nhachi, 1992	Central African Journal of Medicine	3,5	8,8
Gonzales-Martin, 1998	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	3,8	3,2
Martinez-Mir, 1999	Br. Journal Clinical Pharmacol.	2,9	7,4
Turner, 1999	Acta Paediatr	4,3	-
Dharnidharka, 1999	Indian Journal Public Health	3,4	7,9
Média da Meta-Análise		3,8 (IC 95%: 3,1 – 4,6)	7,3 (IC 95%: 5,6–8,8)

1.4- Reações adversas a medicamentos em pediatria

Adverse drug reactions in pediatric

Resumo: O objetivo desta revisão bibliográfica é explorar e comparar as informações derivadas de estudos observacionais prospectivos sobre reações adversas a medicamentos (RAM) em pediatria. Foi realizada uma busca sistemática de estudos de RAM que abordassem a sua ocorrência em crianças atendidas em ambulatório, hospitalizadas ou que foram internadas devido a RAM. Os estudos foram identificados através de pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, IPA e LILACS de 1966 a setembro de 2002. Foram excluídos da revisão os trabalhos que abordavam o uso de tratamentos farmacológicos e condições nosológicas específicas. Vinte estudos foram incluídos na revisão. Em crianças hospitalizadas a faixa de incidência de RAM foi 4,4% - 18,1%; em crianças ambulatoriais foi 0,75% - 11,1% e as que causaram admissão hospitalar foi de 0,6% - 4,3% entre os estudos. O número de estudos em reações adversas a medicamentos em pediatria, ainda é pequeno, justificando a necessidade de mais investigações nessa área para um uso mais seguro dos medicamentos.

Palavras-chave: estudos observacionais; reação adversa a medicamento; pediatria

Abstract: The aim of this bibliographical revision is to explore and to compare the information derived from prospective observational studies of adverse drug reactions (ADR) in pediatric. A systematic search of studies was performed of ADR that approached outpatient children, hospitalized or were interned due to ADR. The studies were identified through a search of the MEDLINE, IPA and LILACS databases of 1966 to September of 2002. They were excluded of the revision the works that approached the use of treatments farmacológicos and conditions specific nosológicas. Twenty studies were included in the revision. In hospitalized children the ADR incidence ranged from 4,4% to 18,1%; in outpatient children was 0,75% to 11,1% and that caused admission hospitalar was 0,6% to 4,3% among the studies. The number of adverse drug reactions study in pediatrics, is still small, justifying the need of more investigations in that area for a safer use more of drugs.

Key Word: observational studies; adverse drug reactions; pediatric

1.4.1- Introdução

O conceito de farmacovigilância, proposto por autores Tognoni & Laporte (1989), abrange “a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”. A farmacovigilância se preocupa, principalmente, em identificar e prevenir as reações adversas a medicamentos (RAM) não detectadas nos ensaios clínicos de pré-comercialização.

A partir dos anos 50, a descrição de efeitos nocivos de medicamentos observados em crianças, (anemia hemolítica provocada pela vitamina K² hidrossolúvel, efeito tóxico das sulfamidas, novobiocina e cloranfenicol; turgescência da fontanela e coloração anormal dos dentes após a exposição a tetraciclina com o atraso posterior do crescimento), suscitou crescente interesse pela detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes pediátricos.

Estudos de vigilância pós-comercialização (Farmacovigilância), estudos epidemiológicos do uso de medicamentos em faixas etárias mais jovens indicam que a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) pode variar de 2 a 71%, dependendo dos grupos de pacientes estudados e do método usado para detectar RAM (CIRKO-BEGOVIĆ, 1989; COLLINS, 1974; GILL, 1995; GONZALEZ-MARTIN, 1998; KRAMER, 1985; MCKENZIE, 1973; MITCHELL, 1979; TURNER, 1999). A frequência de reações adversas a medicamentos como causa de internação hospitalar varia de 0,6% a 4,3% conforme (MITCHELL *et al.*, 1988; MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999). Os grupos terapêuticos mais frequentemente incluem antineoplásicos, anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatórios não esteroidais.

A maioria desses estudos não deixa claro se trabalham com a definição de RAM adotada pela OMS, como “uma reação nociva, mas não intencional que ocorre após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas na espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para modificar uma função fisiológica” (WHO, 1969; EDWARDS, 1994). Nesta definição as “doses normais” distingue reações adversas de envenenamento, considerando

que o mecanismo responsável pelas reações não é observado (MEYBOOM *et al.*, 2000).

Atualmente, as RAM estão compreendidas entre os eventos adversos a medicamentos que segundo Edwards (1994) define como “qualquer ocorrência médica desfavorável que pode apresentar durante o tratamento com o medicamento, mas que necessariamente não tem uma relação causal com este tratamento”. Este termo, eventos adversos a medicamentos, é mais amplo que a reações adversas a medicamentos e inclui está, em sua concepção mais tradicional segundo a definição da OMS, e também os efeitos nocivos produzidos por erros de medicação (LEAPE, 1995).

Aplicando-se a definição de RAM pela OMS, Bonati *et al.* (1990), encontraram em um hospital pediátrico italiano a incidência de RAM maior em unidade de atenção intensiva neonatal comparada com outras unidades, de 11 a 30%. Nesse mesmo estudo, identificaram uma freqüência de RAM mais elevada em crianças prematuras particularmente na presença de algum dos seguintes fatores: idade gestacional < 28 semanas, apnéia, uso de ventilação mecânica, nutrição parenteral total, insuficiência renal e/ou hepática.

As crianças, por motivos legais, éticos e econômicos, não são incluídas em ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos (SHIRKEY, 1999), portanto, os efeitos destes não são avaliados na população infantil antes da concessão do registro pela autoridade reguladora. De acordo com alguns autores (CORNELISSEN, 1992; BENINI, 1993; PARKINSON, 1997) é possível realizar ensaios clínicos adequados na população infantil embora as dificuldades sejam maiores do que em outros grupos de idade.

Os custos elevados, a responsabilidade implicada e as exigências regulamentares freqüentemente agem como obstáculos para a realização de ensaios clínicos controlados adequados em crianças (BONATI, 2000). Além disso, até recentemente, as poucas tentativas de realização desses estudos focalizavam

apenas a eficácia dos medicamentos e não avaliavam a sua segurança (CONROY, 2000).

As crianças são "órfãos terapêuticos", não só devido a exclusão deste grupo etário dos estudos prévios à comercialização dos medicamentos, mas também por não serem objeto de estudo mais freqüente da farmacoepidemiologia, principalmente no que tange às reações adversas. A literatura médica é rica em investigações sobre efeitos adversos em pacientes adultos mas não em crianças, particularmente no contexto hospitalar (BATES *et al.*, 1995a, 1995b; BOWMAN; CARLSTEDT; BLACK, 1994; STEEL *et al.*, 1981; BENNETT; LIPMAN, 1997; MILLER, 1973).

Tais deficiências fazem com que os pediatras prescrevam para crianças medicamentos cujas indicações não foram aprovadas para essa faixa etária "*off label*", aumentando o risco de toxicidade (CONROY, 2000). Isso ainda acontece, embora o estudo da farmacoterapia pediátrica venha tendo um maior desenvolvimento nos últimos anos em países da Europa e nos E.U.A. (BONATI, 1999).

Foi publicada uma meta-análise sobre a incidência geral de RAM em pacientes hospitalizados nos E.U.A., a qual revelou que as reações adversas a medicamentos estariam entre a quarta e a sexta causa de morte, depois das doenças cardíacas, câncer e acidentes vasculares cerebrais naquele país, até mesmo quando os medicamentos são usados em doses adequadas e para indicações corretas (LAZAROU *et al.*, 1998).

Em outra meta-análise publicada em 2001 por Impicciatore e colaboradores, foram identificados 17 estudos prospectivos da ocorrência de RAM em pediatria. Os autores calcularam a incidência geral de RAM em crianças hospitalizadas, a partir do resultado de nove estudos identificados, obtendo um valor de 9,53% (IC 95%; 6,81 – 12,26). Em crianças atendidas em ambulatório, a média dos resultados de três estudos analisados foi de 1,46% (IC 95%; 0,7 – 3,03) e a

contribuição das RAM para as internações hospitalares (cinco estudos identificados), ficou em torno de 2,09% (IC 95%; 1,02 – 3,77).

Como dissemos anteriormente, o número de estudos publicados sobre incidência de RAM em pediatria é bastante reduzido e não foi identificado nenhuma investigação dessa natureza realizada no Brasil que tenha sido publicada em revistas científicas.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de fazer uma análise comparativa de estudos realizados em diferentes realidades quanto a frequência, severidade e características de RAM na população pediátrica. Tal análise tem por fim fundamentar a realização de investigações dessa natureza no Brasil, para estimar os riscos da exposição de nossas crianças aos medicamentos. Nesta revisão nós identificamos estudos prospectivos de reações adversas a medicamentos em pediatria e estimamos um resumo quantitativo de algumas variáveis.

1.4.2- Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos publicados sobre a ocorrência de reações adversas a medicamentos em pediatria. A revisão sistemática da literatura científica é um exercício qualitativo e subjetivo sobre o valor das evidências reunidas acerca de uma determinada hipótese, ou seja, uma reflexão do autor sobre uma seleção abrangente de dados e análises de trabalhos realizados por outros investigadores sobre certo tema e publicados em revistas científicas indexadas.

Local de Estudo

Estudos prospectivos para detectar reações adversas a medicamentos em crianças em quaisquer países, a partir de janeiro de 1960 a setembro de 2002.

Crêterios de inclusão dos estudos

Foram incluídos, na revisão sistemática, estudos observacionais prospectivos de reações adversas a medicamentos em pediatria que apresentavam o cálculo da incidência de RAM, mesmo relacionado a tratamento.

Crêterios de exclusão dos estudos

Foram excluídos os estudos focalizados em grupos farmacológicos ou patologias específicas. Foram igualmente excluído os observacionais retrospectivos.

Estratégia de Pesquisa

Foi realizada uma revisão bibliográfica para identificar resumos/*abstracts* que atendessem aos cr terios de inclusão estabelecidos. Para isso, foram pesquisados os banco de dados *Medline*, de janeiro de 1966 a setembro de 2002, *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA), de janeiro de 1966 a maio de 2002 e Literatura Latinoamericana y Del Caribe em Ciências de la Salud (LILACS), de janeiro de 1982 a setembro de 2002. As palavras-chave utilizadas foram: “*adverse drug reaction*”, “*drug therapy/ adverse effects*”, “*hospitalized children*”, “*paediatric hospital*”, “*hospitalized paediatric patients*”, “reação adversa a medicamento”, “farmacoterapia/ efeitos adversos”, “criança hospitalizadas”, “hospital pediátrico”, “pacientes pediátricos hospitalizados”. As referências dos resumos/*abstracts* selecionados através da pesquisa nos bancos de dados foram examinadas em busca de artigos que atendessem aos cr terios de seleção. Completou-se a revisão através de minuciosa análise da bibliografia contida nos artigos obtidos pelo método acima.

Procedimentos de Revisão

Foram coletadas informações sobre variáveis referentes aos pacientes envolvidos nos estudos, tais como; idade, medicamentos utilizados, número de medicamentos por prescrição e dados sobre as reações adversas, tais como:

imputabilidade (WHO, 1993), severidade (WHO, 2002), órgãos e sistemas mais afetados, grupos farmacológicos mais envolvidos e fatores de risco para RAM.

1.4.3- Resultados

Foram identificados vinte e dois estudos publicados sobre o tema “reações adversas a medicamentos em pediatria” no período de janeiro de 1966 a setembro de 2002. Um dos estudos foi excluído porque focalizava apenas pacientes pediátricos da hematologia - oncológica (COLLINS, 1974), e outro porque não apresentava informações suficientes para se estimar a incidência de RAM (DHARNIDHARKA, 1993).

Vinte estudos satisfizeram os critérios de inclusão, dos quais onze (**Tabela 1.4.1**) envolveram crianças hospitalizadas (BUAJORDET, 2002; JONVILLE-BÉRA, 2002; MARTINEZ-MIR, 1999; TURNER, 1999; GONZALEZ-MARTIN, 1998; GILL, 1995; VAZQUES DE LA VILLA, 1989; CHOONARA, 1984; MITCHELL, 1979; WHYTE, 1977; McKENZIE, 1973), cinco (**Tabela 1.4.2**) estudos focalizavam especificamente RAM como causa de internação hospitalar (McKENZIE, 1976; YOSSELSOON-SUPERSTINE, 1982; MITCHELL, 1988; MARTINEZ-MIR, 1996; EASTON, 1998) e quatro (**Tabela 1.4.3**) envolveram crianças atendidas em ambulatório hospitalar (SANZ, 1987; CIRKO-BEGOVIC, 1989; MENNITI-IPPOLITO, 2000; KRAMER, 1976)

Todos os estudos selecionados tiveram um delineamento do tipo observacional prospectivo, sendo realizados em dez países diferentes: Estados Unidos (4 estudos), Espanha (4 estudos), Grã-Bretanha (3 estudos), França (2 estudos), Canadá (2 estudos), Escócia (1 estudo), Chile (1 estudo), Israel (1 estudo), Austrália (1 estudo) e Itália (1 estudo). A maior parte dos estudos abordou a incidência de RAM em crianças hospitalizadas (11/21).

Em conjunto os estudos cobriram uma população de 37267 pacientes, variando de 260 a 7890 pacientes ($X = 1774,6$; IC 95%: 849,4 – 2699,8), sendo 20,7% hospitalizados. A duração total das investigações foi de 335 meses (28 anos),

variando de 1 mês a 123 meses, sendo a média de 18,6 meses (IC 95%: 3,6 – 33,6). A média de idade dos pacientes variou de 8,5 a 99 meses, sendo a média de 43,9 meses (DP = 32,2; mediana = 39,0 meses; IC95%: 20,8 – 66,9).

RAM em crianças hospitalizadas

A **tabela 1.4.1** resume as características dos estudos selecionados de acordo com o autor e ano de publicação. A duração das investigações foi de 128 meses (10,7anos), variando de 1 mês a 36 meses ($X = 11,6$; DP = 10,8). O tamanho da amostra total dos estudos foi de 7718 pacientes, variando de 260 a 1669 crianças ($X = 701,6$; DP = 414,7). A média de idade dos pacientes foi relatada em seis estudos, variando de 8,5 a 81,6 meses, sendo a média de 43,2 meses (DP = 28,5 meses; mediana = 45,6 meses).

A amplitude da faixa de incidência de RAM foi de 4,4% a 18,1%. Sete estudos classificaram RAM quanto a causalidade e a proporção de reações do tipo provável variou de 32% a 100% entre os estudos. A severidade das reações foi relatada em seis estudos, sendo que a frequência das reações do tipo grave variou de 4,4% a 27,9%.

Dois estudos apresentaram 3 casos de RAM que resultaram em óbito e foram classificadas como fatais. O primeiro deles (MACKENZIE *et al.*, 1973) relata que uma criança hospitalizada em uso de uma hiper alimentação por via venosa apresentou tromboflebite e depois para uma síndrome da veia cava superior indo a óbito. No outro estudo, Martinez-Mir *et al.* (1999) não houve descrição dos 2 casos de óbito ocorridos também em crianças hospitalizadas.

RAM que causaram admissão em hospital pediátrico

A **tabela 1.4.2** resume as características dos estudos sobre RAM que causaram internação hospitalar selecionados, de acordo com o autor e o ano de publicação. A duração das investigações foi de 175 meses (14,6 anos), variando de 7 a 132 meses ($X = 58,3$; DP = 65,4). O tamanho total da amostra dos estudos foi de

13202 pacientes, variando de 512 a 6546 crianças ($X = 2640$; $DP = 2477$). A média de idade dos pacientes variou de 9,0 a 99,0 meses, sendo a média de 43,2 meses ($DP = 63,6$ meses; mediana = 54,0 meses), somente dois estudos relataram a média de idade dos pacientes (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1996; EASTON *et al.*, 1998).

A Incidência de RAM entre as causas de internação variou de 0,6% a 4,3%. Todos os estudos classificaram RAM quanto a causalidade, sendo a proporção de reações do tipo provável de 30% a 96% entre os estudos. A severidade das reações foi relatada em três estudos, nos quais foram registrados as reações do tipo grave que ocorreram com frequência de 38,1% no estudo de Martinez-Mir em 1999; 38,9% no estudo de Mckenzie em 1976; 45,0% no estudo de Yosselson-Superstine em 1982.

Dois trabalhos apresentaram RAM que resultaram em óbito. O estudo de Mackenzie *et al.* (1976), identificou 4 casos fatais (5,5%): aplasia da medula óssea e pneumonia associadas ao uso de citosina arabinoside e 6-tioguanina, depressão da medula óssea e infecção induzida pela vincristina, prednisona e 6-mercaptopurina, cardiotoxicidade induzida pela digoxina, hemorragia e trombocitopenia induzida pela vincristina, daunomicina e L-asparaginase. Em outro estudo Mitchell *et al.* (1988) apresentavam dois casos de óbitos atribuídos a complicações cardíacas induzidas pela toxicidade da teofilina aumentada pelo uso da eritromicina e o outro foi atribuído a complicações da anestesia geral.

A proporção de admissões induzidas por reações adversas a medicamentos (5 estudos) variou com a idade em dois trabalhos. No estudo de Mitchell *et al.* (1988) se verificou que as taxas de incidência de RAM aumentavam da primeira infância até os 5 anos de idade e tendiam a ser relativamente estáveis depois dessa idade (X^2 para tendência 11,8; $p < 0,05$). No estudo de Mckenzie *et al.* (1976) a frequência de admissão por causa de RAM para crianças até os 6 anos de idade foi menor, considerando que as crianças maiores de 6 anos foram mais admitidas devido a ocorrência de uma reação adversa a medicamento ($p < 0.01$).

RAM em pacientes pediátricos ambulatoriais

A **tabela 1.4.3** resume as características dos estudos selecionados de acordo com o autor e ano de publicação. A duração das investigações foi de 32 meses (2,7anos), que variou de 3 meses a 14 meses ($X = 8,0$; $DP = 5,8$). O tamanho da amostra total dos estudos foi de 16347 pacientes, variando de 1327 a 7890 crianças ($X = 3269,4$; $DP = 2682,3$). A média de idade dos pacientes não foi relatada nos estudos, teve um estudo que relatou a mediana de idade dos pacientes de 28,8 meses (KRAMER *et al.*, 1985).

Temos dois cálculos de incidência de RAM, uma em relação aos pacientes expostos a medicamentos que a faixa foi de 0,75% a 2,7% e a outra em relação aos tratamentos que foi de 11,1%. Três estudos classificaram RAM quanto a causalidade, a proporção de reações do tipo provável variou de 33% a 84,1% entre os estudos. A severidade das reações não foi relatada em quatro estudos.

Um estudo calculou a incidência de RAM em relação aos tratamentos, no estudo de Kramer *et al.* (1985) um total de 3181 crianças diferentes visitou o serviço de pediatria durante um ano e recebeu 4244 tratamentos. Reações adversas eram notáveis em 473 (11,1%) destes tratamentos. De 534 reações adversas, 24 foram classificadas como definida e 179 como provável.

Dois estudos informou a incidência de RAM de acordo com faixas etárias. Em um estudo o risco de RAM foi mais alto em crianças menores de 1 ano de idade comparada com outras faixas etárias (3,4% vs 1,4%) (MENNITI-IPPOLITO *et al.*, 2000). No outro estudo Kramer *et al.* (1985), verificou que os pacientes abaixo de 1 ano de idade desenvolveram mais RAM que os pacientes mais velhos.

2.2.4- Discussão

Os diversos artigos analisados, nesta revisão sistemática, apresentaram características dos pacientes incluídos, bem como dos medicamentos envolvidos, de uma amostra geograficamente variada de estudos observacionais prospectivos,

método utilizado para detectar reações adversas a medicamentos em pediatria. Os resultados do trabalho devem ser interpretados levando em conta a heterogeneidade dos estudos selecionados nos quais não há uma padronização sequer do que se entende por reação adversa, do método de avaliação da associação entre a exposição ao medicamento e o sinal/sintoma observado ou mesmo de como os casos são coletados.

A revisão bibliográfica sistemática, comparativamente à meta-análise tem maior risco de subjetividade e dá resultados menos precisos. Por outro lado, ela tem um caráter menos reducionista, pois permite a inclusão de uma variedade maior de estudos, o que aumenta a nossa sensibilidade para a detecção de aspectos interessantes e pouco freqüentes.

Incidência de Reação Adversa a Medicamentos

Em nosso trabalho foram incluídas populações pediátricas que foram monitorizadas prospectivamente, sem restrição quanto à metodologia empregada para identificar RAM. Porém, até mesmo entre aqueles estudos que utilizavam metodologia semelhante, há variabilidade significativa nas taxas de incidência informadas. Essa heterogeneidade poderia ser parcialmente explicada pelo número diferente de medicamentos administrados às crianças em cada estudo.

Outras variáveis, talvez mais esclarecedoras, como idade dos pacientes, diagnósticos e hábitos de prescrição de medicamentos não eram suficientemente informadas e por isso não foram consideradas na análise. Outro fator que poderia justificar as diferenças nas incidências encontradas pode ser a variabilidade nos métodos de determinação da ocorrência de RAM (por exemplo: notificação espontânea, busca ativa de casos e registro de RAM por meio de entrevistas diretas com os pacientes), que envolve subjetividade considerável dependendo do julgamento clínico do médico e de outros profissionais da área de saúde.

Em pacientes pediátricos hospitalizados

Os resultados apresentados pela maioria dos trabalhos analisados sugerem que, em pacientes hospitalizados, a frequência de RAM aumenta com o tempo de hospitalização e com o número de medicamentos administrados a que o paciente foi exposto. Por outro lado, a Incidência de RAM variou com a faixa etária das crianças envolvidas, tal como foi observadas nos trabalhos de Martinez-Mir *et al.* (1999), Vasquez De La Villa *et al.* (1989), Whyte (1977). A inclusão de pacientes intoxicados e em tratamento oncológico também poderia explicar a ampla variação das Incidências observáveis (MCKENZIE *et al.* 1973; WHYTE *et al.* 1977; MITCHELL *et al.* 1979).

A Incidência de RAM descrita no trabalho de Martinez-Mir *et al.* (1999), realizado em hospital pediátrico da Espanha, foi de 16,6%, uma das mais altas, comparada com a incidência de 4,4% do estudo realizado em Granada (Espanha) por Vasquez De La Villa *et al.* (1989) envolvendo uma amostra de tamanho semelhante, com crianças de 1 a 8 anos. Já Whyte (1977) verificou que 6% dos pacientes pediátricos hospitalizados, em Escócia, apresentaram RAM, mas o autor incluiu crianças de 0 a 16 anos de idade.

A inclusão de pacientes com diferentes graus de morbidade, tal como pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) ou em estado grave, pode explicar a diferença nas Incidências observáveis no estudo de Choonara *et al.* (1984) que foi de 5,6% e no estudo de Gill *et al.* (1995) que foi de 7%. Este último estudo foi o único identificado na revisão sistemática que estudou prospectivamente a incidência de RAM em crianças extremamente doentes ou internadas na UTI.

Conforme Turner (1999), as reações adversas também foram mais frequentes nas crianças expostas a medicamentos sem registro ou para indicações não aprovadas em comparação com aqueles registrados e de uso adequado. Neste estudo as reações adversas foram associadas a 6% dos medicamentos prescritos sem registro ou para indicações não aprovadas em comparação a 3,9% das prescrições dos medicamentos com registro (RR=1,55, IC95%: 1,19–2,03). Este

estudo constatou que as reações adversas em crianças hospitalizadas são mais freqüentes nas prescrições de medicamentos sem registro (*unlicensed*) ou para indicações não aprovadas (*off-label*) (TURNER, 1999).

Como causa de internação hospitalar

As doenças causadas pelos medicamentos constituem uma causa importante de internação hospitalar, nos trabalhos analisados essa incidência variou de 0,6% a 4,3% (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1996; MCKENZIE *et al.*, 1976; MITCHELL *et al.*, 1988; YOSSELSOON-SUPERSTINE *et al.*, 1982; EASTON *et al.*, 1998). No estudo publicado por (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1996) relatou uma incidência de RAM de 4,3% como causa de internação em hospital pediátrico.

Em pacientes pediátricos ambulatoriais

O uso de medicamentos e a nosologia dentro e fora do hospital são consideravelmente diferentes, sendo que a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria é utilizada fora do hospital. Sabendo-se que o maior consumo de medicamentos dá-se a nível extra-hospitalar e que esse consumo se realiza em condições menos rigorosas, poderíamos supor que as reações adversas a medicamentos fossem mais freqüentes a nível ambulatorial. Entretanto Incidência de RAM em crianças ambulatoriais expostas a medicamentos variou de 0,75% a 2,7% (SANZ *et al.*, 1987; CIRKO-BEGOVIĆ *et al.*, 1989; MENNITI-IPPOLITO *et al.*, 2000), sendo bastante inferior a Incidência observada em crianças hospitalizadas que variou de 2,6% a 18% (JONVILLE-BÉRA *et al.*, 2002; BUAJORDET *et al.*, 2002). A diferença pode ser explicada em geral pela maior complexidade, gravidade dos quadros clínicos, farmacoterapia mais intensiva e uso simultâneo de vários medicamentos entre as crianças hospitalizadas.

Um estudo, selecionado para revisão sistemática, sugere que RAM em crianças ambulatoriais (KRAMER *et al.* 1976) é um problema significativo, ocorrendo 11,1% em relação aos tratamentos.

Órgãos e Sistemas mais afetados e grupos farmacológicos mais envolvidos em RAM

Os órgãos e sistemas mais envolvidos nas RAM diagnosticadas em crianças hospitalizadas foram o sistema nervoso central e gastrointestinal (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; VASQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; MITCHEL *et al.*, 1979; WHYTE, 1977; BUAJORDET, 2002). No estudo de Gill *et al.* (1995) no entanto, a pele e o sistema cardiovascular foram os mais afetados. Somente um estudo de RAM como causa de internação hospitalar relatou o sistema nervoso central e gastrointestinal os mais afetados (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1996). No estudo realizado em crianças ambulatoriais o sistema e o órgão mais afetado foram o gastrointestinal e a pele (MENNITI-IPPOLITO *et al.*, 2000; CIRKO-BEGOVIĆ *et al.*, 1989). A detecção de RAM e seu diagnóstico diferencial é um problema, pois os médicos não estão atentos, sendo assim as RAM mais evidentes, particularmente a pele, e as mais referidas pelos pacientes, como os distúrbios gastrointestinais, tendem a ser mais diagnosticadas.

A classe terapêutica, mais freqüentemente implicada na suspeita de RAM, em crianças hospitalizadas foram os Antiinfeciosos de Uso Sistêmico (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; TURNER *et al.*, 1999; WHYTE, 1977). No estudo realizado no Chile em crianças hospitalizadas os medicamentos mais envolvidos em RAM foram: salbutamol, asparaginase, metilprednisona e fenobarbital (GONZÁLES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998). No estudo de RAM como causa de internação, Martinez-Mir *et al.* (1996) verificou que os grupos farmacológicos mais suspeitos foram Antiasmáticos e Antibióticos de Uso Sistêmico. No estudo realizado em crianças ambulatoriais os grupos farmacológicos mais envolvidos em RAM foram Antibióticos de Uso Sistêmico os quais foram associados a distúrbios gastrointestinais e erupção cutânea; em seguida vem, os broncodilatadores os quais foram associados a várias manifestações do SNC (KRAMER *et al.*, 1985). De acordo com outros estudos realizados em crianças ambulatoriais, o grupo dos antibióticos, foi seguido de analgésicos e antipiréticos (SANZ *et al.*, 1987; CIRKO-BEGOVIĆ *et al.*, 1989). A detecção de RAM depende também da prevalência do uso de grupos farmacológicos que causam mais RAM, tal como os Antibióticos de Uso Sistêmico.

Fatores de Risco

A análise de dados da maioria dos estudos selecionados para revisão sistemática presente demonstrou uma associação significativa entre número de medicamentos administrados em crianças e o risco de apresentar RAM (GONZÁLES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; VASQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; CIRKO-BEGOVIĆ *et al.*, 1989; TURNER *et al.*, 1999).

Alguns estudos tem a idade como correlação significativa para incidência de RAM em pediatria. No estudo de Mitchell *et al.* (1988), a proporção de admissão hospitalar por RAM variou com a idade ($X^2 = 30,55$; $p = 0,01$). No estudo em crianças hospitalizadas pacientes de 1 a 2 anos de idade tiveram uma alta de incidência de RAM em relação as outras faixas etárias ($p < 0,05$) (GILL *et al.*, 1995). No estudo em crianças ambulatoriais Kramer *et al.* (1985), verificou que os pacientes abaixo de 1 ano de idade desenvolveram mais RAM que os pacientes mais velhos.

Somente um estudo em crianças hospitalizadas identificou diferença significativa da frequência de RAM entre os sexos; conforme Martinez-Mir *et al.*, (1999) o risco de ter RAM foi maior em meninas comparada com os meninos (RR = 1,66, IC 95%: 1,03 - 2,52). A maior permanência dos pacientes no hospital também foi um fator de risco para RAM em crianças hospitalizadas (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; GONZÁLES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; VASQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989).

Em dois estudos analisados que envolveram crianças hospitalizadas, o resultado da análise multivariada aponta para uma associação significativa entre o número de medicamentos administrados e o risco de ter RAM (RR = 1,27, IC 95%: 1,21 – 1,34, $p < 0,0001$) (TURNER *et al.*, 1999); outro estudo encontrou uma relação consistente entre o número de medicamentos administrados e incidência acumulativa de RAM, através de uma regressão linear (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999).

2.2.5- Conclusão

A conscientização de que reações adversas a medicamentos em pediatria constituem um sério problema para a saúde pública, gerou-se a necessidade de investigar estudos de diversos países, através de uma revisão sistemática, no sentido de desenvolver procedimentos para detectar, avaliar e notificar estas reações.

Os eventos adversos que ocorrem durante à terapêutica medicamentosa tem sido computados por elevada taxa de morbidade e mortalidade. As reações adversas a medicamentos (RAM) são parte importante dos riscos ao qual estão expostos os usuários de medicamentos, particularmente as crianças. Investigações realizadas em diferentes contextos culturais e sanitários evidenciou Incidência de RAM que variou entre 0,6% a 18,0%; por outro lado as RAM tem sido responsabilizadas por 0,6% a 4,3% das internações hospitalares de crianças, colocando em risco a vida das mesmas (38%) graves ou mesmo levando a óbito. Em que pesem as diferenças de metodologia empregadas nos estudos avaliados.

Conclui-se que o uso de medicamentos em pediatria deve ser cuidadosamente avaliado no sentido de prevenir ou detectar precocemente a ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Tabela 1.4.1- Resumo de estudos prospectivos de RAM em crianças hospitalizadas

Autor, ano de publicação	País Duração de investigação	Nº de crianças Idade	RAM (%) Incidência	Classificação de RAM e observações (segundo o autor)
McKenzie <i>et al.</i> , 1973	E.U.A. (2/1971–9/1971) 8 meses	658 crianças Idade: nda	70/658 = 10,6	70 pacientes (10,6%) apresentaram 115 reações adversas envolvendo 134 medicamentos 1 reação fatal
Whyte, 1977	Escócia 10 meses	844 crianças Idade: nda	51/844 = 6,0	51 crianças (6,0%) apresentaram 119 reações adversas envolvendo 15 medicamentos 28 (23,5%) definida, 78 (65,5%) provável, 13 (11,1%) possível 24 (20%) graves, 56 (47%) moderada, 37 (31%) leve, 2 (1,7%) vida-ameaçada
Mitchell <i>et al.</i> , 1979	E.U.A. 1974 – 1977 36 meses	1669 crianças Média: 81,6 meses	280/1669 = 16,8	280 (16,8%) crianças apresentaram reações causalidade / severidade não relatada
Choonara <i>et al.</i> , 1984	Liverpool 6 meses	268 crianças Idade: nda	15/268 = 5,6	15 crianças apresentaram 17 reações adversas (100%) definida / provável severidade não relatada
Vasquez De La Villa, 1989	Espanha 12 meses	597 crianças Faixa: 1-8 anos Média: 46 meses	26/597 = 4,4	26 crianças apresentaram 28 reações adversas envolvendo 17 medicamentos 10 definida, 9 provável e 9 possível 3 graves, 14 moderada e 11 leve

Gil, 1995	Liverpool 28 meses	909 Faixa: 4d – 16 anos	$63/899 = 7,0$	63 crianças apresentaram 76 reações adversas envolvendo 35 medicamentos 7 (9%) definida, 33 (43%) provável e 36 (48%) possível 8 (10%) graves, 19 (25%) moderada e 49 (65%) leve
Gonzales-Martin, 1998	Chile 1997 12 meses	290 crianças Faixa: 1mes-16 anos Média: 45,6 meses	$30/219 = 13,7$	30 crianças apresentaram 46 reações adversas envolvendo 24 medicamentos (13,6%) definida, (54,2%) provável e (32,2%) possível (27,9%) graves, (20,9%) moderada, (51,2%) leve 93% das RAMs foram dose-dependente
Martinez-Mir, 1999	Espanha 7 meses	512 crianças Faixa: 1-24 meses Média : 8,5 meses	$59/409 = 14,4$	59 crianças apresentaram 68 reações adversas (2,9%) definida, (75%) provável, (16,2%) possível, (4,4%) condicional e (1,5%) improvável (52,9%) leve, (39,7%) moderada, (4,4%) graves e (2,9%) fatal
Turner, 1999	Liverpool 1996 3 meses	1046 admissões Faixa: 1dia – 18 anos Mediana: 1 ano	$116/1046 = 11,0$	116 crianças apresentaram 157 reações adversas envolvendo 207 medicamentos 89 (57%) definida ou provável 17 (11%) graves
Jonville-Béra, 2002	França 0,3 meses	260 crianças Média: 76,1 meses	$6/227 = 2,6$	6 crianças apresentaram 6 reações adversas envolvendo 3 medicamentos causalidade / severidade não relatada
Buajordet, 2002	Canadá 5 meses	665 admissões Faixa: 0 – 16 anos Média: 32,4 meses	$105/579 = 18,1$	105 crianças apresentaram 246 reações adversas causalidade / severidade não relatada

Tabela 1.4.2- Resumo de estudos prospectivos de RAM que induzem admissão em hospital pediátrico.

Autor, ano de publicação	País Duração de investigação	Nº de crianças Idade	RAM (%) Incidência	Classificação de RAM e observações (segundo o autor)
McKenzie <i>et al.</i> , 1976	E.U.A. 36 meses	3556 admissões Idade: nda	72/3556 = 2,0	64 pacientes apresentaram 72 reações envolvendo 140 medicamentos 69 (96%) definida ou provável 40 (55,6%) moderada, 28 (38,9%) grave, 4 (5,5%) fatal
Mitchell <i>et al.</i> , 1988	E.U.A. 1974 – 1985 132 meses	6546 admissões Faixa: 0-15 anos	131/6546 = 2,0	66 pacientes apresentaram 114 reações (87%) envolvendo 7 medicamentos 67 (51%) definida ou provável; 2 (1,5%) fatal
Martinez-Mir <i>et al.</i> , 1999	Espanha 7 meses	512 admissões Faixa: 1-24 meses	21/490 = 4,3	21 pacientes apresentaram 42 reações adversas envolvendo 40 medicamentos 1 caso (4,8%) definida, 15 (71,4%) provável, 2 (9,5%) possível e 3 (14,3%) condicional 1 caso (4,8%) leve, 12 (57,1%) moderada, 8 (38,1%) grave
Yosselson-Superstine <i>et al.</i> , 1982	Israel	906 admissões Faixa: 0 – 16 anos	29/906 = 3,2	29 crianças admitidas com RAM 19 (66%) definida ou provável 12 (45%) graves
Easton <i>et al.</i> , 1998	Austrália	1682 admissões Faixa: 4m – 18a Média: 9 anos	10/1682 = 0,6	10 crianças admitidas com RAM 3 (30%) definida ou provável severidade não relatada

Tabela 1.4.3- Resumo de estudos prospectivos de RAM em crianças ambulatoriais.

Autor, ano de publicação	Período País	No de crianças Idade	Incidência RAM (%)	Classificação de RAM e observações (segundo o autor)
Kramer <i>et al.</i> , 1985	Canada (1981-2) 12 meses	3181 crianças Faixa: 2d – 18,9 anos Mediana: 28,8 meses	473/4244 = 11,1	473 tratamentos apresentaram 534 reações adversas (24) definida, 176 provável, 244 possível e 83 improvável severidade não relatada
Cirko-Begovic <i>et al.</i> , 1989	Iugoslávia 1986 3 meses	2359 crianças Faixa: 0-7 anos	63/2296 = 2,7	63 pacientes apresentaram reações 3 (4,8%) definida, 53 (84,1%) provável, 7 (11,1%) possível severidade não relatada
Sanz <i>et al.</i> , 1987	Espanha	1327 crianças Faixa: 0–14 anos	10/1327 = 0,75	10 crianças apresentaram reações adversas 8 (80%) definida ou provável severidade não relatada
Menniti-Ippolito <i>et al.</i> , 2000	Itália (4/1996-3/1997) 14 meses	7890 crianças Faixa: 0-14 anos	119/7890 = 1,51	119 reações adversas foram relatadas faixa etária: 1-4 : 48 reações adversas causalidade não relatada 100% leve

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

A inexistência de investigações que orientem o uso de medicamentos em pediatria faz com que se considere as crianças como “órfãos terapêuticos” (ASHP, 1994). Ressalta-se, portanto, a importância de investigar a ocorrência de reações adversas causadas pelos medicamentos na pediatria.

O presente estudo é relevante para ambos os campos da Farmacoepidemiologia, na área pediátrica, visto que a utilização de medicamentos e suas conseqüências em crianças é pouco explorada cientificamente, particularmente na realidade brasileira.

No Brasil, fatores como a pobreza e as condições de vida a ela associadas determinam uma maior exposição da maioria das crianças a doenças e, conseqüentemente, a medicamentos. A utilização inadequada dos mesmos pode ser um fator de risco adicional para esses pacientes.

O Estudo de Utilização de Medicamentos e das Reações Adversas no Hospital Infantil Albert Sabin, nos permitirá caracterizar a população atendida nesse hospital bem como os riscos a que elas estão expostas em seus tratamentos. Os resultados obtidos poderão contribuir para uma melhor utilização de medicamentos em pacientes do HIAS, reduzindo assim os agravos iatrogênicos e os custos sociais e humanos associados à sua ocorrência.

Em certa medida os dados levantados e a sua análise permitirão se fazer um recorte da realidade do atendimento à criança em unidades terciárias de rede pública de saúde no Brasil.

2.1- Trabalhos realizados no Hospital Infantil Albet Sabin

Identificamos alguns trabalhos realizados no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), de grande importância para os profissionais de saúde pública e temas de

relevância para a saúde pública, mesmo assim são poucos os trabalhos na literatura médica.

O objetivo da apresentação desses estudos é, incentivar os profissionais da área de saúde, que se faz urgente a necessidade de realizar mais investigações que tenham a finalidade de propor estratégias de melhoria na conduta pediátrica, para tentar sanear problemas de saúde das crianças atendidas no hospital.

Dentre os estudos Castro (1997) investigou a atividade como recurso terapêutico ocupacional no paciente com artrite reumatóide juvenil, fundamentando-se em um levantamento retrospectivo, através de revisões de prontuários, realizadas no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), no período de abril à setembro de 1997. Foram selecionados vinte prontuários de pacientes com idade de dois a dezessete anos do ambulatório de reumatologia. Foi verificado que o maior índice desses pacientes é do sexo masculino, predominando o início da doença na faixa de seis a nove anos e estendendo-se por toda adolescência e que a percentagem de pacientes que realizaram o tratamento foi de 45%. Foi constatada a recuperação das atividades motoras e funcionais nestes pacientes com o tratamento terapêutico ocupacional.

Paiva (1996) avaliou a relação médico-paciente na emergência de um hospital público pediatra, medindo o nível de satisfação dos médicos, medindo o nível de satisfação das mães, avaliando a qualidade do ambiente hospitalar para propôr mudanças, para melhorar, a qualidade do serviço e humanização no atendimento. Foi realizado um estudo observacional, contemporâneo, transversal onde foi utilizado com instrumento, entrevistas, com a aplicação de 2 questionários, um para os médicos e outro para os pacientes.

No estudo de Silva (1999) testou a adaptação e validação do questionário RQLQ (Rhynoconjunctivitis Quality of life Questionnaire), desenvolvido por JUNIPER, GUYATT & DOLOVICH (1994), para avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com rinite alérgica. O primeiro passo foi tornar o instrumento mais adequado para o uso no País. Então o questionário foi aplicado a

um grupo de pacientes em duas ocasiões distintas, antes do início do tratamento. A análise estatística demonstrou que não houve variações entre as pontuações obtidas nas duas avaliações. A validação foi analisada, testando-se a hipótese de que, com a instituição de tratamentos de reconhecida eficácia, os escores total e por domínios do questionário deveriam cair gradativamente, ao longo das três avaliações. Comparou-se também a pontuação atribuída pelo paciente à gravidade dos sintomas nasais com a pontuação obtida com o questionário. Em ambos os estudos observou-se uma correlação positiva. A média dos escores decresceu a cada avaliação, mantendo-se significativamente associada com a pontuação atribuída aos sintomas nasais.

Em estudos realizados na área de medicamentos no Hospital Infantil Albert Sabin, foram identificados dois estudos, Gondim *et al.* (1998) avaliaram a qualidade do uso de antitérmicos em crianças, no período de janeiro de 1996 a janeiro de 1998. Este estudo foi realizado em duas enfermarias pediátricas de Fortaleza, sendo uma de hospital público e outra de hospital privado. Verificaram que o metamizol e o paracetamol foram os antitérmicos mais usados pelas mães das emergências (51,0% e 29,5%, respectivamente) e pelas mães no domicílio (62,9% e 21,4%, respectivamente). Estes antitérmicos, também foram os mais recomendados pelos pediatras, sendo o metamizol mais prescrito no serviço público (58,8%) e enquanto o preferido no serviço privado foi o paracetamol (52,4%). Foi observado que o uso de antitérmicos variava conforme a natureza pública ou privada do local de atendimento.

No estudo de Mota (1999) verificou o perfil e o custo das prescrições atendidas na Farmácia Ambulatorial de um Hospital Público Infantil de Fortaleza. De um total de 410 receitas recolhidas de 826 medicamentos, em que cada receita continha dois medicamentos em média; o salbutamol foi o fármaco mais prescrito. A preferência dos médicos, entre os grupos terapêuticos, recaiu em geral sobre os antimicrobianos. O preço médio de 407 receitas foi de R\$ 18,03 (dezoito reais e três centavos), o que correspondeu a 15,02% do salário mínimo brasileiro. No Ceará, a maioria dos chefes de famílias (90,58%) recebe até 3 salários mínimos. Assim, as despesas com a terapia medicamentosa estão fora do contexto salarial da

população cearense, o que tornaria inviável parte do tratamento, se não existisse no HIAS a assistência farmacêutica gratuita.

OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Descrever e avaliar a utilização de medicamentos e a ocorrência de reações adversas em pacientes pediátricos internados no Hospital Infantil Albert Sabin e na perspectiva de contribuir para a redução dos agravos decorrentes do uso de medicamentos em crianças hospitalizadas.

3.2- Objetivos específicos

- Descrever o perfil da utilização de medicamentos em enfermaria selecionada do Hospital Infantil Albert Sabin;
- determinar a incidência de RAM e descrever o perfil das mesmas;
- identificar fatores de risco para RAM nos pacientes estudados;
- sugerir estratégias para minimização de riscos;

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1- Desenho do Estudo

Estudo de Coorte Longitudinal Prospectivo (*follow up*), de monitorização intensiva de pacientes pediátricos internados em um hospital público, onde os padrões de prescrição e as reações adversas foram descritos e quantificados. Esse tipo de desenho pode ser considerado como um estudo de coorte não controlado, pois não há formação de um grupo-controle simultâneo para a comparação de resultados. Refere-se à pesquisa em que cada indivíduo é observado em mais de uma ocasião, e tem o objetivo de detectar mudanças no indivíduo, com o passar do tempo. Por isso, o termo “longitudinal” é tomado também como sinônimo de estudo de incidência, de coorte ou de seguimento (*follow up*) de pessoas para verificar mudanças no estado de saúde.

4.2- Local de Estudo

O Estudo foi desenvolvido no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em Fortaleza - CE. O HIAS é um hospital de referência pediátrica, com 277 leitos, apresenta uma taxa média de ocupação de 90,63% dos leitos, taxa média de permanência de 9,9 dias de internação, tendo apresentado cerca de 7558 internamentos no ano de 2001.

A enfermaria selecionada para pesquisa foi o BLOCO “E” – ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS, com 36 leitos ativos e divididos em cinco especialidades: Pneumologia(11 leitos), Gastroenterologia(8), Cardiologia(5), Neurologia(6) e Nefrologia(6). Apresenta uma taxa de ocupação de 92%, com taxa média de permanência de 10,3 dias e um total de 728 internações no ano 2001. A escolha dessa enfermaria foi realizada no estudo piloto e um dos motivos foi a variedade de medicamentos utilizados na enfermaria, por causa das diferentes especialidades pediátricas presentes na mesma e pela taxa média de internação dos pacientes que é maior comparado com outras enfermarias.

4.3- Seleção da amostra

Crítérios de Inclusão: foram incluídos no estudo pacientes pediátricos entre as idades de 0 - 16 anos com período de hospitalização maior de 24 horas admitidos na enfermaria do Bloco E do Hospital Infantil Albert Sabin entre os dias 01 de agosto e 31 de dezembro de 2001. Admissões repetidas de pacientes foram contadas como mais de uma admissão quando separadas com intervalo de pelo menos 10 dias.

Crítérios de Exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes com dados incompletos (no momento da internação e na anamnese médica) ou quando o responsável pela criança (geralmente a mãe) se recusava a participar do estudo não assinando o Termo de Consentimento.

4.4- Coleta de dados

4.4.1- Instrumentos

- **Anexo 1** – Termo de Consentimento para o responsável pela criança assinar, página - 156
- **Anexo 2** - Ficha de Anamnese para registro de informações obtidas nos prontuários médicos: diagnóstico de admissão, história clínica, evolução da doença, alterações no tratamento e dados laboratoriais, página - 157
- **Anexo 3** - Ficha de Registro de Medicamentos usados durante a hospitalização, página - 158
- **Anexo 4** - Ficha de Notificação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento, desenvolvida pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará–CEFACE, página - 159
- **Anexo 5** – Formulário de entrevista com o paciente e/ou o seu responsável (geralmente as mães), para coleta de dados demográficos e de informações

sobre possíveis fatores de risco associados com a internação da criança no HIAS, página - 160

- **Anexo 6** – Formulário para revisão das fichas anteriores e posterior introdução em banco de dados, página - 162

4.4.2- Fontes de dados

- entrevista direta com o responsável
- prontuários médicos (relatos médicos e da enfermagem)
- prescrições médicas retidas nos prontuários médicos
- resultados de exames laboratoriais retidos nos prontuários médicos

4.4.3- Sistemática Geral de Coleta de Dados

Foram realizadas visitas diárias (incluindo finais de semana e feriados) ao Bloco E do Hospital Infantil Albert Sabin, durante 5 meses, pelo mestrando e por uma bolsista de iniciação científica. Diariamente era verificado nos relatórios de enfermagem:

⇒ quais os pacientes internados que permaneciam na enfermaria.

⇒ quais os pacientes que, saíam ou já haviam saído do Bloco E, pelos seguintes motivos: alta hospitalar, óbito ou transferência para outra enfermaria para procedimentos cirúrgicos ou por outros motivos.

⇒ se haviam ocorrido admissões e quais os pacientes que já tinham um período de hospitalização maior de 24 horas.

Crianças com período de hospitalização maior de 24 horas, eram selecionadas para o estudo, caso o seu responsável (geralmente a mãe), concordasse e assinasse o termo de compromisso (Anexo 1). O responsável era entrevistado com o auxílio de um formulário (Anexo 5), para levantar seu dados

demográficos, antecedentes familiares e informações sobre possíveis fatores de risco associados com a internação da criança no Hospital Infantil Albert Sabin.

Os prontuários médicos eram examinados diariamente, para coleta de dados, sendo os mesmos registrados na ficha de anamnese (Anexo 2). Eram observados os relatos dos médicos, das enfermeiras e dados laboratoriais pertinentes de todos os pacientes pediátricos que atendessem aos critérios de inclusão do estudo, desde sua internação a sua saída do Bloco E.

As prescrições médicas retida nos prontuários médicos, eram examinadas diariamente na enfermaria do bloco E onde eram investigados os medicamentos prescritos e o que realmente era administrado no paciente, durante o período de hospitalização, através de uma Ficha de Registro de Medicamentos (Anexo 3). Nós tínhamos o cuidado de observar o que realmente as auxiliares de enfermagem administravam nos pacientes, se faltava medicação, ou seja, não tinha o medicamento na farmácia.

4.5- Estudo Piloto

O estudo piloto foi realizado com o seguintes objetivos:

- definir a metodologia mais adequada;
- compreender a rotina geral do hospital pediátrico;
- escolher a enfermaria onde seria realizado o estudo;
- estimar a amostra para a coleta de dados definitiva;
- testar o instrumento de trabalho para a coleta de dados.

O estudo piloto foi desenvolvido entre 01 a 31 de junho de 2001, totalizando 52 pacientes acompanhados desde a admissão à alta hospitalar, totalizando 823 pacientes-dia monitorizados.

4.6- Descrição das Variáveis

4.6.1- Variáveis relacionadas as mães e antecedentes familiares

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
IDADEMAE	Idade da mãe em anos, responsável pela criança.	Discreta
FILHOS	Quantos filhos a mãe, responsável pela criança internada, tem.	Discreta
CIVIL	Solteira, Casada, Desquitada, Viúva, Outros.	Categórica
ESCOLMAE	Escolaridade da mãe, responsável pela criança internada: Sem educação formal, 1º Grau incompleto, 1º Grau completo, 2º Grau incompleto, 2º Grau completo, Superior incompleto, Superior completo, não sei.	Categórica
RESIDMAE	Residência da mãe, responsável pela criança: Capital, Interior, não sei.	Categórica
RENDA	Renda familiar: sem rendimento, < 1 SM, 1 – 5 SM, 6 – 10 SM, 11 – 20 SM, 20 – 30 SM, >= 30 SM, não sei. SM: Salário Mínimo	Categórica
HABITM	Hábitos da mãe, responsável pela criança: tabagismo, álcool, drogas ilícitas, cafeína, nega, não sei.	Categórica
ANTPFAM	Antecedentes Patológicos Familiares: hipertensão, tuberculose, diabetes, pneumonia, asma, nega, não sei, outros.	Categórica
FA	Quais familiares tem antecedentes patológicos: mãe, pai, irmão(ã), tio(a), avô(ó), não sei.	Categórica
ANTMED	Com que freqüência a mãe usava medicamento na criança antes do internamento: pouco freqüente, freqüente, muito freqüente, não sei.	Categórica

RECMED	De modo geral quem recomenda o uso de medicamento na criança internada: médico, por conta própria, farmacêutico, parente, pais, amigo, outros, não sei.	Categórica
COMPMED	Na maioria das vezes a mãe, compra o medicamento na farmácia: com receita, sem receita, não sei.	Categórica
MEDSP	Quando a mãe, responsável pela criança, vai ao médico do Serviço Público, recebe os medicamentos prescritos: sempre, quase sempre, raramente, não sei.	Categórica
SSFREQ	Qual o Serviço de saúde que a mãe, responsável pela criança, busca mais freqüentemente: Programa de Saúde a Família, Hospital, Posto de Saúde, não sei.	Categórica
ANTRAM	SIM, antecedentes familiares associados a Reações Adversas a Medicamentos (RAM); NÃO antecedentes familiares não associados a RAM.	Dicotômica Sim/Não
FAM	Quais familiares tem antecedentes associados a RAM: mãe, pai, irmão(ã), tio(a), avô(ó), não sei.	Categórica

4.6.2- Variáveis relacionadas as crianças internadas no HIAS

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
IDADECR	Idade da criança em meses no dia de internação.	Discreta
SEXO	Sexo da criança: Masculino, Feminino.	Categórica
PESO	Peso (Kg) no dia de internação.	Contínua
INTANT	SIM, criança internada anteriormente; NÃO, se não.	Dicotômica Sim/Não
INTXX	A criança foi internada anteriormente quantas vezes.	Discreta
INTARAM	SIM, criança já foi internada anteriormente em algum Hospital por reação adversa a medicamento; NÃO se não foi internada.	Dicotômica Sim/Não

ANTPCR	SIM, antecedentes patológicos na criança; NÃO se não.	Dicotômica Sim/Não
ANTCRRAM	SIM, antecedentes da criança associado a reação adversa a medicamento; NÃO se não teve.	Dicotômica Sim/Não
MEDANTES	SIM, medicamentos utilizados antes da hospitalização da criança no HIAS; NÃO se não.	Dicotômica Sim/Não
QUA	Quantos medicamentos utilizados antes da hospitalização da criança.	Discreta
ADMRAM	SIM, admitido devido a reação adversa a medicamento; NÃO, se não admitido.	Dicotômica Sim/Não
TI	Número de dias de hospitalização da criança desde a sua internação até a saída do Bloco E.	Discreta
ESPMED	Os pacientes pediátricos são distribuídos em que especialidades pediátricas: Pneumologia, Cardiologia, Neurologia, Gastroenterologia, Nefrologia.	Categórica
DIAGADM	Diagnóstico de admissão das crianças do HIAS.	Categórica
ADMCID	Diagnóstico de admissão segundo a Classificação Internacional das Doenças – CID 10 ^a .	Categórica
DIAGALTA	Diagnóstico de alta hospitalar das crianças do HIAS.	Categórica
ALTACID	Diagnóstico de alta hospitalar segundo a Classificação Internacional das Doenças – CID 10 ^a .	Categórica
HIPDIAG	Quantas hipóteses diagnósticas durante o período de hospitalização no HIAS.	Discreta
QUAPRES	Quantas prescrições durante o período de hospitalização de cada criança.	Discreta
NMED	Número de medicamentos utilizados por cada criança durante o período de hospitalização.	Discreta
UATB	SIM, usou antibiótico durante o período de hospitalização; NÃO, não usou antibiótico.	Dicotômica Sim/Não
NATB	Número de antibióticos utilizados por cada criança durante o período de hospitalização.	Discreta

4.6.3- Variáveis relacionadas aos medicamentos utilizados durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
MED	Nome do medicamento utilizado durante o período de hospitalização, para cada paciente.	Categórica
CODATC	Medicamentos classificados segundo o Código ATC.	Categórica
DURTRAT	Número de dias de tratamento em relação ao medicamento durante a hospitalização.	Discreta
DOSE	Número de doses em relação ao medicamento utilizado durante o período de hospitalização.	Discreta
VIAADM	Via de administração do medicamento utilizado durante o período de hospitalização: via oral, via parenteral, via sublingual.	Categórica
FREQ	Intervalo de horário do medicamento utilizado.	Categórica
QUAADM	Quantidade administrada do medicamento utilizado durante período de hospitalização, para cada paciente.	Discreta

4.6.4- Variáveis relacionadas aos eventos adversos durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
EVEN	SIM, paciente pediátrico apresentou evento adverso durante a hospitalização; NÃO não apresentou.	Dicotômica Sim/Não
NEVEN	Número de eventos adversos por paciente.	Discreta
EVENTO	Que tipo de evento adverso as crianças hospitalizadas podem apresentar: RAM, febre, anemia, distúrbios dos testes de função renal, anormalidades de uroanálise, rash cutâneo, distúrbios gastrintestinais, infecção, arritmias/ECO anormalidades, convulsões, eletrólito	Categórica

	desbalanceado, leucopenia, transferência para outra enfermaria, intervenções cirúrgicas e óbito.	
--	--	--

4.6.5- Variáveis relacionadas a reações adversas a medicamentos durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
RAM	SIM, apresentou RAM durante o período de hospitalização; NÃO, não apresentou.	Dicotômica Sim/Não
NRA	Número de RAM durante o período de hospitalização.	Discreta
NMRA	Número de medicamentos associados as reações adversas durante o período de hospitalização.	Discreta
DIASHOSP	Número de dias de hospitalização para pacientes que tiveram reação adversa a medicamento.	Discreta
QUAMED	Número de medicamentos utilizados para pacientes que tiveram reação adversa a medicamento.	Discreta
RAMS	Nome da RAM que ocorreu durante o período.	Categórica
ADR	RAM classificada segundo a Terminologia do Programa de Farmacovigilância da OMS.	Categórica
DRUG	Nome do medicamento associado a reação adversa.	Categórica
ATC	Medicamento classificado segundo o Código ATC.	Categórica
TIPO	Classificação das reações adversas a medicamentos segundo o seu mecanismo de produção: Tipo A – dose dependente, Tipo B – dose independente.	Categórica
CLASTIP	Se for RAM do tipo A: efeito colateral, efeito citotóxico, interação medicamentosa, via de administração, superdosagem relativa. Se for RAM do tipo B: hipersensibilidade, idiosincrasia , intolerância.	Categórica

IMPUTAB	Classificação das RAMs segundo a sua causalidade: definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificado, não acessível/não classificável.	Categórica
GRAVID	Classificação das RAMs segundo sua gravidade: leve, moderada, grave e letal.	Categórica
DETEC	Detectar a suspeita de RAM: suspensão prematura do medicamento suspeito, substituição, redução da dose, aumento do intervalo, prescrição de sintomático, prescrição de antagonista.	Categórica

4.7- Processamento dos dados

Após a coleta de dados as fichas foram revisadas e as informações introduzidas em um banco de dados compatível. Os medicamentos foram classificados de acordo com a Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification Index, desenvolvido pelo Norwegian Medicinal Depot, e recomendado pela OMS, para ser empregado em estudos de utilização de medicamentos. As reações adversas a medicamentos foram classificadas de acordo com a terminologia elaborada para ser utilizada no Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os diagnósticos dos pacientes pediátricos foram classificados pela Classificação Internacional de Doenças, 10^a revisão (CID-10).

4.8- Análise de dados

4.8.1- Consumo de Medicamentos

O consumo de medicamentos foi expresso em Densidade de Prescrição (DP), Dose Diária Definida (DDD), Dose Diária Definida para Lactentes (DDDi) e Dose Diária Prescrita (DDP).

Densidade de prescrição de um fármaco: expressa o número de pacientes com prescrição de um dado fármaco pelo total de pacientes – dias acompanhados, durante o período de estudo.

$$DP = \frac{\text{número de pacientes com prescrição de um dado fármaco, durante o estudo}}{\text{número total de pacientes – dia}}$$

Dose Diária Prescrita - DDP: é a dose realmente prescrita na prática clínica diária, podendo variar, tanto de acordo com indicação/patologias quanto em tradições terapêuticas.

$$DDP \text{ (g / pacientes-dia)} = \frac{\text{C.M.G.}}{\text{N.P.D.M.}}$$

C.M.G. – Consumo de Medicamentos em gramas

N.P.D. – Número de pacientes-dia exposto a medicamento

4.8.2- Investigações de eventos adversos

Segundo Edwards (1994) evento adverso está definido como “qualquer ocorrência médica desfavorável que pode apresentar durante o tratamento com o medicamento, mas que necessariamente não tem uma relação causal com este tratamento”.

Evento adverso é qualquer novo diagnóstico, qualquer piora ou melhora inesperada, qualquer suspeita de reação adversa a medicamento ou qualquer outra queixa que seja considerada o suficientemente importante para ser registrada na história clínica do paciente (INMAN *et al.*, 1986). Evento adverso pode está ou não atribuídos a farmacoterapia, incluindo investigações e transferências para outra enfermaria.

Reação adversa a medicamento (RAM)

A Organização Mundial de Saúde – WHO (1969) define RAM como “uma reação nociva, mas não intencional que ocorre após a administração de um

medicamento em doses normalmente utilizadas na espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para modificar uma função fisiológica” (WHO, 1969; EDWARDS, 1994). Nesta definição as "doses normais" distingue reações adversas de envenenamento, considerando que o mecanismo responsável pelas reações não é observado (MEYBOOM *et al.*, 2000). Também, não inclui eventos adversos devido a erros de administração ou descumprimento do esquema terapêutico prescrito. O objetivo de usar esta definição conservadora é evitar a super estimação da incidência de RAM.

Análise Quantitativa

A frequência das reações adversas a medicamentos (RAM) foi expressa através da Incidência Acumulada (IA) e da Densidade de Incidência (DI).

Incidência Acumulada (IA): corresponde ao número de suspeitas de RAM que incidem num determinado período de tempo na população exposta ao risco.

$$IA = \frac{\text{número de casos de RAM num determinado período de tempo}}{\text{População exposta no mesmo período de tempo}}$$

Densidade de Incidência (DI): mede a taxa instantânea de desenvolvimento de uma suspeita de RAM na população, ou seja, o número de reações adversas a medicamentos por população-tempo.

$$DI = \frac{\text{número de casos de RAM}}{\text{Número de pacientes-dia expostos aos medicamentos}}$$

Investigações de RAM em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin

Avaliar as suspeitas de reações adversas a medicamentos que motivaram o internamento hospitalar, bem como as ocorridas após a internação dos pacientes conforme diagnóstico médico. Verificação das prescrições e relatos médicos e da

enfermagem diariamente nos prontuários bem como através de visitas ao leito e conversa direta com os pacientes pelo mestrando e pela bolsista de iniciação científica, que observaram a ocorrência de reação adversa através de indicadores como: suspensão prematura, substituição, redução da dose, aumentos de intervalos, prescrição de sintomáticos e antagonistas do medicamento suspeito de causar reação adversa. A técnica de detecção de reação adversa a medicamento (RAM) é o seguimento intensivo de pacientes hospitalizados.

As suspeitas de reações adversas a medicamentos foram avaliadas em termos de causalidade e severidade pela equipe do Centro de Farmacovigilância do Ceará, empregando-se a metodologia recomendada pelo Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (OMS) e padronizada pelo CEFACE (COELHO, 1998; COELHO *et al.*, 1999). Tal análise permite classificar as reações adversas nas seguintes categorias:

⇒ Quanto à causalidade (VENULET, 1996).

DEFINIDA – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando um procedimento de reintrodução satisfatório, se necessário.

PROVÁVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação de reintrodução não é necessária para completar esta definição.

POSSÍVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado pela doença da

base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara.

IMPROVÁVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com uma relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal, e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis.

CONDICIONAL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual é essencial mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.

NÃO CLASSIFICÁVEL – Um relatório sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser suplementada ou verificada.

⇒ Quanto à severidade as reações foram classificadas em (WHO, 2002):

LEVE – reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente.

MODERADA – reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas, podendo causar falta ao trabalho ou à escola e podendo exigir atendimento em serviços de saúde.

GRAVE – reação que ameaça diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e pode causar seqüelas permanentes.

LETAL – reação que resulta em óbito.

⇒ Na análise do mecanismo de produção foi adotada a classificação de Rawlis e Thompson (Davies, 1991):

TIPO A – ações farmacológicas normais, porém aumentadas, de um medicamento administrado em doses terapêuticas habituais. São

farmacologicamente possíveis de prever, são dose-dependente, têm altas incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se as doses. Podem ser consequência de:

- efeitos colaterais – são efeitos não relacionados com o objetivo do tratamento, mas são previsíveis por serem inerentes à ação farmacológica de determinados medicamentos.
- efeitos citotóxicos - são efeitos que se referem a capacidade intrínseca dos medicamentos de alterar processos, estruturas celulares ou subcelulares, necessários para o funcionamento normal dos órgãos.
- superdosagem relativa – ocorre quando um medicamento é administrado em doses habituais (obviamente por causas farmacocinéticas).

TIPO B – são efeitos anormais, bizarros e inesperados considerando-se as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses terapêuticas habituais, em um paciente cujo organismo faz um tratamento farmacocinético normal de medicamento administrado. Não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependente, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com a suspensão do medicamento. Podem ser consequência de:

- Hipersensibilidade – a reação alérgica não depende da dose administrada, mas depende de sensibilização prévia do indivíduo por exposição anterior ao medicamento, estão relacionadas com as defesas imunológicas dos indivíduos.

4.8.3- Análise Estatística

Finalidade das Análises:

- ⇒ Descrição das características sócio-demográficas das mães e dos antecedentes familiares das crianças;
- ⇒ Descrição das características das crianças hospitalizadas incluídas no estudo;
- ⇒ Análise descritiva dos diagnósticos e das prescrições;
- ⇒ Análise quantitativa do consumo de medicamentos;

- ⇒ Caracterização do perfil dos eventos adversos;
- ⇒ Determinação de incidência acumulada (IA) e densidade de incidência (DI) de reação adversa a medicamento (RAM) durante o período de hospitalização;
- ⇒ Caracterização do perfil e classificação das reações adversas a medicamentos;
- ⇒ Fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos em crianças hospitalizadas.

Análise Descritiva

Inicialmente foi realizada a análise estatística descritiva dos dados que compreendeu medidas de distribuição (média, mediana, amplitude, desvio padrão e frequência), utilizando o programa estatístico EPI-INFO versão 6.04d e o STATA.

Análise Bivariada

Foi realizada uma análise bivariada, onde se observou a associação estatística entre a variável dependente (presença ou ausência de reação adversa a medicamento) e variáveis independentes (fatores de risco), através de testes estatísticos, utilizando o programa EPI-INFO versão 6.04d e o STATA. Os testes estatísticos utilizados na análise da associação entre variáveis foram o teste exato de Fisher que foi aplicado em comparações de variáveis dicotômicas, através de tabelas de contingência e para variáveis categóricas.

Variável Dependente	Variáveis Independentes	Análise Estatística
RAM DICOTÔMICA SIM/NÃO	⇒ Qualitativa - Sexo da criança; - Residência da mãe; - Internada anteriormente; - Internada anteriormente em algum hospital por RAM; - Antecedentes patológicos da criança; - Antecedentes da criança associado a RAM; - Admitido devido a RAM; - Medicamentos utilizados antes da hospitalização; - Usou antibiótico durante o internamento.	Teste Exato de Fisher
	⇒ Quantitativa Discreta - Idade da criança em meses; - Peso da criança (Quantitativa Contínua); - A criança foi internada anteriormente quantas vezes; - Quantos medicamentos utilizados antes da hospitalização da criança; - Número de dias de hospitalização - N ^o de medicamentos utilizados durante hospitalização; - N ^o de antibióticos utilizados durante hospitalização.	

Comparação de médias entre dois grupos foi feita utilizando-se o teste Student (t) e entre mais de dois grupos será realizada a análise de variância (ANOVA). Foram consideradas estatisticamente significantes aquelas com valores de (p) inferiores a 0,05.

Análise Multivariada: a distinção básica entre regressão linear e regressão logística refere-se à variável de desfecho (variável dependente). Quando a variável de desfecho é do tipo categórica, dicotômica, politômica e ordinal utiliza-se a regressão logística e quando é uma variável do tipo contínua usa-se regressão linear.

Foi conduzida análise multivariada, através de regressão logística, para identificar fatores de risco que se correlacionam a reação adversa a medicamento (variável de desfecho do tipo dicotômica) durante o período de hospitalização. Foram selecionadas para análise de regressão logística as variáveis com $p < 0,05$ na análise bivariada. Na análise multivariada, foram consideradas variáveis significantes aquelas com $p < 0,05$.

4.9- Questões de ética

O projeto recebeu parecer favorável da Comissão de ética do Hospital Infantil Albert Sabin – HIAS. Foram respeitados todos os direitos dos pacientes ao anonimato e à autonomia. Foi utilizado um termo de consentimento (Anexo 1), onde o responsável assina autorizando a participação da criança no projeto. No caso de concordância, procedeu-se o preenchimento da ficha de monitorização do paciente, sendo o mesmo acompanhado durante todo o tratamento realizado durante o período de estudo.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1- Descrição das características sócio-demográficas das mães e dos antecedentes familiares das crianças

De um total de 283 pacientes pediátricos admitidos na enfermaria do bloco E, no Hospital Infantil Albert Sabin durante o período de 01 de agosto a 31 de dezembro de 2001, apenas onze não participaram do estudo. Sete crianças porque estiveram hospitalizadas por menos de 24 horas e quatro porque suas mães não concordavam em assinar o termo de consentimento. Portanto o estudo incluiu um total de, 272 pacientes, cujas mães foram inicialmente entrevistadas no hospital.

A idade das 272 mães responsáveis variou de 13 a 78 anos, sendo a média de 31 anos (DP = 8,9; mediana = 30 anos). Pouco menos da metade (47,8%) apresentava idade abaixo de 29 anos e (15%) acima de 40 anos. Com relação a quantidade de filhos, esta variou de 1 a 13 filhos, sendo a média de 3,7 filhos (DP = 2,9; mediana = 3 filhos), a faixa de maior frequência é de 1 a 2 filhos que corresponde a 119 (43,8%) das mães. Um total de 125 (46,0%) eram casadas ou tinham união estável e (54%) não eram casadas (solteiras, separadas e viúvas). Quanto à escolaridade das mães, 192 (70,6%) afirmaram ter o primeiro grau completo ou incompleto e 35 (12,9%) nunca estudaram. A maioria das entrevistadas, 168 (61,8%) eram procedentes do interior do estado. Em relação à renda familiar a faixa de maior frequência é de 1 a 5 salários mínimos que corresponde a 166 (61,0%) mães, 21 (7,7%) não tinham renda (**Tabela 5.1.1**).

Observou-se na **Tabela 5.1.1** que a hospitalização foi mais freqüente para aquelas crianças com mães de primeiro grau completo/incompleto de escolaridade (70,6%); de famílias de renda familiar de 1 a 5 salários mínimos (61,0%).

Tabela 5.1.1: Características sócio-demográficas das mães, responsáveis pelas crianças internadas – HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Faixa etária (anos)		
13-19	20	7,4
20-29	110	40,4
30-39	101	37,1
≥ 40	41	15,1
Quantos filhos		
1-2	119	43,8
3-4	81	30,0
≥ 5	72	26,2
Estado Civil		
Casada	125	46,0
Não casada	147	54,0
Escolaridade		
Sem educação	35	12,9
1º Grau completo/incompleto	192	70,6
2º Grau completo/incompleto	41	15,1
Superior completo/incompleto	4	1,4
Residência		
Capital	104	38,2
Interior	168	61,8
Renda Familiar		
Sem renda	21	7,7
< 1 SM	77	28,3
1-5 SM	166	61,0
> 6 SM	8	3,0
TOTAL	272	100,0

Na **tabela 5.1.2**, a grande maioria, 247 (90,8%) afirmou ter o hábito de tomar café e 61 (22,4%) declararam-se tabagistas. Este total excede a 100% em virtude de uma mesma mãe poder ter mais de um hábito.

Tabela 5.1.2: Descrição dos hábitos das mães - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

HÁBITOS	N	%
Tabagismo	61	22,4
Álcool (bebida alcoólica)	18	6,6
Cafeína (café)	247	90,8
Nega	20	7,4
TOTAL	346	127,2

Das mães entrevistadas, 151 (55,5%) relataram hipertensão, um dos antecedentes patológicos familiares das crianças mais freqüentes, 109 (40,1%) relataram asma e pneumonia. O total excede a 100% em virtude de uma mesma mãe poder ter mais de um antecedente patológico familiar diferente (**Tabela 5.1.3**).

Em relação aos familiares que apresentaram antecedentes patológicos, 102 (37,5%) foram as próprias mães, 57 (21,0%) foram os avôs. O total é menor que que 100% em virtude de uma mãe não ter familiares com antecedentes patológicos (**Tabela 5.1.4**).

Tabela 5.1.3: Descrição dos antecedentes patológicos familiares das crianças - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	N	%
Hipertensão	151	55,5
Asma	74	27,2
Diabetes	72	26,5
Pneumonia	35	12,9
Tuberculose	15	5,5
Nega	59	21,7
TOTAL	406	149,3

Tabela 5.1.4: Distribuição dos familiares que apresentaram antecedentes patológicos - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

FAMILIARES	N	%
Mãe	102	37,5
Tio(a)	57	21,0
Irmão(ã)	54	19,9
Pai	25	9,2
Não sabe	4	1,5
TOTAL	242	89,1

A maioria das mães, 181 (66,5%) informou que usava medicamentos com pouca freqüência nas crianças; 179 (65,8%) relataram administrar medicamentos de acordo com a orientação médica, sendo que, 210 (77,2%) compravam com receita médica. A maioria (47,1%) afirma que recebe raramente os medicamentos quando vai ao Serviço Público, sendo que, 144 (52,9%) informaram ter procurado o Posto de Saúde como o Serviço mais acessível (**Tabela 5.1.5**).

Tabela 5.1.5: Distribuição das mães em relação a conduta no uso de medicamentos antes do internamento das crianças - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

PERFIL DAS MÃES	N	%
Com que freqüência a mãe usava medicamentos		
Pouco freqüente	181	66,5
Muito freqüente	44	16,2
Não sabe	47	17,3
Quem recomendava o uso de medicamentos		
Médico	179	65,8
Por conta própria	66	24,3
Farmacêutico	4	1,5
Parente	10	3,7
Outros	13	4,8
A mãe comprava medicamentos na farmácia		
Com receita	210	77,2
Sem receita	61	22,4

Não sabe	1	0,4
A mãe quando vai ao Serviço Público recebe os medicamentos		
Sempre	48	17,6
Quase sempre	95	34,9
Raramente	128	47,1
Não sabe	1	0,4
Qual o Serviço de Saúde que a mãe buscava mais		
PSF	13	4,8
Hospital	115	42,3
Posto de Saúde	144	52,9
TOTAL	272	100,0

Conforme expressavam as mães entrevistadas, 56 (20,6%) das crianças apresentaram familiares com antecedentes associados a reações adversas a medicamentos, dentre os familiares envolvidos, 30 (53,6%) eram irmãos, 12 (21,4%) as próprias mães, 11 (19,6%) tio(a), 2 (3,6%) o pai e 1 (1,8%) avô (**Tabela 5.1.6**). No total de casos definidos 56, foram envolvidos 18 medicamentos distintos que implicaram em 22 reações adversas. A reação adversa mais freqüente foi a cianose 6 casos (10,7%) e o medicamento mais envolvido foi a dipirona, responsável por 16 casos (29,1%) (**dados não mostrados em tabela**).

Tabela 5.1.6: Distribuição dos familiares das crianças internadas que apresentaram antecedentes associados a RAM - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

ANTECEDENTES COM RAM	N	%
Sim	56	20,6
Não	216	79,4
TOTAL	272	100,0

5.2- Descrição das características das crianças hospitalizadas incluídas no estudo

As faixas de idade das crianças, foram agupadas conforme “Notes for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. European Agency for the evaluation of medicinal Products, Human Resources Unit, 1997” em: Lactentes (idade 28 dias a 23 meses); crianças (idade 2-11 anos); adolescentes (idade 12-17 anos). Como mostra a **tabela 5.2.1.** a idade das crianças, incluídas neste estudo, variou de 1 mês a 14,4 anos, sendo a média de 3,8 anos (DP = 4 anos; mediana = 2 anos). O percentual de crianças abaixo de 23 meses foi um pouco maior em comparação a faixa de 2 a 11 anos (47,4% versus 44,5%). A maioria (56,3%) pertencia ao sexo feminino. Em relação ao peso, este variou de 2,8 a 56,0 kg, sendo a média de 14,5 kg (DP = 9,3 kg; mediana = 11,7 kg), a faixa de maior frequência foi de 10,0 a 19,9 kg que representa 120 (44,0%) das crianças. Quanto a ocorrência de eventos adversos, uma (0,4%) foi admitida por causa de RAM.

Tabela 5.2.1: Características das crianças no dia de internamento - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Faixa etária		
1mes-23meses	129	47,4
2anos-11anos	121	44,5
≥ 12 anos	22	8,1
Sexo		
Masculino	119	43,7
Feminino	153	56,3
Peso (Kg)		
2,0-9,9	106	39,0
10,0-19,9	120	44,0
20,0-29,9	26	9,6
≥ 30,0	20	7,4
TOTAL	272	100,0

A grande maioria das crianças hospitalizadas 189 (69,5%), já havia sido internada anteriormente em algum hospital, estas internações variou de 0 a 20 por paciente, sendo a média de 1,9 internamentos/paciente (DP = 2,3; mediana = 2,0), a faixa de maior frequência é de 1 a 2 vezes que corresponde a 144 (41,9%). Quanto a ocorrência de reações adversas, 4 (1,5%) já haviam sido internadas anteriormente por RAM, sendo 2 casos de intoxicação e vômitos induzidos pelo ácido acetilsalicílico e 2 casos de manchas vermelhas atribuídos à exposição a dipirona. Com base nas informações das mães, 175 (64,3%) crianças tinham antecedentes patológicos, sendo 51 (18,8%) crianças com antecedentes associados a RAM. No total de casos (51), foram envolvidos 17 medicamentos, sendo a dipirona o mais freqüente 11 (21,6%) seguido de salbutamol 9 (17,6%). As manifestações adversas referidas (54), foram manchas vermelhas na pele 15 (28,0%), seguida de irritação da pele 10 (18,5%) (**dados não mostrados em tabela**). Em relação a utilização de medicamentos antes da hospitalização, esta variou de 0 a 14 medicamentos, sendo a média de 2 medicamentos (DP = 2,1; mediana = 2,0), a faixa de maior frequência é de 1 a 2 medicamentos que representa 101 (37,1%) das crianças (**Tabela 5.2.2**).

Tabela 5.2.2: Perfil das crianças antes do período de hospitalização - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Internada anteriormente		
Sim	189	69,5
Não	83	30,5
Internada anteriormente quantas vezes		
Nenhuma	84	30,9
1-2	114	41,9
3-4	51	18,7
≥ 5	23	8,5
Internada anteriormente por RAM		
Sim	4	1,5
Não	268	98,5

Antecedentes Patológicos		
Sim	175	64,3
Não	97	35,7
Antecedentes associados a RAM		
Sim	51	18,8
Não	221	81,2
Uso de Medicamentos		
Sim	188	69,1
Não	84	30,9
Quantos medicamentos		
Nenhum	84	30,9
1-2	101	37,1
3-4	68	25,0
≥ 5	19	7,0
TOTAL	272	100,0

Das mães entrevistadas, 175 (64,3%) afirmaram que suas crianças tinham antecedentes patológicos, destas 130 (74,3%) dos quais eram pneumonia, 69 (39,4%) alergia e 32 (18,3%) asma (**Tabela 5.2.3**).

Tabela 5.2.3: Antecedentes Patológicos das crianças incluídos no estudo - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	N	%
Pneumonia	130	74,3
Alergia	69	39,4
Asma	32	18,3
Hipertensão	29	16,6
Tuberculose	5	2,9
Diabetes	1	0,57
Nega	99	56,5
TOTAL	365	208,6

Em relação das causas de alergia em crianças com este antecedente (N=69), observou-se que poeira (56,5%) e medicamento (17,4%) foram os agentes mais relatados (**Tabela 5.2.4**).

Tabela 5.2.4: Distribuição das crianças, de acordo com antecedentes alérgicos - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

ALERGIA	N	%
Poeira	39	56,5
Medicamento	12	17,4
Calor	2	2,9
Fumaça	9	13,1
Pêlo	4	5,8
Picada de inseto	2	2,9
Água quente	1	1,4
TOTAL	69	100,0

Como podemos observar na **tabela 5.2.5**, os dias de hospitalização das crianças incluídas neste estudo, variou de 2 a 67 dias, sendo a média de 14,7 dias (DP = 10,7 dias; mediana = 11 dias), a faixa de maior frequência é de 9 a 15 dias de hospitalização 99 crianças (36,4%). A maior parte das crianças estavam internadas na clínica de pneumologia 113 (41,5%), em seguida nefrologia 49 (18,0%), gastroenterologia 47 (17,3%), neurologia 35 (12,9%) e cardiologia 28 (10,3%). Pouco mais da metade 149 (54,8%) apresentavam duas hipóteses diagnósticas.

Em relação ao número de medicamentos utilizados, durante o período de hospitalização, este variou de 0 a 18 medicamentos, sendo a média de 6,3 medicamentos/paciente (DP = 3,7; mediana = 6,0), duas faixas apresentaram a mesma percentagem, correspondendo juntas a 230 (84,6%) das crianças hospitalizadas, 7 (2,5%) dos pacientes pediátricos não fizeram uso de medicamentos (**Tabela 5.2.5**). Sendo assim temos 265 (97,5% do total) pacientes expostos aos medicamentos e foram monitorizados 4042 pacientes-dia (**Tabela 5.3.4**).

Evidenciou-se que 191 (70,2%) fizeram uso de antibióticos, este variou de 0 a 6 antibióticos, sendo a média de 1,4 antibióticos/paciente (DP = 1,2; mediana = 1), 144 (52,9%) fizeram uso de 1 a 2 antibióticos, 195 (71,7%) apresentaram eventos adversos, sendo que 80 (29,4%) apresentou dois eventos adversos e 57 (21,0%) apresentou mais de três eventos (**Tabela 5.2.5**).

Tabela 5.2.5: Perfil das crianças durante o período de hospitalização - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Dias de hospitalização		
2-8 dias	82	30,1
9-15 dias	99	36,4
16-22 dias	44	16,2
≥ 23 dias	47	17,3
Especialidades Médicas		
Pneumologia	113	41,5
Nefrologia	49	18,0
Gastroenterologia	47	17,3
Neurologia	35	12,9
Cardiologia	28	10,3
Número de hipóteses diagnósticas		
Uma	53	19,5
Duas	149	54,8
Três	55	20,2
Quatro	14	5,1
Cinco	1	0,4
Número de medicamentos utilizados		
Nenhum	7	2,5
1-5	115	42,3
6-10	115	42,3
≥ 11	35	12,9

Usou antibiótico		
Sim	191	70,2
Não	81	29,8
Número de antibióticos utilizados		
Nenhum	81	29,8
1-2	144	52,9
≥ 3	47	17,3
Apresentou eventos adversos		
Sim	195	71,7
Não	77	28,3
Número de eventos adversos		
Nenhum	77	28,3
Um	58	21,3
Dois	80	29,4
≥ Três	57	21,0
TOTAL	272	100,0

5.3- Análise descritiva dos diagnósticos e das prescrições

Na **tabela 5.3.1** são listados os principais diagnósticos que motivaram a internação dos pacientes (conforme CID–10), sendo as mais freqüentes: doenças do aparelho respiratório (40,4%), doenças do aparelho geniturinário (16,2%), doenças do sistema nervoso (9,6%), malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (9,6%).

A **tabela 5.3.2** apresenta a prevalência de prescrição das 11 classes terapêuticas mais prescritas, sendo as três mais freqüentes conforme a classificação ATC: antiinfeciosos para uso sistêmico (141,9% dos pacientes), sistema nervoso central (101,9%), sistema cardiovascular (62,6%). Este total excede a 100% em virtude de uma mesma criança ter usado ou poder ter recebido a prescrição de um medicamento mais de uma vez em ocasiões distintas.

Na **tabela 5.3.3.**, que discrimina a freqüência de prescrição por medicamento, observamos que a dipirona foi o medicamento mais prescrito (47,5% dos pacientes) sendo a via parenteral (29,4%) e a condição de administração “se necessário” (SN) (40,4%), as situações mais freqüentes. Segue-se o fenoterol (32,4% dos pacientes), por a via inalatória (100,0%) e o intervalo de 6/6 horas de administração (24,2%), os mais freqüentes. O mebendazol oral foi o terceiro medicamento mais prescrito (26,8% dos pacientes). A oxacilina foi o quarto medicamento mais prescrito (26,4% dos pacientes) sendo a via parenteral e o intervalo de 6/6 horas de administração (23,8%), os mais freqüentes. Este total excede a 100% em virtude de uma mesma criança por ter usado o mesmo medicamento mais de uma vez.

Tabela 5.3.1: Distribuição dos pacientes pediátricos segundo diagnóstico de internação, de acordo com a Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição (CID 10, por capítulo) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CAPÍTULO CID10	CLASSIFICAÇÃO	N	%
X	Doenças do Aparelho Respiratório (J00.0-J99.8)	110	40,4
XIV	Doenças do Aparelho Geniturinário (N00.0-N99.9)	44	16,2
VI	Doenças do Sistema Nervoso (G00.0-G99.8)	26	9,6
XVII	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00.0-Q99.9)	26	9,6
XI	Doenças do Aparelho Digestivo (K00.0-K93.8)	24	8,8
IX	Doenças do Aparelho Circulatório (I00.0-I99.9)	22	8,1
I	Algumas Doenças Infecciosas e Parasitárias (A00.0-B97.8)	11	4,0
III	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários (D50.0-D89.9)	4	1,5
IV	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00.0-E90.9)	2	0,7
XVIII	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00.0-R99.9)	2	0,7
XIII	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00.0-M99.9)	1	0,4
TOTAL		272	100,0

Tabela 5.3.2: Prevalência de prescrição das classes terapêuticas (1º nível - ATC) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CLASSE ATC	CLASSES TERAPÊUTICAS	PACIENTES	
		f	%
J	Antiinfeciosos de uso sistêmico	376	141,9
N	Sistema nervoso	270	101,9
C	Sistema cardiovascular	166	62,6
H	Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)	156	58,9
A	Trato alimentar e metabolismo	154	58,1
P	Antiparasitários	134	50,6
R	Sistema respiratório	119	44,9
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	67	25,3
G	Sistema geniturinário e hormônios sexuais	5	1,9
M	Sistema músculo-esquelético	2	0,7
S	Órgãos dos sentidos	1	0,4
TOTAL		1450	547,2

Tabela 5.3.3: Prevalência de prescrição dos 12 medicamentos mais prescritos e respectivas vias e intervalos de administração mais freqüentes - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

MEDICAMENTO (N)	VIA DE ADMINISTRAÇÃO (f)	INTERVALO (f)	PREVAL. %
Dipirona (126)	oral(48) iv(78)	SN(107) 6/6(18)	47,5
Fenoterol (86)	inalatória(86)	4/4(19) 6/6(64) 8/8(3)	32,4
Mebendazol (71)	oral(71)	12/12(71)	26,8
Oxacilina (70)	iv(70)	4/4(7) 6/6(63)	26,4
Prednisona (63)	oral(63)	6/6(2) 12/12(2) 24/24(53) 48/48(6)	23,8
Ceftriaxona (61)	iv(61)	12/12(61)	23,0
Benzilpenicilina (59)	iv(59)	4/4(21) 6/6(34) 24/24(4)	22,4
Furosemida (58)	iv(25) vo(33)	SN(15) 8/8(14) 12/12(20) 24/24(9)	21,9
Metronidazol (50)	iv(5) vo(45)	8/8(10) 12/12(37) 24/24(3)	18,9
Hidrocortisona (47)	iv(47)	6/6(41) 8/8(2) 24/24(4)	17,7
Amicacina (43)	iv(43)	8/8(29) 12/12(11) 24/24(3)	16,2
Paracetamol (35)	vo(35)	SN(31) 6/6(2) 12/12(2)	13,2
Outros	681	681	257,0
TOTAL	1450	1450	547,2

Em relação a distribuição de algumas variáveis conforme a especialidade médica, onde estava internada a criança, 113 pacientes (41,5% do total) se internaram na **PNEUMOLOGIA**, sendo a média de idade desse grupo de 25,2 meses (DP = 32,7 meses), a média de peso de 10,5 kg (DP = 5,2 kg), a média de dias de hospitalização de 13,7 dias (DP = 8,6 dias) e uma média de 6,4 medicamentos/paciente (DP = 3,3), com um total de 632 (43,6% do total de medicamentos prescritos N = 1450) medicamentos prescritos, sendo os anti-infecciosos para uso sistêmico a classe terapêutica mais prescrita 209 (33,0% do total de medicamentos prescritos na pneumologia), tivemos nesta especialidade 111 (41,9% do total de pacientes expostos aos medicamentos N = 265) pacientes expostos aos medicamentos, foram 1516 (37,5% do total de pacientes-dia monitorizados N = 4042) pacientes-dia monitorizados no qual 17 crianças apresentaram reações adversas a medicamentos na especialidade pediátrica pneumologia (**tabela 5.3.4**).

Na especialidade pediátrica **CARDIOLOGIA**, um total de 212 (14,6% do total de medicamentos prescritos N = 1450) medicamentos prescritos, tivemos nesta especialidade todos os pacientes expostos a medicamentos, foram 525 (13% do total de pacientes-dia monitorizados N = 4042) pacientes-dia monitorizados no qual 4 crianças apresentaram reações adversas a medicamentos nesta especialidade (**tabela 5.3.4**). Na **NEUROLOGIA** 35 pacientes se internaram, sendo a média de idade desse grupo de 49,4 meses (DP = 51,0 meses), a média de peso de 14,7 kg (DP = 9,8 kg), a média de dias de hospitalização de 16,9 dias (DP = 10,0 dias) e uma média de 6,5 medicamentos/paciente (DP = 4,2), com um total de 177 (12,2% do total de medicamentos prescritos N = 1450) medicamentos prescritos (**tabela 5.3.4**).

Na **GASTROENTEROLOGIA** 47 pacientes se internaram, um total de 156 (10,8% do total de medicamentos prescritos N = 1450) medicamentos prescritos, tivemos nesta especialidade 43 (16,2% do total de pacientes expostos aos medicamentos N = 265) pacientes expostos aos medicamentos, foram 628 (15,5% do total de pacientes-dia monitorizados N = 4042) pacientes-dia monitorizados no

qual 3 crianças apresentaram reações adversas a medicamentos nesta especialidade (**tabela 5.3.4**).

Na **NEFROLOGIA**, 49 pacientes (18,0% do total) se internaram, sendo a média de idade desse grupo de 72,9 meses (DP = 53,2 meses), a média de peso de 19,3 kg (DP = 10,3 kg), a média de dias de hospitalização de 16,0 dias (DP = 13,4 dias) e uma média de 6,5 medicamentos/paciente (DP = 3,6), com um total de 273 (18,8% do total de medicamentos prescritos N = 1450) medicamentos prescritos, sendo os anti-infecciosos para uso sistêmico a classe terapêutica mais prescrita 59 (21,6% do total de medicamentos prescritos na nefrologia), tivemos nesta especialidade 49 (18,5% do total de pacientes expostos aos medicamentos N = 265) pacientes expostos aos medicamentos, foram 780 (19,3% do total de pacientes-dia monitorizados N = 4042) pacientes-dia monitorizados no qual 6 crianças apresentaram reações adversas a medicamentos na especialidade pediátrica pneumologia (**tabela 5.3.4**).

Na **tabela 5.3.5** temos os 5 diagnósticos de internação mais frequentes (conforme CID 10, por sub-grupo) e 10 grupos terapêuticos mais prescritos (conforme 2º nível – ATC). Em relação a Classificação Internacional das Doenças pneumonia, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica constituíram 40,1% de todos os diagnósticos. Em relação ao Grupo Terapêutico Principal antibióticos, analgésicos e corticosteróides constituíram 46,0% de todas as prescrições.

Os diagnósticos que mais frequentemente levaram à internação e os quatro Grupos Terapêuticos Principais mais utilizados são apresentados na (**Tabela 5.3.6**), distribuídos por faixa etária das crianças. Pneumonia representa 21,0% de todos os diagnósticos para faixa etária de 1 a 23 meses, e 8,1% para faixa etária de 2 a 11 anos de idade (**Tabela 5.3.6**).

Tabela 5.3.4: Distribuição de algumas variáveis de interesse na população infantil conforme especialidade pediátrica (total = 272) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

Variáveis	PNEUMO	CARDIO	NEURO	GASTRO	NEFRO	TOTAL
Sexo						
Meninos	54 (19,8%)	10 (3,7%)	15 (5,5%)	16 (5,9%)	24 (8,8%)	119 (43,8%)
Meninas	59 (21,7%)	18 (6,6%)	20 (7,4%)	31 (11,4%)	25 (9,2%)	153 (56,2%)
Nº de pacientes	113 (41,5%)	28 (10,3%)	35 (12,9%)	47 (17,3%)	49 (18,0%)	272 (100,0%)
Idade (X ± DP) meses	25,2±32,7	60,0±54,0	49,4±51,0	58,9±45,4	72,9±53,2	46±48,0 (1mês-14 anos)
Peso (X ± DP) Kg	10,5±5,2	18,0±13,4	14,7±9,8	16,8±8,8	19,3±10,3	14,5±9,4 Kg
Dias de Hosp. (X ±DP)	13,7±8,6	18,7±13,9	16,9±10,0	12,0±9,7	16,0±13,4	14,7±10,7 (2 – 67 dias)
Medic/pac (X ±DP)	6,4±3,3	8,5±4,6	6,5±4,2	4,2±2,8	6,5±3,6	6,2±3,7 (0 – 18 medic)
Nº medic. prescritos	632 (43,6%)	212 (14,6%)	177 (12,2%)	156 (10,8%)	273 (18,8%)	1450 (100,0%)
Clas. Terap. mais presc	J	C	N	A	J	
(1º nível ATC)	209 (33,0%)	82 (38,7%)	106 (60,0%)	38 (24,4%)	59 (21,6%)	1450 (100,0%)
Nº de pac. expostos	111 (41,9%)	28 (10,6%)	34 (12,8%)	43 (16,2%)	49 (18,5%)	265 (100,0%)
Pacientes-dia monitorizados	1516	525	593	628	780	4042
No de eventos adversos	81 (41,5%)	20 (10,2%)	28 (14,4%)	30 (15,4%)	36 (18,5%)	195 (100,0)
RAM	17 (6,4%)	4 (1,5%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	6 (2,3%)	33 (12,4%)

Em relação ao Grupo Terapêutico Principal (**2º nível - ATC**), antibióticos e analgésicos constituíram entre 19,6% (faixa etária:1-23 meses), 13,4% (faixa etária: 2-11 anos) e 2,3% (faixa etária: ≥ 12 anos) de todas as prescrições. A diferença entre as proporções de prescrições de antibióticos para crianças de 1 a 23 meses e de 2 a 11 anos de idade foi de 5,9%, ou seja, isto corresponde a 69% prescrições a mais de antibióticos para crianças de 1 a 23 meses. A diferença entre as proporções de prescrições de corticosteróides para crianças de 1 a 23 meses e de 2 a 11 anos de idade foi de 3,4%, isto corresponde a 100% prescrições a mais de corticosteróides para crianças de 1 a 23 meses.

Tabela 5.3.5: Os 5 diagnósticos de internação mais frequentes (CID 10, por sub-grupo) e 10 grupos terapêuticos mais prescritos (2º nível - ATC) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

Nº	Diagnóstico	f (%)
1	Pneumonia	80 (29,4)
2	Síndrome Nefrótica	18 (6,6)
3	Insuficiência Renal Crônica	11 (4,1)
4	Epilepsia	10 (3,7)
5	Malformações congênitas do coração	9 (3,3)
	Soma	128 (47,1)
	Outras doenças	144 (52,9)
	TOTAL	272 (100,0)
	Grupo Terapêutico Principal	f (%)
1	J01 Antibióticos p/ uso sistêmico	349 (24,1)
2	N02 Analgésicos	164 (11,3)
3	H02 Corticosteróides p/ uso sistêmico	152 (10,6)
4	R03 Anti – asmáticos	95 (6,6)
5	P02 Antihelmínticos	83 (5,7)
6	C03 Diuréticos	83 (5,7)
7	N03 Antiepilépticos	79 (5,4)
8	A11 Vitaminas	59 (4,0)
9	P01 Antiprotozoários	51 (3,5)
10	B03 Preparações de antianêmicos	49 (3,4)
	Soma	1164 (80,3)
	Outros medicamentos	286 (19,7)
	TOTAL	1450 (100,0)

Tabela 5.3.6: Os 4 diagnósticos de internação mais freqüentes (CID 10, por sub-grupo) e os 4 grupos terapêuticos mais prescritos (2º nível - ATC), segundo a faixa etária - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

Faixa Etária	Diagnóstico	f (%)	Grupo Terapêutico Principal	f (%)
1 – 23 meses	Pneumonia	57 (21,0)	J01 Antibióticos p/ uso sistêmico	209 (14,4)
	Epilepsia	6 (2,2)	H02 Corticosteróides p/ uso sistêmico	98 (6,8)
	Insuficiência renal crônica	6 (2,2)	N02 Analgésicos	75 (5,2)
	Malformações cong. do Ap. circulatório	6 (2,2)	R03 Anti – asmáticos	64 (4,4)
2 – 11 anos	Pneumonia	22 (8,1)	J01 Antibióticos p/ uso sistêmico	124 (8,5)
	Síndrome nefrótica	17 (6,2)	N02 Analgésicos	71 (4,9)
	Síndrome nefrítica aguda	8 (2,9)	C03 Diuréticos	50 (3,5)
	Malformações congênitas do intestino	8 (2,9)	H02 Corticosteróides p/ uso sistêmico	49 (3,4)
≥ 12 anos	Distúrbios do metabolismo de minerais	2 (0,7)	N02 Analgésicos	18 (1,2)
	Febre reumática	2 (0,7)	J01 Antibióticos p/ uso sistêmico	16 (1,1)
	Insuficiência renal crônica	2 (0,7)	C03 Diuréticos	9 (0,6)
	Calculose do rim e do ureter	2 (0,7)	C09 Agentes inibidores da ECA	9 (0,6)
	Soma	138 (50,7)	Soma	792 (54,6)
	Outras doenças	134 (49,3)	Outros medicamentos	658 (45,4)
	TOTAL	272 (100,0)	TOTAL	1450 (100,0)

5.4- Análise quantitativa do consumo de medicamentos

Calculando-se a densidade de prescrição (DP), na **tabela 5.4.1**, referentes aos 12 medicamentos mais prescritos para os pacientes-dia. Identifica-se dentre os medicamentos uma maior densidade de prescrição da dipirona 3,12%. Então durante o período de estudo 126 pacientes consumiram a dipirona no total 4042 pacientes-dia monitorizados expostos a medicamentos.

DP = número de pacientes com prescrição de um dado fármaco, durante o estudo
Número total de pacientes-dia

$$DP = 126 / 4042 = 0,0311 \times 100 = 3,11\%$$

Tabela 5.4.1: Densidade de prescrição dos 12 medicamentos mais prescritos 769 (53,0%), em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia)-HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CLASSE ATC	MEDICAMENTOS	ITENS DE PRESCRIÇÃO*		** (DP) x 100
		F	%	
N02BB02	Dipirona	126	8,7	3,11
R03AC04	Fenoterol	86	5,9	2,13
P02CA01	Mebendazol	71	4,9	1,76
J01CF04	Oxacilina	70	4,8	1,73
H02AB07	Prednisona	63	4,3	1,56
J01DA13	Ceftriaxona	61	4,2	1,50
J01CE01	Benzilpenicilina	59	4,1	1,46
C03CA01	Furosemida	58	4,0	1,43
P01AB01	Metronidazol	50	3,4	1,24
H02AB09	Hidrocortisona	47	3,2	1,16
J01GB06	Amicacina	43	3,0	1,06
N02BE01	Paracetamol	35	2,4	0,87

* Total de medicamentos prescritos = 1450

** (DP) = Densidade de Prescrição: expressa o número de pacientes com prescrição de um dado fármaco pelo total de pacientes-dia monitorizados expostos a medicamentos durante o período de estudo (4042).

Calculando-se a dose diária prescrita (DDP), na **tabela 5.4.2**, para crianças menores de 2 anos de idade, identifica-se dentre os medicamentos uma maior utilização da oxacilina 1,63 g/pacientes-dia pelos pacientes pediátricos internados. Por exemplo durante o período de estudo foram consumidos 704,7 g de oxacilina por 433 pacientes-dia. Como será expressada esta quantidade pela dose diária prescrita (DDP) :

$$\text{Densidade de consumo de oxacilina em DDP (g / pacientes-dia)} = \frac{\text{C.M.G}}{\text{N.P.D.M.}}$$

$$\text{DDP (g /pacientes-dia)} = \frac{704,7 \text{ g}}{433 \text{ pacientes-dia exposto a oxacilina}} = 1,63 \text{ g/pacientes-dia}$$

Quer dizer, a dose média diária prescrita da oxacilina é 1,63 g por pacientes-dia menores de 2 anos de idade. A partir deste resultado podemos expressar que 433 pacientes-dia estiveram expostos , durante o período de estudo, a 1,63 g/pacientes-dia de oxacilina, obtendo um dado importante em farmacovigilância já que nos permite fazer estimativa sobre a densidade de incidência com a fórmula:

$$\text{Densidade de Incidência} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de reações adversas a oxacilina}}{\text{pacientes-dia expostos a oxacilina}}$$

Para crianças maiores de 2 anos de idade, identifica-se dentre os medicamentos uma maior utilização também da oxacilina, uma dose média diária prescrita de 2,54 g/pacientes-dia pelos pacientes pediátricos internados. Por exemplo durante o período de estudo foram consumidos 680,9 g de oxacilina por 268 pacientes-dia. A partir deste resultado podemos expressar que 268 pacientes-dia estiveram expostos, durante o período de estudo, a 2,54 g/pacientes-dia de oxacilina.

Tabela 5.4.2: Densidade de consumo de medicamentos, em DDP em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

MEDICAMENTO	Crianças < 2 anos			Crianças ≥ 2 anos		
	C.M.G. ¹ (g)	N.P.D.M. ² (pac-dia)	D.D.Pi ³ (g/pac-dia)	C.M.G. (g)	N.P.D.M (pac-dia)	D.D.P. (g/pac-dia)
Dipirona	91,7	461	0,20	166,7	492	0,34
Mebendazol	19,9	113	0,18	20,4	115	0,18
Oxacilina	704,7	433	1,63	680,9	268	2,54
Ceftriaxona	405,9	443	0,92	233,9	170	1,37
Hidrocortisona	34,5	251	0,14	5,8	22	0,26
Amicacina	12,9	124	0,10	26,6	73	0,36
Paracetamol	2,3	34	0,07	7,1	53	0,13
Captopril	2,2	182	0,01	4,4	303	0,01
Fenobarbital	37,6	243	0,15	108,2	75	1,4
Cefalotina	46,9	66	0,71	219,6	188	1,17

1 – Consumo de Medicamentos em Gramas (g); 2 – Número de pacientes-dia exposto a medicamento (pacientes-dia); 3 - Dose Diária Prescrita infantil (g/pacientes-dia) = C.M.G / N.P.D.M.

5.5 - Caracterização do perfil dos eventos adversos

Evento adverso é qualquer novo diagnóstico, qualquer piora ou melhora inesperada, qualquer suspeita de reação adversa a medicamento ou qualquer outra queixa que seja considerada o suficientemente importante para ser registrada na história clínica do paciente (INMAN *et al.*, 1986). Evento adverso pode ser atribuído a farmacoterapia (por exemplo uma reação adversa a medicamento) enquanto outros eventos podem não estar relacionados a farmacoterapia e ser considerada simplesmente uma manifestação da doença.

Durante o período de estudo 420 eventos adversos foram detectados nos 195 (71,7%) pacientes pediátricos acompanhados (média 2,1 eventos/paciente), sendo que, 50% das crianças experimentaram dois ou mais eventos adversos. Os eventos adversos mais frequentes não atribuídos a farmacoterapia foram: febre (30,3%), distúrbios gastrintestinais (15,8%) e infecção (7,4%). Eventos adversos atribuídos a farmacoterapia (reação adversa a medicamento) representaram 7,9% do total de eventos observados. Na **Tabela 5.5.1.** estão listados os eventos adversos em ordem decrescente de frequência.

Tabela 5.5.1: Distribuição dos eventos adversos detectados entre 195 crianças hospitalizadas - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

EVENTOS ADVERSOS	N	%
Febre	127	30,3
Distúrbios gastrintestinais	66	15,8
Reação Adversa a Medicamento	33	7,9
Infecção	31	7,4
Anemia	30	7,2
Convulsões	22	5,3
Eletrólitos desbalanceado	21	5,0
Transferência para outra enfermaria	21	5,0
Rash cutâneo	20	4,8
Anormalidades dos testes de função renal	19	4,5
Intervenções cirúrgicas	14	3,3

Arritmias/ECO anormalidades	6	1,4
Anormalidades de uroanálise	4	1,0
Leucopenia	4	1,0
Óbito	2	0,4
TOTAL	420	100,0

5.6 – Determinação de incidência acumulada (IA) e densidade de incidência (DI) de reação adversa a medicamento (RAM) durante o período de hospitalização

Dos 272 pacientes pediátricos admitidos, 265 (97,4%) fizeram uso de pelo menos um medicamento; destes, 33 apresentaram reações adversas considerando-se portanto que 12,5% das crianças hospitalizadas que fizeram uso de pelo menos um medicamento desenvolveram alguma reação adversa (incidência acumulada = 12,5%). Considerando-se o total de pacientes-dia expostos a medicamentos (4042) temos uma densidade de incidência igual a 0,8 (33 casos/4042 pacientes-dia expostos) ou seja: diariamente de cada 1000 pacientes hospitalizados expostos a medicamentos 8 sofreram RAM.

5.7 – Caracterização do perfil e classificação das reações adversas a medicamentos

Foi observado um total de 47 reações, com o envolvimento de 14 medicamentos diferentes. Dos 33 pacientes que apresentaram RAM, 22 eram do sexo masculino (8,3%) e 11 do sexo feminino (4,2%). A distribuição de RAM por grupo terapêutico evidenciou a predominância dos antiinfeciosos para uso sistêmico (N = 25; 53,2%); hormônios sistêmicos (excluindo os sexuais) (N = 11; 23,4%); sistema nervoso central (N = 8; 17,0%); sangue e órgãos hematopoiéticos (N = 1; 2,1%); sistema cardiovascular (N = 1; 2,1%) e antiparasitários (N = 1; 2,1%) (**Tabela 5.7.1**).

Os órgãos e sistemas mais afetados foram: pele (N = 23; 48,9%); distúrbios endócrinos (N = 7; 14,9%); distúrbios do sistema gastrointestinal (N = 5; 10,6%); distúrbios do estado geral (N = 4; 8,5%); distúrbios das plaquetas,

sangramento e coagulação (N = 3; 6,4%); distúrbios do sistema cardiovascular (N = 2; 4,3%); distúrbios psiquiátricos (N = 1; 2,1%); distúrbio do fígado e da vesícula biliar (N = 1; 2,1%) e distúrbios do sistema urinário (N = 1; 2,1%) **(Tabela 5.7.1)**.

A manifestação clínica classificada como reação adversa definida e grave foi hepatite em menina de 4,2 anos, associada à oxacilina. Já as manifestações clínicas classificadas como reações adversas definidas e moderadas foram em número de 11, compreendendo cinco reações (erupção cutânea², plaquetopenia, edema periorbitário ou edema facial) associados à dipirona envolvendo diferentes crianças de 6 a 36 meses de idade; cinco reações (prurido², edema periorbitário, eritem multiforme²) atribuídos a vancomicina afetando 2 crianças de 18 a 73 meses idade; uma reação (diarréia) associado a captopril envolvendo 1 criança de 75 meses de idade. **(Tabela 5.7.1)**.

Tabela 5.7.1: Reações adversas a medicamentos em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

SEXO (N = 33)	IDADE (meses)	MEDICAMENTO	TIPO DE REAÇÃO (N = 47) (WHO – ART, 1984)	CAUSAL.	GRAV.	TIPO
F	10	Dipirona	edema facial	definida	moderada	A
F	43	plasma fresco	erupção cutânea	provável	moderada	B
F	73	Vancomicina	edema periorbitário, prurido, eritema multiforme	definida	moderada	B
M	26	Amoxicilina	erupção eritematosa, edema generalizado	provável	moderada	B
F	33	Mebendazol	erupção eritematosa	provável	moderada	B
M	75	Captopril	diarréia	definida	moderada	A
M	9	Hidrocortisona	trombocitose	provável	moderada	A
M	9	Ceftriaxona	erupção maculo papular	provável	moderada	A
M	5	Vancomicina	erupção cutânea	provável	moderada	B
F	12	Midazolam	erupção cutânea	possível	leve	B
M	6	Dipirona	erupção cutânea	definida	moderada	A
M	6	Dipirona	plaquetopenia, erupção cutânea	definida	moderada	A
		Oxacilina	erupção cutânea	possível	moderada	B
F	10	Hidrocortisona	dor abdominal	provável	moderada	A
		Oxacilina	febre, erupção eritematosa	possível	leve	B
		Ceftriaxona	erupção maculo papular	possível	leve	B
M	36	Dipirona	edema periorbitário	definida	moderada	A

M	7	Dexametasona	Síndrome de Cushing	provável	moderada	A
M	36	Prednisona	Síndrome de Cushing	provável	leve	A
F	48	Oxacilina	erupção cutânea	possível	moderada	B
F	6	Hidrocortisona	Síndrome de Cushing			
M	14	Dipirona	Vômito	provável	leve	A
		Vancomicina	erupção cutânea	provável	moderada	B
		Oxacilina	febre, erupção cutânea	possível	moderada	B
M	18	Oxacilina	erupção cutânea	provável	moderada	B
M	30	Prednisona	Gastrite	provável	leve	A
M	13	Prednisolona	Síndrome de Cushing	provável	moderada	A
F	96	Ceftriaxona	Diarréia	provável	moderada	A
M	11	Hidrocortisona	Síndrome de Cushing	provável	leve	A
M	40	Ceftriaxona	erupção cutânea	provável	moderada	B
M	11	Prednisona	Síndrome de Cushing	provável	leve	A
M	8	Clobazam	sonolência	provável	moderada	A
F	50	Oxacilina	erupção cutânea	provável	moderada	B
			hepatite	provável	grave	B
M	23	Vancomicina	edema generalizado	possível	moderada	A
			erupção cutânea	provável	moderada	B
M	18	Vancomicina	prurido, eritema multiforme	definida	moderada	B
F	10	Hidrocortisona	trombocitose	provável	moderada	A

M	7	Dexametasona	Síndrome de Cushing	provável	moderada	A
M	17	Oxacilina	erupção cutânea	provável	moderada	B

As RAM foram classificadas quanto o seu mecanismo de produção como do Tipo A (dose dependente) 21 (44,7%) e do Tipo B (dose independente) 26 (65,3%) conforme Rawlins e Thompson (Davies, 1991) **(Tabela 5.7.2)**.

As RAM Tipo A (dose dependente) podem ser consequência de efeito colateral (N = 12; 57,1% do total Tipo A, N = 21), problemas de vias de administração “erros de administração” (N = 4; 19,1%); efeito citotóxico (N = 3; 14,3%) e superdosagem relativa (N = 2; 9,5%). As RAM Tipo B foram classificadas como de hipersensibilidade 26 (100% do total Tipo B, N = 26) **(Tabela 5.7.2)**.

Conforme a avaliação de causalidade (WHO, 1993), 11 RAM foram classificadas na categoria **Definida** (23,4%), 27 **Provável** (57,5%) e 9 **Possível** (19,1%). A severidade das RAM foi considerada **Leve** em 10 casos (21,3%), **Moderada** em 36 casos (76,6%) e **Grave** 1 caso (2,1%) **(Tabela 5.7.2)**.

Em relação a indicadores sugestivos de ocorrência de RAM, durante o período de hospitalização, a suspensão prematura do medicamento suspeito foi o mais freqüente (31,4%) seguido de prescrição de anti-histamínico e corticosteróide (22,9%) **(Tabela 5.7.2)**.

Tabela 5.7.2: Classificação das reações adversas a medicamentos em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia)- HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

CLASSIFICAÇÃO DE RAM	N	%
Quanto ao mecanismo de produção		
Tipo A	21	44,7
Tipo B	26	55,3
Se for do Tipo A		
Efeito Colateral	12	57,1
Via de administração (erro de administração)	4	19,1
Efeito Citotóxico	3	14,3
Superdosagem relativa	2	9,5
Se for do Tipo B		
Hipersensibilidade	26	100,0
Quanto a causalidade		
Definida	11	23,4
Provável	27	57,5
Possível	9	19,1
Quanto a severidade		
Leve	10	21,3
Moderada	36	76,6
Grave	1	2,1
Indicadores sugestivos de suspeita de RAM		
Suspensão prematura do medicamento suspeito	22	31,4
Substituição	10	14,3
Redução da dose	7	10,0
Aumento de intervalos da dose	3	4,3
Anti-histamínico e corticosteróide	16	22,9
Prescrição de antagonistas	12	17,1

5.8 – Análise dos prováveis fatores de risco associados a reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas.

Diversos fatores podem influenciar a frequência de aparecimento de reações adversas. Em nosso estudo, as variáveis que poderiam ser um fator de risco para RAM em crianças hospitalizadas foram divididas em: qualitativas e quantitativas e o resultado da análise bivariada é apresentado na **tabela 5.8.1**.

Como pode ser observado, vários fatores de risco mostraram associação significativa com o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos, sendo consideradas estatisticamente significantes as associações com valores de (p) inferiores a 0,05.

Em relação as variáveis qualitativas, o risco de apresentar RAM foi maior em crianças que residem na capital do estado ($p=0,05$), no sexo masculino comparadas com as do sexo feminino (18,8% versus 7,4% respectivamente, $p=0,008$).

Com relação à faixa etária, as crianças menores de 24 meses apresentaram maior frequência de RAM de que as de 2 a 11 anos (16,7% versus 10,3% respectivamente, $p=0,048$). O número de internações também foi associado significativamente com a incidência de RAM, sendo as crianças que se internaram anteriormente de 3 a 4 vezes apresentaram o maior risco de ter RAM durante o período de hospitalização ($p=0,02$). Também foi verificado uma associação positiva entre o tempo de permanência no hospital e a incidência de RAM ($p=0,003$), bem como entre o número de medicamentos administrados ($p<0,001$) e particularmente o número de antibióticos administrados durante o período de hospitalização ($p=0,04$).

Na análise das variáveis quantitativas foi utilizado como teste de normalidade, o teste de Bartlett. Na prática quando o valor do teste é considerado significativo ($p<0,05$), significa que a hipótese de normalidade da distribuição deve ser rejeitada.

As variáveis quantitativas que não apresentaram uma distribuição normal foram: peso da criança ($p=0,001$), idade da mãe (anos) ($p=0,002$), idade da criança em meses ($p<0,001$) e dias de hospitalização durante o internamento ($p<0,001$). Neste caso foi aplicado o teste de Wilcoxon, “U”, o qual pode ser considerado a versão não paramétrica do teste t de Student.

A mediana de peso de pacientes com suspeita de RAM foi de 9,7 Kg (faixa: 4,8-21,0 kg) ($p=0,013$). A mediana de idade dos pacientes que desenvolveram RAM foi 14,0 meses (faixa: 5–96 meses) comparado com a mediana de idade dos pacientes que não desenvolveram RAM foi de 26,5 meses (faixa: 1-173 meses) ($p=0,020$). A mediana de permanência de dias em hospital de pacientes que desenvolveram suspeita de RAM foi de 18,0 dias (faixa: 4-67 dias) comparado com a mediana de dias de hospitalização para pacientes que não apresentaram reação adversa no estudo foi de 11,0 dias (faixa: 2-52) ($p=0,008$).

As variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foram: quantos filhos a mãe tem ($p=0,78$), número de internações anteriores ($p=0,39$), número de medicamentos utilizados antes da hospitalização ($p=0,88$) e número de medicamentos utilizados durante a hospitalização ($p=0,31$). Neste caso foi aplicado o teste t de Student.

Pacientes com reação adversa apresentaram uma média de 2,7 internamentos/paciente ($DP = 3,5$; faixa: 0-20) antes da hospitalização atual, esses pacientes tendem a ter mais RAM ($p=0,02$). O número médio de medicamentos administrados as crianças que apresentaram RAM foi de $9,6 \pm 3,8$ medicamentos/paciente (faixa: 2-17), diferença significativa em relação a média de pacientes que não apresentaram RAM ($5,9 \pm 3,3$ medicamentos/paciente; faixa: 1-18). Os pacientes com RAM consumiram uma média de 3,7 medicamentos a mais em relação aos que não tiveram RAM ($p<0,001$).

Tabela 5.8.1: Análise bivariada de fatores de risco para o desenvolvimento de RAM em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia)- HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

VARIÁVEIS QUALITATIVAS	N – total	C / RAM N(%)	p-valor¹
<u>DICOTÔMICAS</u>			
Residência			0,05
Capital	101	18 (17,8)	
Interior	164	15 (9,2)	
Antecedentes Familiares com RAM			0,50
SIM	54	5 (9,3)	
NÃO	211	28 (13,3)	
Criança: Sexo			0,008
Masculino	117	22 (18,8)	
Feminino	148	11 (7,4)	
Criança internada anteriormente			0,234
SIM	184	26 (14,1)	
NÃO	81	7 (8,6)	
Criança internada anteriormente por RAM			0,08
SIM	4	2 (50,0)	
NÃO	261	31 (11,9)	
Antecedentes Patológicos da criança			0,85
SIM	172	21 (12,2)	
NÃO	93	12 (12,9)	
Antecedentes da criança associada a RAM			0,24
SIM	51	9 (3,4)	
NÃO	214	24 (9,1)	
Utilização de medicamentos antes do internamento			0,84
SIM	186	24 (12,9)	
NÃO	79	9 (11,4)	
Usou antibiótico durante a hospitalização			0,09
SIM	191	28 (14,7)	
NÃO	74	5 (6,8)	

CATEGÓRICAS

Mãe idade (faixa etária: anos)			0,79
13-19	20	3 (15,0)	
20-29	107	11 (10,3)	
30-39	100	14 (14,0)	
≥ 40	38	5 (13,2)	
Mãe: Quantos Filhos			0,51
1-2	115	16 (13,9)	
3-4	80	7 (8,8)	
≥ 5	70	10 (14,3)	
Mãe: Escolaridade			0,88
Sem educação formal	34	4 (11,8)	
1º Grau completo/incompleto	189	23 (12,2)	
2º Grau completo/incompleto	38	6 (15,8)	
Superior completo/incompleto	4	0 (0,0)	
Renda Familiar			0,24
Sem renda	20	2 (10,0)	
< 1SM	76	5 (6,6)	
1-5 SM	161	25 (15,5)	
> 6 SM	8	1 (12,5)	
Criança idade: Faixa etária			0,048
1mes-23meses	126	21 (16,7)	
2anos-11anos	117	12 (10,3)	
≥ 12 anos	22	0 (0,0)	
Criança: Peso (Kg)			0,109
2,0-9,9	103	17 (16,5)	
10,0-19,9	117	15 (12,8)	
20,0-29,9	25	1 (0,4)	
≥ 30,0	20	0 (0,0)	

Internada anteriormente quantas vezes			0,02
Nenhuma	82	7 (8,5)	
1-2	112	11 (9,8)	
3-4	49	13 (26,5)	
≥ 5	22	2 (9,1)	
Quantos medicamentos utilizados antes da hospitalização			0,79
Nenhum	79	9 (11,4)	
1-2	99	13 (13,1)	
3-4	68	10 (14,7)	
≥ 5	19	1 (5,3)	
Dias de hospitalização			0,003
2-8 dias	77	9 (11,7)	
9-15 dias	97	5 (5,2)	
16-22 dias	44	6 (13,6)	
≥ 23 dia	47	13 (27,7)	
Especialidades Médicas			0,68
Pneumologia	111	17 (15,3)	
Nefrologia	30	6 (20,0)	
Gastroenterologia	34	3 (8,8)	
Neurologia	43	3 (7,0)	
Cardiologia	47	4 (8,5)	
Quantas hipóteses diagnósticas			0,21
Uma	51	5 (9,8)	
Duas	144	14 (9,7)	
Três	55	11 (20,0)	
Quatro	14	3 (21,4)	
Cinco	1	0 (0,0)	
Medicamentos utilizados durante a hospitalização			< 0,001
1-5	115	3 (2,6)	
6-10	115	17 (14,8)	
≥ 11	35	13 (37,1)	

Antibióticos utilizados durante a hospitalização 0,04

Nenhum	74	5 (6,8)
1-2	144	17 (11,8)
≥ 3	47	11 (23,4)

VARIÁVEIS QUANTITATIVAS	C / RAM	S / RAM	p-valor
<u>CONTÍNUA</u>			
Criança: Peso (Kg)*	9,7	12,0	0,013
<u>DISCRETA</u>			
Mãe:			
Idade (anos)*	33,0	30,0	0,71
Quantidade de filhos**	3,6 ± 2,7	3,7 ± 2,8	0,86
Criança:			
Idade (meses)*	14,0	26,5	0,020
Internada anteriormente**	2,7 ± 3,5	1,7 ± 2,1	0,02
Nº de medicamentos utilizados antes da hospitalização**	1,9 ± 2,0	2,0 ± 2,1	0,77
Dias de hospitalização durante o internamento*	18,0	11,0	0,008
Nº de medicamentos durante o internamento**	9,6 ± 3,8	5,9 ± 3,3	< 0,001

1- Teste Exato de Fisher ($p < 0,05$);

* Teste de wilcoxon (mediana); ** - Teste Student (t) (média ± desvio padrão)

5.8.1- Análise Multivariada

As variáveis que se mostraram significativamente associadas a reações adversas a medicamentos ($p < 0,05$) na análise bivariada, foram incluídas na análise multivariada, através de regressão logística, controlando-se estatisticamente o efeito de variáveis independentes (outros fatores e exposições). Desse forma, foram incluídas no modelo as seguintes variáveis: residência da criança, sexo da criança, idade da criança em faixa etária (meses), criança internada anteriormente quantas

vezes, dias de hospitalização, medicamentos utilizados durante a hospitalização, antibióticos utilizados durante a hospitalização.

Na análise multivariada, por sua vez, quatro variáveis foram associadas ao aparecimento de reação adversa a medicamento: utilização de mais de 6 medicamentos durante o período de hospitalização, sexo masculino, idade da criança (meses) e criança internada anteriormente de 3 a 4 vezes (**Tabela 5.8.2**). Conferindo *dummies* para as variáveis número de medicamentos administrados (Categorias: 1 a 5 medicamentos; mais de 6 medicamentos) e internada anteriormente quantas vezes (Categorias: nenhuma; 1 a 2 internações; 3 a 4 internações; mais de 5 internações), o modelo permaneceu o mesmo. Com base nestes dados, portanto, as chances de uma criança hospitalizada apresentar uma reação adversa cresceram com o número de medicamentos administrados, entre aqueles do sexo masculino, com menor idade e internada anteriormente de 3 a 4 vezes.

Tabela 5.8.2- Modelo final da análise multivariada para o aparecimento de reação adversa a medicamento em 265 pacientes pediátricos monitorizados (4042 pacientes-dia) - HIAS/Fortaleza (CE), agosto - dezembro/2001.

Variáveis	Razão de Chances	Erro Padrão	Valores p	Intervalos de Confiança
Mais de 6 medicamentos utilizados	8,418	5,333	0,001	2,43-29,14
Sexo masculino	3,056	1,333	0,010	1,30-7,19
Idade da criança (meses)	1,013	0,006	0,036	1,00-1,03
Internada anteriormente 3 a 4 vezes	0,306	0,132	0,006	0,13-0,72

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os estudos prospectivos permitem o seguimento de uma população específica de pacientes com o objetivo de investigar estudar a utilização de medicamentos e de identificar e quantificar a ocorrência de eventos adversos a medida em que estas ocorrem. São portanto estudos descritivos do uso de medicamentos e de avaliação de incidência de reações adversas. Conforme Lazarou *et al.* (1998), tais estudos são úteis para se obter uma estimativa acurada de incidência da RAM em pacientes hospitalizados.

O presente trabalho envolve um desenho descritivo longitudinal prospectivo de seguimento de pacientes pediátricos hospitalizados (*follow up*), para verificação do uso de medicamentos e da ocorrência de eventos adversos, compreendidos como quaisquer fatos negativos relacionados à saúde dos pacientes. Envolve também entrevistas com as mães das crianças internadas para a obtenção de dados relativos aos pacientes incluídos no estudo que não constam nos registros hospitalares.

A monitorização intensiva de pacientes pediátricos hospitalizados provou ter um valor particular para a investigação epidemiológica de reações adversas a medicamentos permitindo, que os profissionais de saúde adotem uma aproximação mais preventiva dos problemas gerados pela exposição de crianças a medicamentos. O método pode ser usado para identificar novas reações adversas a medicamentos, também para investigar a incidência das RAM conhecidas. Os dados obtidos no presente trabalho permitirão comparar o uso de medicamentos na realidade de um hospital público brasileiro com o que é observado em outros países.

O presente estudo traz algumas limitações que precisam ser consideradas. A primeira delas é o viés de admissão. Já que crianças hospitalizadas de modo geral apresentam características de maior morbidade e uso mais freqüente de medicamentos do que a população infantil em geral. Se tratando de um hospital público do nordeste do Brasil as crianças, provenientes de famílias de mais baixa

renda, tem uma maior probabilidade de hospitalização em virtude destas não disporem de condições adequadas ao seu tratamento em domicílio.

Outra limitação a ser considerada diz respeito a qualidade das informações fornecidas pelas mães das crianças, dada a pouca escolaridade das mesmas e ao viés de memória; nesse último aspecto alguns autores sugerem um período recordatório ideal de 24 horas, afim de evitar o viés de memória (VAN DER GEEST, 1988). Em nosso estudo foi considerado um período recordatório de três meses, para permitir a comparação com outros trabalhos.

Alguns problemas também foram verificados no que se refere a falhas no preenchimento dos prontuários médicos, prejudicando a coleta e análise das informações, apesar dos esforços do pesquisador no sentido de buscar esclarecimento com médicos e enfermeiras sobre os problemas ocorridos. Tais prontuários continham anotações incompletas, desordenadas, abreviadas inadequadamente e letra ilegível. Por exemplo, na maioria dos casos foi impossível determinar a superfície corporal dos pacientes, pois faltava, sistematicamente, a anotação da altura dos mesmos.

Atualmente a rotina do HIAS, um hospital público de nível terciário do nordeste brasileiro, revela uma alta rotatividade dos pacientes com grande parte destas passando menos de 24 horas internados. A maioria destes pacientes apresentavam quadro agudo, infecções leves, que poderiam ter tratamento ambulatorial, mas foram internadas por motivos sociais e não de justificativa clínica.

Apesar das limitações e dificuldades inerentes à realização de um estudo de monitorização intensiva em hospital público do nordeste brasileiro, foi possível identificar uma coorte de crianças hospitalizadas, que representasse a realidade do atendimento à criança em unidades terciárias da rede pública de saúde no Brasil, e foi possível compreender os padrões de consumo de medicamentos e identificar a ocorrência de reações adversas a medicamentos nessa população. Quanto a disponibilidade de medicamentos não foi registrada, durante o período de estudo, falta de medicamentos prescritos na enfermaria pediátrica estudada.

6.1–Antecedentes sócio-demográficos e familiares das crianças hospitalizadas

Como foi dito na introdução deste trabalho o Hospital Infantil Albert Sabin atende principalmente crianças pobres da região metropolitana de Fortaleza. Este estudo revelou uma população pediátrica com elevado padrão de morbidade, especialmente em relação às doenças respiratórias, e alta frequência de hospitalizações particularmente em residentes no interior do estado, com idade de um a vinte e três meses, renda familiar de 1 a 5 salários mínimos, e com mães de baixa escolaridade, a maioria destas na faixa etária de 20 a 29 anos. Revelou ainda que os Postos de Saúde foram os serviços de saúde mais substancialmente utilizados pelas mães dessas crianças em problemas anteriores.

Observou-se uma alta frequência de hospitalizações para crianças com antecedentes familiares de hipertensão, principalmente nas próprias mães, e sem histórico de antecedentes familiares com reações adversas a medicamentos.

As características da população pediátrica atendida, na enfermaria pediátrica selecionada para ser realizada o estudo, reflete dados observados em outros estudos realizados no Hospital Infantil Albert Sabin, tais como os de Gondim *et al.* (1998) e SILVA, (1999).

6.2- Características das crianças hospitalizadas

A distribuição eqüitativa dos pacientes pediátricos em relação ao sexo, foi similar ao observado por Meiners (2001) em cinco enfermarias pediátricas do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB, também semelhante a outros estudos em crianças hospitalizadas realizadas por (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; FOSARELLI *et al.*, 1987). Está mesma distribuição não foi encontrada nos estudos de (KOLÁR, 1993; NHACHI, 1992) realizados em crianças hospitalizadas. Em um estudo populacional realizados por Victora *et al.* (1992) em uma região sul do Brasil, foi detectado uma maior hospitalização de meninas do que de meninos. Contudo o maior consumo de medicamentos foi para o sexo masculino, sugerindo uma maior

incidência de problemas de saúde entre essas crianças, ficando mais expostas a reações adversas.

A população do nosso estudo apresentou uma predominância de pacientes menores de 2 anos de idade (lactentes) refletindo a faixa etária mais acometida por doenças agudas na região e o perfil de morbidade pediátrica mais correspondente, com predominância de doenças respiratórias, principalmente pneumonias, presente em 29% dos casos. Segundo Cohen 1995, diarreia, pneumonia bacteriana, convulsões, asma e desnutrição são as doenças infantis como causas de hospitalização sensíveis a cuidados ambulatoriais e/ou causas evitáveis de hospitalização. Em nosso estudo as causas de hospitalização mais freqüente foram pneumonia 29%, síndrome nefrótica 6,6%, insuficiência renal crônica 4,1% e epilepsia 3,7%. As causas de hospitalização mais freqüente foram semelhantes às de outros trabalhos realizado em diferentes países (LAWSON *et al.*, 1972; WHYTE, 1977; FOSARELLI *et al.*, 1987).

Em relação ao consumo de medicamentos, nos 3 meses anteriores à internação, dados obtidos através de entrevistas com as mães das crianças, revelaram que mais da metade delas haviam consumido um ou mais medicamentos. Este nível de consumo foi semelhante ao observado em um estudo norte-americano para crianças de três a seis anos de idade (69,6%) (KOVAR, 1985). Em um estudo populacional realizado em Araquara, São Paulo, o consumo entre os menores de cinco anos chegou a 50% e, como no nosso estudo, a maioria dos medicamentos tinha indicação médica (SIMÕES, 1988).

A média de 6,3 medicamentos prescritos por paciente foi superior aos resultados encontrados em outros estudos (WHYTE, 1977; MORELAND, 1978; OVIawe, 1989; NHACHI, 1992; DHARNIDHARKA, 1999) e inferior a um estudo realizado em Boston (E.U.A.), em 1974 a 1977, o qual revelou uma média de medicamentos prescritos de 7,6 medicamentos/paciente (LAWSON *et al.*, 1972). O nosso estudo apresentou uma média de medicamentos/paciente elevada que pode representar, em parte, uma maior complexidade e gravidade dos pacientes em estudo ou uma quantidade de medicamentos prescrita de forma desnecessária e

irracional. É importante ressaltar que, no Brasil, tal como em outros países subdesenvolvidos, não existe uma política em promoção pediátrica da prescrição racional de medicamentos.

A média de 14,7 dias de hospitalização por paciente foi superior aos resultados encontrado em outros estudos (WHYTE, 1977; MITCHELL, 1979; NHACHI, 1992). O que poderia estar relacionado com a incidência de casos mais sérios e gravidade dos pacientes em estudo ou por que os pacientes não são mandados para casa, pois não podem fazer o tratamento domiciliar sendo que no hospital tem medicamentos e alimentação disponível.

A faixa etária de 1 a 23 meses, consumiu mais medicamentos do que as demais, estando portanto mais exposta a reações adversas. Esta é uma faixa etária que deveria receber uma atenção especial dos pediatras e de todos profissionais de saúde, para evitar o consumo desnecessário de medicamentos. No entanto, este é o período de vida em que a criança sofre mais infecções sendo mais expostas a medicamentos, particularmente antibióticos e antitérmicos (GONDIM *et al.*, 1998; FOSARELLI *et al.*, 1987).

De acordo com a literatura crianças menores de 2 anos de idade, tomam mais medicamentos do que as outras faixas etárias (BÉRIA *et al.*, 1993; SIMÕES, 1998; BRICKS, 1995; HAAK, 1989; FOSARELLI *et al.*, 1987).

As crianças do sexo masculino menores de 2 anos de idade receberam mais prescrições de medicamentos em nosso estudo, estando portanto mais expostos a reações adversas do que as do sexo feminino, concordando com outros estudos que envolveram pacientes ambulatoriais realizados na Suécia (WESSLING, 1991), Noruega (ANDREW, 1990) e Estados Unidos da América (RAY, 1986). Isto reflete semelhanças provavelmente na prevalência de doenças nessa faixa etária, mesmo em cenários diferentes.

As taxas de prescrição de antibióticos, corticosteróides, analgésicos e antiasmáticos foram maiores para crianças menores de 2 anos de idade comparadas

com as de 2 a 11 anos, se diferenciando de resultados de outros estudos em que os grupos de medicamentos mais prescritos foram aqueles de ação no aparelho gastrointestinal (sora para via oral, antidiarréicos e outros), os anti-hipertensivos e os medicamentos de ação no sistema nervoso central (WESSLING, 1988; QUINN, 1989).

6.3- Perfil de utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas

Durante a realização do estudo, 80 crianças (29%) foram internadas com diagnóstico de pneumonia. Mais da metade das crianças com pneumonia tinha menos de 2 anos de idade (70%) e o risco relativo de pneumonia para crianças menores de dois anos, em relação às outras idades, foi de 2,59 (IC95%: 1,71 – 3,92); $X^2 = 23,16$, $p < 0,01$.

A classes terapêutica (1º nível ATC) mais prescrita no nosso estudo foi a dos Antiinfeciosos de Uso Sistêmico (classe J), prescritos para 141,9% dos pacientes, com a predominância da oxacilina. Além de ser a classe terapêutica mais prescrita, foi também a mais implicada no desenvolvimento de reação adversa a medicamento nas crianças observadas.

A maioria das crianças com pneumonia foi tratada com antibióticos de primeira escolha como ampicilina, benzilpenicilina, e oxacilina. A oxacilina só deve ser considerada de 1º escolha em caso de *Staphylococcus* produtor de beta-lactamase. Os antibióticos de 2º escolha, chamados de reserva terapêutica como vancomicina e meropenem. Em outros trabalhos, onde foram realizadas avaliações sobre o uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos hospitalizados, foi observada uma maior utilização de ampicilina (KÓLAR, 1993) e cefazolina (NHACHI, 1992).

A antibioticoterapia em nosso estudo era escolhida quase sempre de forma empírica, não se baseando na informação sobre o padrão de sensibilidade dos microorganismos que causaram infecção. Era baseada no resultado do exame físico e do raio X de tórax. Os perigos principais de um tratamento com antibiótico

inadequado ou desnecessário são a probabilidade de aumentar reações alérgicas, e, até mesmo mais sério, favorecer a seleção de microorganismos resistentes (ARASON *et al.*, 1996).

O uso abusivo de antibióticos no tratamento de infecções respiratórias agudas tem sido constatado em diversos trabalhos (GUTIÉRREZ *et al.*, 1986). Um estudo realizado por Fosarelli *et al.* (1987), indicou que antimicrobianos, broncodilatadores e antifúngicos corresponderam a 80% dos medicamentos, sendo que ampicilina e amoxicilina representaram um terço de todos os medicamentos prescritos. Isto reflete a diferença da utilização de medicamentos em hábitos diferentes de prescrição.

A segunda classe terapêutica (1º nível ATC) mais prescrita foi a do Sistema Nervoso Central (classe N), prescritos para 101,9% dos pacientes pediátricos hospitalizados, a qual inclui o grupo farmacológico dos analgésicos. A dipirona foi o medicamento mais prescrito em nosso estudo, sendo o antitérmico mais utilizado nas crianças hospitalizadas, resultado semelhante conforme a observação de Gondim *et al.*, 1998 no atendimento ambulatorial no mesmo hospital.

Mais de 50% dos pacientes pediátricos hospitalizados, sofreram algum evento adverso durante a hospitalização. Destes eventos, a febre foi o mais freqüente (127 crianças hospitalizadas 30,3% apresentaram febre). Mais da metade das crianças com febre tinha menos de 2 anos de idade (56%) e o risco relativo de febre para crianças menores de dois anos, em relação às outras idades, foi de 1,41 (IC95%: 1,09 – 1,82); $\chi^2 = 6,87$, $p < 0,01$.

Conforme Kaufman *et al.* (1991), a toxicidade e a experiência limitada na utilização de muitos fármacos com ação analgésica/antitérmica têm restringido a escolha dos medicamentos para tratamento da febre em crianças. Os compostos fenilpirazolônicos, entre os quais se inclui a dipirona, um dos analgésicos mais consumidos no nosso país e incluído na RANAME/2002, são atualmente, considerados de uso inadequado em muitos países, pelo risco de toxicidade medular. A dipirona foi retirada do mercado em diversos países europeus, Estados

Unidos e Canadá e não faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde.

A prescrição freqüente de dipirona, por pediatras desta instituição, pode estar relacionada a hábitos de prescrição reforçados pela presença do medicamento na RENAME, pois como foi observado no estudo de Gondim *et al.* (1998), em Fortaleza que na prática médica privada os pediatras prescrevem mais paracetamol. A indicação da dipirona como antipirético, é bastante controversa entre os autores e entre as sociedades, existindo, há décadas, posicionamentos antagônicos quanto ao tratamento farmacológico da febre (MEINERS, 2001; OSELKA, 1993; ARVIN, 1997).

O que tem sido recomendado como uma das alternativas terapêuticas para tratar crianças hospitalizadas com febre, é o acetaminofen (paracetamol) que faz parte da RENAME/2002. Este medicamento têm baixa toxicidade para a mucosa gástrica, medula, plaquetas e rins. Raramente, pode causar reações de hipersensibilidade ou alterações hematológicas, sendo mais associado à lesão hepática, quando utilizado em doses elevadas (2 a 3 g em crianças com dois e três anos) (KAUFMAN *et al.*, 1991; KAUFMAN, 1992; KRAMER *et al.*, 1991).

Outro antitérmico presente na RENAME e disponibilizado no SUS é o ibuprofeno, um derivado do ácido propiônico, aprovado pela FDA para utilização em crianças e que tem apresentado uma alta margem de segurança, além de um tempo maior de ação e um custo semelhante ao do paracetamol. Em uma investigação em crianças hospitalizadas, realizada no Hospital Universitário de Ullevaal, Oslo, Norway o medicamento mais prescrito foi o paracetamol (BUAJORDET *et al.*, 2002).

Dentre os grupos farmacológicos (2º nível ATC), o quarto mais prescrito no nosso estudo foi a dos medicamentos que atuam no Sistema Respiratório (R), sendo representado principalmente pelos antiasmáticos 44,9% (119 do total de pacientes expostos a medicamentos N = 265). Dentre os antiasmáticos o mais prescrito foi o fenoterol 32,4%, achado semelhante aos 40% de antiasmáticos previamente informados no estudo em hospital terciário pediátrico realizado em Boston no Estados Unidos da América (MITCHELL, 1979) e superior aos 33,6%

informados no estudo observacional, realizado em Western Norway, em crianças hospitalizadas de 0 a 12 anos de idade (STRAAND *et al.*, 1998). Uma possível explicação para esta discordância pode estar relacionada ao cenário de investigação e prescrições emitidas pelos médicos do hospital e outros especialistas de países diferentes (ANDREW, 1990).

As taxas elevadas de prescrição de antiasmáticos e de antibióticos são condizentes com uma prevalência alta de pneumonia e infecções do trato respiratório em crianças hospitalizadas, em nosso estudo. Não foi encontrada explicação para a maior prescrição de antiasmáticos para meninas do que para meninos, cerca de 50% a mais.

Dentre os medicamentos prescritos para as crianças hospitalizadas, encontram-se alguns não aprovados para uso em pediatria “*unapproved*”, ou prescritos para indicação não aprovada para grupos etários infantis “*off-label*”, pela *Food and Drug Administration* (FDA), por falta de estudos clínicos nesta população, como o mebendazol (contra-indicado para crianças menores de 2 anos de idade, pois a segurança ainda não está estabelecida); ibuprofeno (não recomendado para crianças menores de 6 meses de idade); captopril (autorizado somente para adolescentes) (TAKETOMO; HODDING; KRAUS, 2002). Também foram utilizados medicamentos que não têm efetividade confirmada em crianças, como é o caso da dimeticona.

Alguns medicamentos utilizados pelas crianças durante o período de hospitalização foram excluídos da última revisão da RENAME (2002), tais como: dexametasona, fenoterol (solução inalatória), salbutamol e teofilina; outros medicamentos foram incluídos nessa mesma revisão como: clonazepam (uso restrito), dipirona sódica, midazolam (uso restrito e hospitalar) e ibuprofeno.

Quantificação do Consumo de Medicamentos

Como citado na metodologia, trabalhamos neste estudo com a unidade de medida, DDP - Dose Diária Prescrita (PDD - *Prescribed Daily Dose*). Dos dez

medicamentos selecionados para a análise quantitativa do consumo, 80% apresentaram eficácia e segurança estabelecida, 2 medicamentos não são aprovados para as diversas faixas etárias da população infantil (unapproved) como o captopril (14 pacientes) autorizado apenas para adolescentes e o mebendazol (37 pacientes) contra-indicado em crianças menores de 2 anos de idade pois a segurança não está estabelecida. Em 95% dos casos a posologia estava de acordo com a literatura (TAKETOMO; HODDING; KRAUS, 2002).

A oxacilina é o antibiótico de primeira escolha para pneumonia tendo como agente etiológico o *Staphylococcus* produtor de beta-lactamase, sendo a terapia habitual de tratamento de 7 a 10 dias (MATHESON, 1992). No nosso estudo a duração média de tratamento para crianças maiores de 2 anos foi de 9,6 dias, para crianças menores de 2 anos foi de 10,3, respaldando a literatura. A dose média diária prescrita da oxacilina para crianças maiores de 2 anos foi de 2,5 g/pacientes-dia, estando na faixa terapêutica preconizada pela literatura que é de 2 a 3 g/dia, considerando o peso médio de 20 kg para crianças maiores de 2 anos de idade no nosso estudo. Para crianças menores de 2 anos de idade a dose média diária prescrita foi de 1,63 g/pacientes-dia.

A dose máxima da ceftriaxona recomendada pela literatura para infecções respiratórias agudas é de 1g/dia e a duração de tratamento é de 7 a 10 dias, no nosso estudo crianças menores de 2 anos usaram uma dose média diária prescrita de 0,9 g/pacientes-dia durante uma média de 10,8 dias de tratamento. Contudo as crianças maiores de 2 anos usaram uma dose média diária prescrita de 1,4 g/pacientes-dia, ultrapassando a dose máxima preconizada pela literatura, durante uma média de 8,5 dias de tratamento.

A cefalotina, entre as cefalosporinas de primeira geração é a mais resistente ao ataque pela beta-lactamase estafilocócica, ela é muito eficaz nas infecções estafilocócicas graves, como a endocardite. A dose média diária prescrita da cefalotina, no nosso estudo, para crianças menores de 2 anos foi de 0,71 g/pacientes-dia e para maiores de 2 anos foi de 1,17 g/pacientes-dia. As duas doses estão na faixa terapêutica, como mostra a literatura, para crianças menores

de 2 anos, considerando a média de peso 9,0 kg no nosso estudo, a faixa foi de 0,7 a 1,35 g/dia, já para as maiores de 2 anos de idade, considerando a média de peso 20,0 kg no nosso estudo, a faixa foi de 1,6 a 3,0 g/dia

6.4- Monitorização de reações adversas a medicamentos em crianças hospitalizadas

Estudos semelhantes ao nosso evidenciam que o perfil de reações adversas a medicamentos experimentadas por pacientes pediátricos difere daquele observado em adultos, diferenças que são atribuídas aos padrões de utilização de medicamentos nessas populações (LAWSON *et al.*, 1972; McKENZIE, 1973). O nosso trabalho também mostrou variações do perfil de prescrição entre as diferentes especialidades pediátricas com a correspondente variação no padrão e frequência de RAM identificadas.

Em investigação realizada em Boston (E.U.A.), 45,7% das crianças monitorizadas experimentaram um ou mais eventos adversos. Febre foi desenvolvida por 20,8% das crianças. Anemia foi observada em 7,0% dos pacientes monitorizados (MITCHELL *et al.*, 1979). Em trabalho semelhante, realizado em Valência (Espanha), foram detectados 282 eventos durante o período de observação de 155 pacientes (1,8 evento por paciente). Dentre os 282 eventos descritos, 112 foram considerados manifestações clínicas de suspeita de RAM (39,7% dos eventos). Os eventos adversos incluíram manifestações clínicas alteradas (110, 39%); transferência para outra enfermaria (35, 12,4%); alterações laboratoriais (18, 6,4%) e intervenções cirúrgicas (2, 0,7%) (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999).

Na monitorização intensiva de 4042 pacientes-dia expostos a medicamentos (265 pacientes), no presente trabalho, mais de 50% dos pacientes sofreram algum evento adverso (EA) durante o período de observação. Os principais EA não atribuídos a farmacoterapia foram: febre (30,3%), distúrbios gastrintestinais (15,8%) e infecção (7,4%), enquanto que as RAM (eventos adversos atribuídos a farmacoterapia) representaram 7,9% do total de eventos observados.

A incidência acumulada de RAM observada em nosso estudo foi de 12,5% (33 casos de RAM/265 pacientes expostos a medicamentos). Dentre os 33 casos de RAM, foram identificados 4 casos que poderiam ser atribuídos a erros de administração (4/265 pacientes expostos a medicamentos), calculando-se uma incidência acumulada de erro da ordem de 1,5%.

Diferenças nos valores de incidência observados nos distintos trabalhos analisados poderiam ser explicadas pela heterogeneidade dos conceitos empregados. Em nosso trabalho, adotamos as definições de RAM e de Evento Adverso referidas pelo Programa de Farmacovigilância da OMS (ver em métodos) mas, para que os resultados pudessem ser comparado com outros já publicados, os erros de medicação não foram excluídos do conjuntos das suspeitas de RAM.

As diferentes investigações discutidas na introdução desta dissertação, particularmente aquelas que incluíram crianças de menor idade, referem estimativas da incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas que variam entre 2 e 18%, dependendo das características dos grupos de pacientes estudados e do método utilizado para detectar RAM (GILL, 1995; GONZALEZ-MARTIN, 1998; McKENZIE, 1973; MITCHELL, 1979; TURNER, 1999; BUAJORDET, 2002).

A Incidência de RAM, em pacientes expostos a medicamentos, observada em nosso estudo, 12,5%, é superior a informada por Vázquez de la Vila *et al.* (1989), que estimaram em 4,4% a incidência de RAM em crianças de 1 a 8 anos de idade internadas em um hospital pediátrico de Granada (Espanha). A nossa estimativa foi também superior a determinada nos estudos de Mackenzie *et al.* (1973) -10,6% - e de Gill, (1995) - 7,0% - ambos realizados em crianças hospitalizadas.

Outros autores, no entanto, empregando metodologia semelhante a utilizada em nosso estudo, mas incluindo pacientes oncológicos, encontraram uma Incidência de RAM mais elevada - 13,7% a 16,8% - (LAWSON *et al.*, 1972; MITCHELL *et al.*, 1979; GONZALES-MARTIN, 1998), o que poderia ser explicado

pela exposição das crianças a medicamentos de alta toxicidade como são os quimioterápicos.

Na investigação realizada por Choonara *et al.* (1984) em Liverpool (UK) 5,6% dos pacientes pediátricos internados apresentaram RAM. Em outro trabalho, também realizado em Liverpool mas envolvendo pacientes pediátricos internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI) a incidência foi de 7% (GILL *et al.*, 1995).

No estudo de Bonatti *et al.* (1990), que também empregou a definição de RAM adotada pela OMS, foi verificado em um hospital pediátrico italiano uma maior incidência de RAM em UTI neonatal comparada com outras unidades, de 11 a 30%. Nesse mesmo estudo, as RAM também foram mais frequentes em crianças prematuras, particularmente na presença de algum dos seguintes fatores: idade gestacional <28 semanas, apnéia, uso de ventilação mecânica, nutrição parenteral total, insuficiência renal e/ou hepática.

Por outro lado, Turner (1999), em um estudo realizado em Liverpool (UK) verificou que as reações foram mais freqüentes em crianças expostas a medicamentos sem registro (*unlicensed*) ou empregados para indicações não aprovadas (*off-label*), quando comparados com aqueles registrados e de uso adequado. No trabalho referido a freqüência de RAM para medicamentos prescritos sem registro ou para indicações não aprovadas foi de 6% em comparação com a freqüência de 3,9% observada na exposição a medicamentos sem esse tipo de problema (RR=1,55, IC95%: 1,19–2,03).

A densidade de incidência de RAM calculada no presente trabalho foi de 0,8% (33 pacientes com RAM / 4042 pacientes-dia expostos a medicamentos), valor que é praticamente o dobro do referido por Jonville-Béra *et al.* (2002) que foi de 0,4 em investigação realizada na França (6 pacientes com RAM / 1281 pacientes-dia expostos a medicamentos).

O grupo farmacológico mais freqüentemente implicado em suspeitas de RAM, na presente investigação foi a dos Antibióticos de Uso Sistêmico, a Incidência

observada foi de 7,8% (15 casos de RAM associados ao antibióticos / 191 pacientes expostos a antibióticos). Resultados semelhantes são encontrados em diversos estudos realizados em crianças hospitalizadas (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; TURNER *et al.*, 1999; MITCHELL *et al.*, 1979; WHYTE, 1977). Na investigação hospitalar realizada no Chile por Gonzáles-Martin; Caroca; Paris (1998) em crianças os medicamentos mais envolvidos em RAM foram: salbutamol, asparaginase, metilprednisona e fenobarbital.

Os resultados apresentados em nosso trabalho mostram a pele como o órgão mais afetado, seguido do Sistema Endócrino. Este achado difere da maioria dos estudos, realizado em crianças hospitalizadas, onde o Sistema Digestivo geralmente é o mais afetado seguido pelo Sistema Nervoso Central (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999; GONZÁLEZ-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; WHYTE, 1977). Já no estudo de Vázquez de la Vila *et al.* (1989) o Sistema Nervoso Central geralmente é o mais afetado seguido pelo Sistema Digestivo. A detecção de RAM e seu diagnóstico diferencial é um problema, pois os médicos não estão atentos aos riscos da exposição dos pacientes a medicamentos, sendo assim as RAM mais evidentes, particularmente a pele (observada em nosso estudo), e as mais referidas pelos pacientes, como os distúrbios gastrointestinais, tendem a ser mais diagnosticadas.

Mais de 50% das RAM identificada no presente trabalho eram de severidade moderada, apenas dois dos estudos realizados em crianças hospitalizadas identificados na literatura, apresentaram resultado similar ao nosso estudo (VAZQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999). Quanto a relação de causalidade, mais de 50% das RAM detectadas nesta investigação foram classificadas como prováveis; sendo identificados quatro publicações com resultado similar (WHYTE, 1977; CHOONARA *et al.*, 1984; GONZALES-MARTIN, 1998; MARTINEZ-MIR, 1999). Conforme nossos resultados, 55,3% das RAM foram classificadas como dose-independente, no entanto não identificamos nenhum estudo com resultados semelhantes aos nosso, sendo que em um trabalho realizado no Hospital da Universidade Católica do Chile, cujos autores também classificaram as RAM quanto ao seu mecanismo de produção, 93% destas foram classificadas como dose-dependente (GONZÁLES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998).

Fatores de risco associado a reações adversas a medicamentos

Os nossos resultados apontaram para um risco maior de sofrer RAM em crianças do sexo masculino. Outros autores não verificaram nenhuma predisposição de sexo associado a RAM em crianças hospitalizadas (VÁZQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; WHYTE, 1977). Quanto a idade dos pacientes identificou-se uma maior predisposição de RAM para crianças menores de 2 anos de idade de idade, resultados semelhantes foram obtidos por Kramer *et al.* (1985), o qual concluiu que pacientes com menos de 1 ano de idade desenvolveram mais RAM do que as crianças mais velhas, contudo, este último estudo envolveu apenas pacientes ambulatoriais e uma metodologia diferente do nosso estudo.

No presente trabalho os pacientes que apresentaram RAM haviam sido expostos a um número mais elevado de medicamentos do que aqueles que não sofreram RAM (RR=8,4, IC95%: 2,43-29,14, p=0,001). Este resultado refere as evidências apresentadas por outros autores de que o risco de RAM é mais alto em pacientes que concorrentemente recebem vários medicamentos. (VÁZQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; WHYTE, 1977; MITCHELL *at al.*, 1979).

Um interessante resultado da presente investigação foi observada no nosso estudo, as crianças que sofreram de 3 a 4 internações anteriores, tiveram uma maior chance de apresentar RAM (RR=0,3; IC95%: 0,13-0,72, p=0,006); não foi encontrado nos estudos identificados na literatura alguma informação sobre esta variável.

De acordo com outros autores, a duração de hospitalização do paciente teve uma influência significativa na frequência de RAM (VAZQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; GONZÁLEZ-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; MARINEZ-MIR *et al.*, 1999). Apesar dos pacientes que sofreram RAM terem passado mais tempo hospitalizados em nosso estudo, a variável tempo de hospitalização não permaneceu no modelo final da análise multivariada, sendo considerada uma variável de confusão.

Dois estudos que envolveram crianças hospitalizadas, realizou análise multivariada, sendo que um dos estudos aponta para uma associação significativa entre o número de medicamentos administrados e o risco de ter RAM (RR = 1,27, IC 95%: 1,21 – 1,34, $p < 0,0001$) (TURNER *et al.*, 1999); outro estudo encontrou uma relação consistente entre o número de medicamentos administrados e incidência acumulativa de RAM, através de uma regressão linear (MARTINEZ-MIR *et al.*, 1999).

A permanência em hospital e o número de medicamentos administrados podem ser considerados, pelo menos em parte, como principais fatores de risco para o desenvolvimentos de reações adversas a medicamentos em crianças, de acordo com outros autores (VÁSQUEZ DE LA VILLA *et al.*, 1989; CLASSEN *et al.*, 1991; BATES *et al.*, 1997).

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

⇒ Os resultados indicam que a população de pacientes do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em Fortaleza (CE), concentra-se em crianças de baixa renda. Isto sugere que as desigualdades sociais refletem na distribuição da saúde na população e que os serviços do SUS apesar de serem ofertados à toda população são utilizados quase exclusivamente pelos mais pobres.

⇒ A população estudada é composta por crianças de famílias pobres, que residem a maioria no interior do estado, cujo perfil de morbidade é característico da 1ª infância, particularmente em países do terceiro mundo, por isso a predominância de doenças respiratórias, principalmente pneumonias.

⇒ Mais da metade dos medicamentos utilizados, foi indicada para tratamento de problemas respiratórios. Mais da metade das crianças estudadas apresentou, pelo menos, um episódio de utilização de medicamentos devido a problemas respiratórios. Os três diagnósticos de internação mais frequentes foram pneumonia 30%, síndrome nefrótica 6,6% e insuficiência renal crônica 4,1%.

⇒ O número de problemas apresentados correspondem a uma grande variedade de medicamentos utilizados pelas crianças. As classes terapêuticas mais prescritas foram os Anti-infecciosos de Uso Sistêmico, os medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central e no Sistema Cardiovascular, utilizados, respectivamente, por 141,9%, 101,9% e 62,6% das crianças hospitalizadas.

⇒ A prevalência de analgésicos nas prescrições pediátricas na enfermaria pediátrica no HIAS em Fortaleza, foi considerado o segundo Grupo Terapêutico Principal mais elevado. A dipirona foi o medicamento mais prescrito (47,5% das prescrições pediátricas), sendo o antitérmico mais utilizado para tratar crianças hospitalizadas febris.

⇒ A utilização de medicamentos entre as crianças internadas no Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza (CE), durante o período de investigação, foi

considerada elevada, quando comparada com a literatura, especialmente entre as crianças menores de dois anos. Durante os 6 meses de pesquisa, 97% das crianças utilizaram um ou mais medicamentos e o número de medicamentos utilizados por crianças variou de 0 a 18. Entre as crianças de faixa etária de 1 a 23 meses, mais de 97% utilizaram um ou mais medicamentos e, mais de 70% utilizaram 5 ou mais medicamentos.

⇒ O estudo demonstra que os pediatras quando atuam no serviço público prescrevem os medicamentos que fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e que são disponibilizados para uso hospitalar.

⇒ As reações adversas a medicamentos (RAM) são parte importante dos riscos ao qual estão expostas as crianças hospitalizadas. Foram detectados 33 casos de RAM (Incidência acumulada 12,5% e densidade de incidência 0,8%), destes 33 casos de RAM, foram identificados 4 casos de erros de administração. Portanto, segundo o conceito de RAM pela OMS, que exclui eventos adversos a medicamentos (por exemplo: erros de administração) a incidência acumulada e densidade de incidência seria, respectivamente, 11,0% e 0,7%.

⇒ A predominância do uso de antimicrobianos é esperada e determina o perfil de reações adversas detectado. O grupo terapêutico mais implicado foi Antiinfeciosos de Uso Sistêmico (53,2%) e a pele foi o órgão mais afetado (48,9%). As RAM foram classificadas nas categorias: Provável (57,5%); Moderada (76,6%) e a maioria foi dose independente (55,3%).

⇒ Nossos resultados sugerem que as chances de uma criança hospitalizada apresentar uma reação adversa a medicamento são maiores conforme o número de medicamentos administrados, entre aqueles do sexo masculino, com menor idade e internadas anteriormente de 3 a 4 vezes.

⇒ A identificação de fatores de risco associado a RAM possibilita a seleção de subgrupos de pacientes pediátricos que requereriam maior racionalização terapêutica e avaliação da segurança de medicamentos.

⇒ O nosso estudo evidenciou a importância dos estudos de utilização de medicamentos e reações adversas nessa faixa etária, principalmente em crianças menores de 2 anos de idade, particularmente no Brasil onde praticamente não existem trabalhos.

⇒ O estudo demonstra quanto a utilização na prática desvia-se das condições sob as quais os medicamentos foram originalmente estudados e, a partir dos desvios detectados incentivar os profissionais da área pediátrica, principalmente do Brasil a testar hipóteses, propor mudanças, educar e investigar novamente.

⇒ É necessário criar mecanismos simples e viáveis para a atualização dos pediatras para que se atinja entre os mesmos um consenso sobre as reações adversas a medicamentos, através do conhecimento científico sobre o assunto no momento e de educação continuada.

⇒ É preciso realizar uma vigilância intensiva do uso de medicamentos na população pediátrica no Brasil, para determinar incidência, morbidade, mortalidade e fatores predisponentes de reações adversas a medicamentos. Dessa forma, aumentar a atenção dos profissionais da área de saúde, principalmente a pediatria, para problemas relacionados ao uso de medicamentos em crianças, que deverá facilitar o reconhecimento e monitorização das reações adversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVORN, J.L.; SOUMERAI, S.B. Improving drug utilization in primary practice. [Abstract]. **Clin. Res.**, v. 30, n.2, p.637A , 1982.

BARROS, J.A.C. A medicalização da clientela previdenciária. 1982. 176 p. Dissertação (**Mestrado em Medicina**) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1982.

BARROS, M.B.A. Saúde e classe social: um estudo sobre morbidade consumo de medicamentos. 1983. 167p. Tese (**Doutorado em Medicina**) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1983.

BÉRIA, J. U. *et al.* Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 2, p. 95 – 104, 1993.

BONATI, M. *et al.* Closing the gap in drug therapy. **Lancet**, v. 355, p. 1625, 1999.

BONATI, M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. **J Clin Pharmacol**, v. 34, p. 300–305, 1994.

BONATI, M., IMPICCIATORE, P., PANDOLFINI, C. The registry of clinical trials in children must be set up. **Br. Med. J.**, v. 320, p. 1339-1340, 2000.

CASTRO, Cecília Helena do Carmo Gondim Nalmy Beserra. A atividade como recurso terapêutico ocupacional no paciente com artrite juvenil. 1997. 96 p. Monografia (**Especialização na Terapia ocupacional**) – Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, 1997.

CATFORD, J.C. Quality of prescribing for children in general practice. **B. M. J**, v. 14, p. 1453-7, 1980.

CHOONARA, I.A., HARRIS, F. Adverse reactions in medical inpatients. **Arch Dis Child**, v. 59, p. 578-580, 1984.

CHOONARA, I.A., DUNNE, J. Licensing of medicines. **Arch Dis Child**, v. 78, p. 402-403, 1998.

CHOONARA, I. A. Essential drugs for infants and children: european perspective. **Pediatrics**, v. 104, p. 606, 1999.

CIRKO-BEGOVIĆ, A., VRHOVAČ, B. Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. **Eur. J. Clin. Pharmacol**, v. 36, p. 63–65, 1989.

COELHO, H.L. Farmacovigilância: Um instrumento necessário. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, p. 871-875, 1998.

COELHO, H.L., ARRAIS, P.S.D., GOMES, A.P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1999.

COHEN, M.M., MacWILLIAM, L. Measuring the health of the population. *Medical Care*, v. 33, p. DS21-DS42, 1995.

COLLIER, J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications [Editorial]. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 48, p. 5-8, 1999.

CONROY, S., MCINTYRE, J., CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal** , v. 80, p. 142–145, 1999.

CONROY, S., CHOONARA, I., IMPICCIATORE, P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **B. M. J.**, v. 320, p. 79–82, 2000.

COTE, C.J. *et al.* Is the “therapeutic orphan” about to be adopted ? **Pediatrics**, v. 98, p. 118-123, 1996.

DHARNIDHARCA, V.R., KANDOTH, P.N., ANAND, R.K. Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in hospital intensive surveillance . **Indian Pediatric**, v. 30, p. 745 –751, 1993.

DUKES, M.N.G. Drug utilization studies, **WHO Regional Publications European Series n.45**, Copenhagen, 1993.

EDWARDS, I.R., BIRIPELL, C. Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, v. 10, p. 93-102, 1994.

ECKERT, G.M., IOANNIDES-DEMOS, L.L., MCLEAN, A. J. Measuring and modifying hospital drug use. **Med. J. Aust.**, v. 154, p. 587–92, 1991.

FERRARO, L., MARRAZZO, E., OSTINO, G., D`AMBROSIO, R., PIA, L., MARCHETTI, P., TOGNONI, G. La prescrizione dei farmaci ed i problemi dei bambini: analisi epidemiológica nella pediatria di basi. **G. Ital. Farm. Clin**, v. 4, n. 3, p. 87-103, 1990.

FOSARELLI, P., WILSON, M., DE ANGELIS, C. Prescription medications in infancy and early childhood. **Am. J. Dis. Child**, v. 141, p. 772-5, 1987.

GILL, A.M., LEACH, H.J., HUGHES, J., BARKER, C., NUNN, A.J., CHOONARA, I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. **Acta Paediatrica**, v. 84, p. 438-441, 1995.

GILMAN, J.T., GAL, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. **Clin Pharmacokinetic**, v. 23, p. 1-9, 1992.

GONDIM, A. P. S. Tratamento da Febre em Crianças de Fortaleza: Uma Descrição, 1998, 136p. Dissertação (**Mestrado em Saúde Pública**) – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.

GONZALEZ, M.G., CAROCA, C.M., PARIS, E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 36, p. 530 – 533, 1998.

GRAHAME – SIMTH, D. G., ARONSON, J.K. Clinical Trials. In : **Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy**. 2 ed. Oxford University Press, Chap. 16, p. 174–189, 1992.

HAAK, H. Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, v.23, p.143 – 51, 1989.

HARTZEMA,G.,PORTA, M.S. & HUGH, H.T. (1991) **Pharmacoepidemiology. AN Introduction**. 2nd edition, Harvey Whitney Books Company, 432 p.

HOEKELMAN, R.A. *et al*. A profile of pediatric practice in the United States. **Am. J. Dis. Child.**, v.137, p. 1057-60, 1983.

IMPICCIATORE, P. *et al*. Incidence of adverse adverse drug reactions in pediatric in / out – patients: a systematic review and meta – analysis of prospective studies. **Br. J. Clin. Pharmacol**, v. 52, n. 1, p. 77–83, 2001.

JACKSON, J.D., SMITH, M.C., SHARPE, T.R. An investigation of prescribed and nonprescribed medicine use behavior within the household contest. **Soc. Sci. Med**, v. 16, p. 2009-15, 1982.

JHONSON, M.W. *et al*. The impact of an educational program on gentamicin use in a teaching hospital. **Am. J. Med**, v. 73, p. 9-13, 1982.

KAUFFMAN, R.E., KEARNS, G.L. Pharmacokinetic studies in pediatric patients. **Clin Pharmacokinet**, v. 23, p. 10-29, 1992.

KEARNS, G.L., REED, M.D. Immediate action needed to improve labelling of prescription drugs for pediatric patients. **Ann Pharmacother**, v. 31, p. 249-251, 1997.

KENNEDY, D.L., FORBES, M.B. Drug therapy for ambulatory pediatric patients in 1979. **Pediatrics**, v. 70, p. 26-9, 1982.

KIMBEL, K.H. On - sided prescription boom. **Lancet**, v. 340, p. 903, 1992.

KOLÁR, J.V., KADÁKOVÁ, E. Prescription of antimicrobial drugs to hospitalized children. **Ann Pharmacother**, v. 27, p. 974-7, 1993.

KOREN, G., MACLEOD, S.M. The state of pediatric clinical pharmacology: An international survey of training programs. **Clin Pharmacol Ther**, v. 5, p. 489-493, 1989.

KOVAR, M.G. Use of medication and vitamin-mineral supplements by children and youths. **Public Health Rep.**, v. 100, p. 470-3, 1985.

KRAMER, M. S., HUTCHINSON, T.A., FLEGEL, K.M. Adverse drug reactions in general pediatric outpatients. **The Journal of Pediatrics**, v. 106, n. 2, p. 305–310, 1984.

LAPORTE, J.R., PORTA, M., CAPELLÀ, D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. **Br. J. Clin. Pharmacol**, v. 16, p. 301-4, 1983.

LAZAROU, J., POMERANZ, B.H., COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, v. 279, n. 15, 1200-1205, 1998.

LAWSON, D.H. *et al.* Drug surveillance. Problems and challenges (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program). **Pediatric Clin North Amer**, v. 19, n. 1, p. 117–129, 1972.

LEAPE, L.L., BATES, D.W., CULLEN, D.J. Systems analysis of adverse drug events. **JAMA**, v. 274, n. 1, p. 35-43, 1995.

LEFF, R.D., ROBERTS, R.J. Problems in drug therapy for pediatric patients. **Am. J. Hosp. Pharmacol**, v. 44, p. 865-70, 1987.

LENZ, W. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, v. I, p. 45, 1967.

MARTINEZ-MIR, I. *et al.* A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. **Br. J. Clin. Pharmacol**, v. 42, p.319–324, 1996.

MARTINEZ-MIR, I. *et al.* A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. **Br. J. Clin. Pharmacol**, v. 47, p. 681-688, 1999.

MATHESON, INGRID. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants and children. In: YAFFE, Summer J. ARANDA, Jacob V. **Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practic**, 2ed. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 557 – 565, 1992.

McBRIDE, W.D. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, v. li, p. 1358, 1961.

McKENZIE, M.W. *et al.* A pharmacist based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. **Am J Hosp Pharm**, v. 30, p. 898-903, 1973.

McKENZIE, M.W. *et al.* Adverse drug reactions leading to hospitalization in children. **The Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 3, p. 487-489, 1976.

MEINERS, M.M.M.A., BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Ass Med Brasil**, v. 47, n. 4, p. 332-7, 2001.

MENNITI-IPPOLITO, F. *et al.* Active monitoring of adverse drug reactions in children. **Lancet**, v. 355, n. 6, p. 1613–1614, 2000.

MITCHELL, A.A. *et al.* Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. **Am. J. Epidemiol**, v. 110, p. 196-204, 1979.

MITCHELL, A.A. *et al.* Adverse Drug Reactions in Children Leading to Hospital Admission. **Pediatrics**, v. 82, n. 1, p. 24-29, 1988.

MORELAND, T.A. *et al.* Patterns of drug prescribing for children in hospital. **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, v. 14, p. 39-46, 1978.

MOTA, D.M., GARDELHA, S.R., ALBUQUERQUE, M.Z.M. Análise e avaliação farmacoeconômica de prescrições de medicamentos: um estudo preliminar. **O Mundo da Saúde**, v. 23, n. 3, p. 181-184, 1999.

NAHATA, M.C. Licensing of medicines for children in the USA. **Paediatr Perinat Drug Ther**, v. 1, p. 50-51, 1997.

NELSON, W.L. *et al.* Outpatient systemic antiinfective use by children in the United States, 1977 to 1986. **Pediatr. Infect. Dis. J**, v. 7, p. 505-9, 1988.

NHACHI, C.B.I., KASILO, O.M.J., NATHOO, S. Drug prescribing in pediatric in-patients at harare and Parirenyatwa Central Hospital. **C Afr J Med**, v. 38, n. 2, p. 57–62, 1992.

OVIawe, O. Prescriber performance in a paediatric general practice clinic of a University Teaching Hospital

OSÓRIO-DE-CASTRO, C.G.S., PEIXOTO, M.A.P., CASTILHO, S.R. Câmbio na assistência perinatal como determinante de consumo e diversidade de anti-infecciosos ? Estudo em UTI neonatal no Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 257-267, jan-fev. 2002.

PAIVA, Altani Santos. Relação médico – paciente na emergência de um Hospital Público Infantil. 1996. 86 p. Monografia (**Especialização em Psicologia Hospitalar**) – Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, 1996.

PARKINSON, L. *et al.* A randomised controlled trial of sedation in the critically ill. **Paediatric Anaesth**, v. 7, p. 405-410, 1997.

PEPE, Vera Lúcia Edais. Estudo sobre a Prescrição de Medicamentos em uma Unidade de Atenção Primária. 1994. 155p. Dissertação (**Mestrado Medicina Social**) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994.

PICHICHERO, M.E. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. **Pediatr. Infect. Dis. J**, v. 13, p. S27-34, 1994.

RASMUSSEN, F., SMEDBY, B. Life table methods applied to use of medical care and of prescription drugs in early childhood. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 43, p. 140-6, 1989.

RYLANCE, G.W. *et al.* Use of drugs by children. **B. M. J**, v. 297, p. 445-7, 1988.

SANZ, E. J. Drug prescribing for children in general practice. **Acta Paediatr**, v. 87, p. 489 – 490, 1998.

SHIRKEY, H. Therapeutic orphans [Editorial]. **Pediatrics**, v. 104, p.583-4, 1999.

SILVA, Maria das Graças Nascimento. Adaptação e validação do questionário “RQLQ” para avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com rinite alérgica. Dissertação (**Mestrado em Pediatria**) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1999.

SIMÕES, M.J.S., FARACHE FILHO, A. Consumo de medicamentos em região do Estado de São Paulo (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, v. 22, p. 494-9, 1988.

SOUMERAI, S.B., DEGNAN, D.R. Drug prescribing in pediatrics: challenges for quality improvement. **Pediatrics**, v. 86, p. 782-4, 1990.

SPIELBERG, S.P. Paediatrics therapeutics and drug utilization. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 1, p. 31-32, 1992.

STEWART, R.B. et al. A longitudinal evaluation of drug use in an ambulatory elderly population. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 44, p. 1353-9, 1991.

STROM, B.L.; TUGWELL, P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. **Ann. Intern. Med.**, v. 113, p. 179-81, 1990.

STROM, BL. What is pharmacoepidemiology ? In : STROM, BL (ed) **Pharmacoepidemiology**, 2 end. Ed. , Chichester, John Wily & Sons, 1994, p. 3-13.

SUTHERLAND, J.M. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. **Am. J. Dis. Child.**, v. 97, p. 761-767, 1959.

TAKEMOTO, C.K., HODDING, J.H., KRAUS, D.M. **Pediatric dosage handbook**. 8th ed. Hudson: Lexi-Comp, 2002. 1165 p.

TOGNONI, G., LAPORTE, JR. Estudos de utilização de Medicamentos e de Farmacovigilância. In: LAPORTE, JR et al (eds.) **Epidemiologia do medicamento**, São Paulo, Huitec – Abrasco, p. 43–56, 1989.

TURNER, S. et al. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, v. 347, p. 549-550, 1996.

TURNER, S., NUNN, A.J., CHOONARA, I. Unlicensed drug use in children in the UK. **Paediatric and Perinatal Drug Therapy**, v. 1, p. 52-55, 1997.

TURNER, S. et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **Br.Med.J.**, v. 316, p. 343-345, 1998.

TURNER, S. et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatrica**, v. 88, p. 965-968, 1999.

UDKOW, G. Pediatric clinical pharmacology. A practical review. **Am. J. Dis. Child.**, v. 132, p. 1025-32, 1978.

VAN DER GEEST, S., HARDON, A. Drugs use: methodological suggestions for field research in developing countries. **Health Policy Plan.**, v. 22, p. 152-8, 1988.

VAZQUES DE LA VILLA, A. et al. Reacciones adversas causadas por medicamentos en Pediatria. **An. Esp. Pediatr.**, v. 31, p. 49-53, 1989.

VICTORA, C.G. et al. Maternal education in relation early and late child health outcomes: findings from a brazilian cohort study. **Social Science and Medicine**, v. 34, p. 899-905, 1992.

WALSON, P.D., GETSCHMAN, S., KOERN, G. Principles of drug prescribing in infants in children. A practical guide. **Drugs**, v. 46, p. 281-288, 1993.

WESSLING, A., BOETHIUS, G., SJOQUIST, F. Prescription monitoring of drug dosages in the country of Jamtland and Sweden as a whole in 1976, 1982 and 1985. **Eur. J. Clin. Pharmacol**, v. 38, p. 329-34, 1990.

WHYTE, J., GREENAN, E. Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. **Acta Paediatric Scand**, v. 66, p. 767-775, 1977.

WHYTE, J., GREENAN, E. Pattern and quality of recording pre-admission drug treatment in paediatric patients. **B. M. J**, v. 1, p. 61-3, 1976.

WIEDERPASS, E. et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 4, p. 335-344, 1998.

WOLF, F.M. Meta-analysis. Quantitative methods for research synthesis. **Sage Publications**, Beverly Hills, 1986.

WOODS, C.G., RYLANCE, M,E., CULLEN, R.E. Adverse reactions to drugs in children. **B. M. J.**, v. 294, p. 869–870, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Drug Monitoring : The Role of the Hospital. WHO Technical Report Series No. 425. Geneva, Switzerland, 1969.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment**. Oslo: WHO Collaborating Centre for drug Statistics methodology, 2000. 268 p.

ANEXOS

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES**

Convidamos a(o) Sr(a) _____ , responsável por _____ , para participar do estudo “Perfil de Utilização de Medicamentos e Monitorização de Reação Adversa em Pacientes Pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin”. Faremos uma pesquisa onde será analisada, avaliada e monitorada a utilização de medicamentos pelo seu filho (a) ou menor pelo qual você é responsável que será acompanhado e avaliado durante o período de internação com o objetivo de contribuir para o conhecimento e a prevenção de reações adversas. Reações Adversas são sinais ou sintomas indesejáveis que uma pessoa pode apresentar quando estiver fazendo uso de um medicamento. Para isso, será realizado o acompanhamento da criança, sendo necessário que responda, durante a permanência no hospital, a algumas perguntas sobre medicamentos usados em casa, como a doença se desenvolveu, alimentação, história de alergia e outras questões que poderão nos ajudar no estudo. Devemos informar, também, que serão feitas consultas constantes ao prontuário (fichas onde são anotadas todas as informações do paciente pelo médico ou enfermagem) do paciente, de modo a complementar as informações recebidas.

Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso concorde em participar, o (a) senhor (a) deverá somente assinar seu nome no final da página. Vale ressaltar que o (a) senhor (a) tem o direito de se negar a continuar contribuindo com suas informações a qualquer momento, caso se recuse em participar do estudo, informamos que isso não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento no hospital. Mas desde já, esperamos contar com sua colaboração a fim de termos sucesso na nossa pesquisa. Qualquer dúvida, pode entrar em contato com o **Mestrando Djanilson Barbosa dos Santos**, responsável pela pesquisa, no Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (tel: 288 – 8293, End: Rua Capitão Francisco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo).

Atenciosamente

Data ____ / ____ / ____

Ass. Responsável : _____

Ass. Testemunha : _____

Ass. Entrevistador : _____

ANEXO 5

Perfil de Utilização de Medicamentos e Monitorização de Reação Adversa em Pacientes Pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin

Data : ___ / ___ / ____

Formulário No : _____

Prontuário: _____

DADOS DA MÃE

<p>1. Idade em anos</p> <p>2. Filhos</p> <p>3. Estado Civil 1 = solteira, 2 = casada, 3 = desquitada, 4 = viúva, 9 = outros _____</p>	<p>IDADEMAE: _____</p> <p>FILHOS: _____</p> <p>CIVIL: _____</p>
<p>4. Escolaridade 1 = sem educação formal, 2 = 1ª grau incompleto, 3 = 1ª grau completo 4 = 2ª grau incompleto, 5 = 2ª grau completo, 6 = superior incompleto 7 = superior completo, 8 = não sei</p>	<p>ESCOLMAE : _____</p>
<p>5. Residência 1 = capital, 2 = interior, 8 = não sei</p>	<p>RESIDMAE: _____</p>
<p>6. Renda Familiar 1 = sem rendimento, 2 = < 1 SM, 3 = 1 - 5 SM, 4 = 6 – 10 SM, 5 = 11 – 20 SM, 6 = 20 – 30 SM, 7 = >=30 SM, 8 = não sei</p>	<p>RENDA: _____</p>
<p>7. Hábitos da Mãe 1 = tabagismo, 2 = álcool, 3 = drogas ilícitas, 4 = cafeína, 6 = nega 8 = não sei</p>	<p>HABITM1: _____</p> <p>HABITM2: _____</p>
<p>8. Antecedentes Patológicos Familiares 1 = hipertensão, 2 = tuberculose, 3 = diabetes, 4 = pneumonia, 5 = asma, 6 = nega, 8 = não sei, 9 = outros _____</p>	<p>ANTPFAM1: _____</p> <p>ANTPFAM2: _____</p>
<p>9. Se sim, quais familiares 1 = mãe, 2 = pai, 3 = irmão(a), 4 = tio(a), 5 = avô(ó), 8 = não sei</p> <p>10. Com que frequência a senhora usa medicamentos a essa criança 1 = pouco freqüente, 2 = freqüente, 3 = muito freqüente, 8 = não sei</p> <p>11. De modo geral quem recomenda o uso do medicamento 1 = médico, 2 = por conta própria, 3 = Farmac, 4 = parente, 5 = pais, 6 = amigo, 7 = outros, 8 = não sei</p> <p>12. Na maioria da vezes a senhora compra medicamento na farmácia 1 = com receita, 2 = sem receita, 8 = não sei</p> <p>13 . Quando a Sra vai ao médico do Serviço Público recebe os medicamentos prescritos 1 = sempre, 2 = quase sempre, 3 = raramente, 8 = não sei</p> <p>14 . Qual o serviço de saúde que a Sra busca mas freqüentemente 1 = PSF, 2 = Hospital, 3 = Posto de Saúde, 8 = não sei</p>	<p>FA1: _____</p> <p>FA2: _____</p> <p>ANTMED: _____</p> <p>RECMED: _____</p> <p>COMPMED: _____</p> <p>MEDSP: _____</p> <p>SSFREQ: _____</p>

<p>15. Antecedentes Familiares associados a RAM 1 = sim, 2 = não, 8 = não sei</p> <p>16. Se sim, quais familiares 1 = mãe, 2 = pai, 3 = irmão, 4 = tio(a), 5 = avô, 8 = não sei</p> <p>17. Se sim, qual medicamento: _____</p> <p>18. Qual a Reação Adversa ? _____</p>	<p>ANTRAM: _____</p> <p>FAM1: _____</p> <p>FAM2: _____</p> <p>MEDIC1: _____</p> <p>MEDIC2: _____</p> <p>RAM1: _____</p> <p>RAM2: _____</p>
---	--

DADOS DA CRIANÇA

<p>19. Idade em anos : _____</p> <p>20. Sexo : _____ 1 = masculino, 2 = feminino</p> <p>21. Peso (Kg) : _____</p> <p>22. Altura (cm) : _____</p>	<p>IDADECR: _____</p> <p>SEXO: _____</p> <p>PESO: _____</p> <p>ALTURA: _____</p>
<p>23. Internada anteriormente 1 = sim, 2 = não, 8 = não sei</p> <p>24. Se sim , quantas vezes : _____</p> <p>25. Já foi Internada anteriormente no Hospital devido a uma RAM 1 = sim, 2 = não, 8 = não sei</p> <p>26. Se sim, qual o medicamento: _____</p> <p>27. Qual a Reação Adversa : _____</p>	<p>INTANT: _____</p> <p>INTXX : _____</p> <p>INTARAM: _____</p> <p>MED1: _____</p> <p>RAD1: _____</p>
<p>28. Antecedentes Patológicos na criança 1 = hipertensão, 2 = tuberculose, 3 = diabetes, 4 = pneumonia, 5 = asma, 6 = alergia, 7 = nega, 8 = não sei, 9 = outros _____</p> <p>29. Se alergia a quê: _____</p>	<p>ANTPCR1: _____</p> <p>ANTPCR2: _____</p> <p>ALER: _____</p>
<p>30. Antecedentes da criança associado a RAM 1 = sim, 2 = não, 8 = não sei</p> <p>31. Se sim, qual o medicamento: _____</p> <p>32. Qual a Reação Adversa : _____</p>	<p>ANTCRRAM: _____</p> <p>FARMA1: _____</p> <p>FARMA2: _____</p> <p>EAM1: _____</p> <p>EAM2: _____</p>

33. Medicamentos Utilizados antes da Hospitalização Sim (1), Não (2)	MED. ANTES _____
34. Quantos _____	QUA _____
35. Admitido devido RAM Sim (1), Não (2)	ADM. RAM _____
36. Data da Internação ___ / ___ / ___	D. I. _____
37. Data da Alta ___ / ___ / ___	D. A _____
38. Tempo de Internação _____	T. I. _____
39. Especialidade Médica : Pneumologia (1), Cardiologia (2), Neurologia (3), Gastroenterologia (4), Nefrologia (5).	ESP. MED. _____
40. Diagnóstico de Admissão : _____	DIAG. ADM. _____
41. Admissão CID 10 ^a : _____	ADM. CID 10 ^a _____
42. Diagnóstico de Alta Hospitalar : _____	DIAG. ALTA _____
43. Alta Hospitalar CID 10 ^a : _____	ALTA CID. 10 ^a _____
44. Quantas Prescrições durante o período de Internamento	QUA. PRES _____
45. Medicamentos por prescrição	N MED _____
46. Paciente usou antibiótico Sim (1), Não (2)	U ATB _____
46. Número de antibióticos por prescrição	N ATB _____
47. Número de medicamentos que figuram a RENAME	RENAME _____

MEDICAMENTOS USADOS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

48. MED1 _____	MED2 _____
49. D01 ___ / ___ / ___ 50. DF1 ___ / ___ / ___	D02 ___ / ___ / ___ DF2 ___ / ___ / ___
50. CODATC1 _____	CODATC2 _____
51. DUR. TRAT1 _____	DUR. TRAT2 _____
52. DOSE1 _____	DOSE 2 _____
53. VIA. ADM1. _____	VIA. ADM2 _____
54. FREQ1 _____ (Intervalo de Tempo)	FREQ2 _____ (Intervalo de Tempo)
55. QUA. ADM1 _____	QUA. ADM2 _____
MED5 _____	MED6 _____
D05 ___ / ___ / ___ DF5 ___ / ___ / ___	D06 ___ / ___ / ___ DF6 ___ / ___ / ___
CODATC5 _____	CODATC6 _____
DUR. TRAT5 _____	DUR. TRAT6 _____

DOSE5 _____	DOSE6 _____
VIA. ADM5 _____	VIA. ADM6 _____
FREQ5 _____ (Intervalo de Tempo)	FREQ6 _____ (Intervalo de Tempo)
QUA. ADM5 _____	QUA. ADM6 _____

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

56. Paciente apresentou evento adverso durante o internamento Sim (1), Não (2)	EVEN _____
57. Número de evento adverso por prescrição	NEVEN _____
58. Que tipo de evento adverso : RAM(1), Febre(2), Anemia(3), Distúrbios dos testes de função renal(4), Anormalidades de uroanálise(5), Rash cutâneo(6), distúrbios gastrintestinais(7), infecção(8), arritmias/ECO anormalidades(9), convulsões(10), eletrólitos desbalanceado(11), leucopenia(12), Transferência para outra enfermaria (13), Intervenções cirúrgicas (14)	EVENTO1 _____ EVENTO2 _____ EVENTO3 _____
59. Paciente apresentou RAM durante hospitalização Sim (1), Não (2)	RAM _____
60. Número de reações adversas	NRA _____
61. Número de medicamentos associados as reações adversas	NMRA _____

62. RAM1 _____	RAM2 _____
63. ADR1 _____	ADR2 _____
64. MED1 _____	MED2 _____
65. ATC1 _____	ATC2 _____
66. TIPO1 _____	TIPO2 _____
67. CLASS TIPO1 _____	CLASS TIPO2 _____
68. IMPUTABILIDADE1 _____	IMPUTABILIDADE2 _____
69. GRAVIDADE1 _____	GRAVIDADE2 _____
70. DETECTAR RAM1 _____	DETECTAR RAM2 _____

DESCRIÇÃO DE ALGUMAS VARIÁVEIS

66. TIPO : Tipo A (1), Tipo B (2),

68. IMPUTABILIDADE : Definida (1), Provável (2), Possível (3), Improvável (4), Condicional / Não Classificado (5), Não acessível / Não classificável (6).

69. GRAVIDADE : Leve (1), Moderada (2), Grave (3), Letal (4).

70. DETECTAR RAM : Suspensão prematura do medicamento suspeito (1), Substituição (2), Redução da dose (3), Aumento do intervalo (4), Prescrição de Sintomático (5), Prescrição de antagonista (6).

