



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

RONALDO GOMES ALEXANDRE JÚNIOR

**REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS POR ANTIMICROBIANOS EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE
FORTALEZA-CE**

**FORTALEZA
2019**

RONALDO GOMES ALEXANDRE JÚNIOR

REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS POR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE FORTALEZA - CE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles

Coorientadora: Profa. Dra. Elisangela da Costa Lima

FORTALEZA
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A37r Alexandre Jr., Ronaldo Gomes.
Reações adversas causadas por antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Fortaleza-CE / Ronaldo Gomes Alexandre Jr.. – 2019.
70 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Marta Maria de França Fonteles.
Coorientação: Prof. Dr. Elisângela da Costa Lima .
1. Reações Adversas a Medicamentos. 2. Pediatria. 3. Causalidade. 4. Evitabilidade. I. Título.
CDD 615
-

RONALDO GOMES ALEXANDRE JÚNIOR

REAÇÕES ADVERSAS CAUSADAS POR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE FORTALEZA - CE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: 20/11/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Ângela Maria de Souza Ponciano
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À ciência, que nos traz luz quando a ignorância
nos ameaça com escuridão.

AGRADECIMENTOS

À professora Dra. Marta Fonteles, que me recebeu, mostrou o caminho, e permitiu que eu o trilhasse com minhas próprias pernas.

À professora Dra. Elisângela Lima, que está à frente deste projeto e que, mesmo à distância, esteve sempre presente.

Aos professores participantes da banca examinadora, Dr. Paulo Arrais e Dra. Ângela Ponciano, pelo tempo e pelas valiosas colaborações e sugestões.

Ao meu companheiro de vida, Carlos Weiber, por me apoiar em cada decisão tomada e por me dar o ânimo necessário para seguir em frente.

À Paloma Araújo, que sempre se mostrou disponível e sabia o que fazer antes mesmo que eu dissesse.

Aos meus amigos e familiares, que ouviram os relatos do quanto essa jornada foi difícil e, ao mesmo tempo, prazerosa. Sintam-se abraçados.

RESUMO

Na pediatria, nem sempre existe a melhor evidência científica para embasar a terapia medicamentosa, o que contribui para a ocorrência de eventos adversos. Dentre esses eventos, estão as reações adversas a medicamentos (RAM), que são consideradas um problema de saúde pública mundial. Particularmente, os fármacos antimicrobianos estão entre os mais implicados na ocorrência de RAM. Nesse contexto, este trabalho objetivou estudar as reações adversas causadas por antimicrobianos em pacientes pediátricos, em hospital público do nordeste brasileiro, fazendo a análise e caracterização quanto à causalidade, evitabilidade e gravidade. Para tanto, foi feita a monitorização intensiva dos pacientes pediátricos, através da análise dos prontuários (n=314), no período de dezembro de 2018 a maio de 2019, de modo a identificar casos de suspeita de RAM causadas por medicamentos antimicrobianos (RAM-ATM). As RAM foram classificadas quanto à causalidade utilizando o algoritmo de Naranjo e o *Liverpool Causality Assessment Tool*; quanto à evitabilidade utilizando o *Liverpool Avoidability Assessment Tool* e quanto à gravidade utilizando a escala de Hartwig adaptada. As reações foram categorizadas utilizando a *Adverse Reaction Terminology – World Health Organization*. Para análise dos dados, utilizou-se o IBM SPSS *Statistics* e estatística descritiva. Nas comparações, usou-se um nível de significância quando $p < 0,05$. A incidência de suspeitas de RAM-ATM foi de 14,65% (n=46). A maioria das crianças que apresentaram RAM-ATM tinham entre 0 e 1 ano de idade (38,46%; n=15), utilizavam entre 3 e 4 medicamentos (41,03%; n=16), com média de 25,94 dias de internação. Os principais antimicrobianos envolvidos nas suspeitas foram a ceftriaxona (36,17%) e a oxacilina (23,41%). As suspeitas de RAM-ATM que predominaram foram aquelas relacionadas aos distúrbios do sistema gastrointestinal (50,91%) e as afecções da pele e afins (29,09%). O número de medicamentos em uso ($p < 0,0001$) e o número de dias de internação ($p = 0,004$) mostraram-se como fatores de risco para a ocorrência de RAM-ATM. Os achados demonstraram que a maior parte dos antimicrobianos são *prováveis* (89,13%) de estar implicados nas suspeitas das reações adversas identificadas e que quase metade dessas reações (45,65%) seriam *possivelmente evitadas* caso as estratégias necessárias tivessem sido seguidas. Assim, a prevenção da ocorrência das reações adversas poderia evitar danos à saúde dos pacientes, favorecendo, inclusive, a minimização de gastos para o sistema de saúde.

Palavras-chave: Reações adversas a medicamentos. Pediatria. Causalidade. Evitabilidade.

ABSTRACT

In pediatrics, there is not always the best scientific evidence to support drug therapy, contributing to the occurrence of adverse events. These events include adverse drug reactions (ADRs), which are considered a worldwide public health problem. Particularly, antimicrobial drugs are among the most implicated in the occurrence of ADR. In this context, this study aimed to study the adverse reactions caused by antimicrobials in pediatric patients in a public hospital in northeastern Brazil, analyzing ADRs as to causality, avoidability and seriousness. For this purpose, intensive monitoring of pediatric patients was performed through the analysis of medical records (n = 314), from December 2018 to May 2019, in order to identify cases of suspected ADR caused by antimicrobial drugs (ADR-ATM). Causality of ADRs were determined using the Naranjo algorithm and the Liverpool Causality Assessment Tool, avoidability using the Liverpool Avoidability Assessment Tool and gravity using the adapted Hartwig scale. Reactions were categorized using the Adverse Reaction Terminology - World Health Organization. For data analysis, IBM SPSS Statistics and descriptive statistics were used. In the comparisons, a significance level was used when $p < 0.05$. The incidence of suspected ADR-ATM was 14.65% (n = 46). Most of the children who had ADR-ATM were between 0 and 1 year old (38.46%; n = 15), used between 3 and 4 medications (41.03%; n = 16), with an average of 25,94 days of hospitalization. The main antimicrobial agents involved in the suspicions were ceftriaxone (36.17%) and oxacillin (23.41%). The predominant suspicions of ADR-ATM were those related to disorders of the gastrointestinal system (50,91%) and skin and related disorders (29,09%). The number of medications in use ($p < 0.0001$) and the number of days of hospitalization ($p = 0.004$) were shown to be risk factors for the occurrence of ADR-ATM. The findings showed that most antimicrobials are *probably* (89.13%) implicated in the suspected adverse reactions identified, especially ceftriaxone, and that almost half of these reactions (45,65%) could *possibly be avoided* if the necessary strategies had been taken. Thus, the prevention of adverse reactions could prevent damage to the health of patients, even favoring the minimization of expenses for the health system.

Keywords: Adverse drug reactions. Pediatrics. Causality. Avoidability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama de Venn mostrando a relação entre evento adverso, reação adversa a medicamento (RAM) e erro de medicação	14
Figura 2 - Diagrama de fluxo de notificações de eventos adversos a medicamentos encaminhados ao Sistema Brasileiro de Farmacovigilância	15
Figura 3 - Algoritmo de Naranjo – Instrumento para classificação de suspeitas de RAM quanto à causalidade	23
Figura 4 - Diagrama de fluxo da coleta de dados do estudo realizado em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição por mês dos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	34
Gráfico 2 -	Distribuição das suspeitas de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-Ce entre dezembro de 2018 e maio de 2019	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e clínicos dos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	35
Tabela 2 -	Características do consumo de medicamentos e antimicrobianos utilizados pelos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	35
Tabela 3 -	Número de medicamentos utilizados e frequência de ATM prescritos para pacientes com suspeita de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	37
Tabela 4 -	Dados demográficos e clínicos dos pacientes com suspeita de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	37
Tabela 5 -	Sistemas afetados pelas suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	38
Tabela 6 -	Classificação quanto à causalidade das suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	40
Tabela 7 -	Classificação quanto à gravidade e evitabilidade das suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	40
Tabela 8 -	Relação entre o sexo e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	41
Tabela 9 -	Relação entre alergia e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	41
Tabela 10 -	Relação entre idade e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	41
Tabela 11 -	Relação entre internação prévia em UTI e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	42

Tabela 12 - Relação entre nº de medicamentos em uso e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	42
Tabela 13 - Relação entre dias de internação e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Farmacovigilância: eventos adversos, erros de medicação e reações adversas ..	12
1.2	Notificação espontânea e monitorização intensiva	16
1.3	Reações adversas a antimicrobianos na pediatria.....	17
1.4	Estudo multicêntrico	20
1.5	Classificação	21
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	Geral	27
3.2	Específicos	27
4	MÉTODOS	28
4.1	Desenho do estudo	28
4.2	Local da pesquisa	28
4.3	CrITÉrios de inclusão/exclusão	29
4.4	Coleta de dados	29
4.5	Análise de dados	31
4.6	Aspectos ticos	32
5	RESULTADOS	34
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO A – LIVERPOOL CAUSALITY ASSESSMENT TOOL (LCAT)	63
	ANEXO B – LIVERPOOL AVOIDABILITY ASSESSMENT TOOL (LAAT) ..	64
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Farmacovigilância: eventos adversos, erros de medicação e reações adversas

A utilização de medicamentos na prática clínica tem como objetivos o tratamento, diagnóstico e/ou a cura das mais diversas enfermidades (ALVES; MATTOS; VIEIRA, 2012). No entanto, o uso dessas substâncias pode ocasionar eventos adversos quando utilizadas de forma inadequada, ou devido a reações inesperadas no organismo dos pacientes. De acordo com a OMS, um evento adverso é qualquer incidente relacionado à assistência à saúde que cause danos ao paciente (WHO, 2009). Dentre esses eventos, destacam-se as reações adversas a medicamentos (RAM), aqui entendidas como

Uma reação sensivelmente nociva ou desagradável, resultante de uma intervenção relacionada ao uso de um medicamento, que prevê riscos de administração futura e justifica prevenção ou tratamento específico, ou alteração do regime de dose, ou retirada do produto (EDWARDS; ARONSON, 2000, p.1255).

A definição de Edwards e Aronson (2000), adotada neste trabalho, parece ser mais apropriada que a da Organização Mundial da Saúde (OMS) que descreve RAM como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica. Não são consideradas reações adversas, os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais” (WHO, 2002). Segundo esta definição, as reações seriam causadas apenas pelo uso de fármacos em doses usuais, excluindo os casos provenientes de erros de medicação, como as sobredoses, por exemplo. Já a definição de Edwards e Aronson (2000) não exclui a possibilidade de ocorrência de erros no processo de uso dos medicamentos, relacionados à ocorrência de RAM, admitindo-as como problemas de saúde evitáveis. Isso permite que sejam feitas investigações sobre o tema da evitabilidade, ajudando no desenvolvimento de estratégias para prevenir que as reações ocorram.

As RAM são um importante problema de saúde pública mundial, contribuindo para o aumento da morbimortalidade, admissões hospitalares e custos para os sistemas de saúde (QING-PING *et al.*, 2014; CLIFF-ERIBO; SAMMONS; CHOONARA, 2016). Particularmente em pediatria, onde os medicamentos utilizados muitas vezes não possuem a evidência científica

adequada pela falta de ensaios clínicos em crianças, a terapia medicamentosa é comumente realizada por meio de adaptações das formas farmacêuticas para o uso adulto, as quais podem comprometer a biodisponibilidade e eficácia do medicamento, assim como trazer um maior risco de ocorrência de eventos adversos (TULEU; BREITKREUTZ, 2013).

Os erros de medicação são outro tipo de evento adverso bastante comum. De acordo com a *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (2009), erros de medicação são definidos como

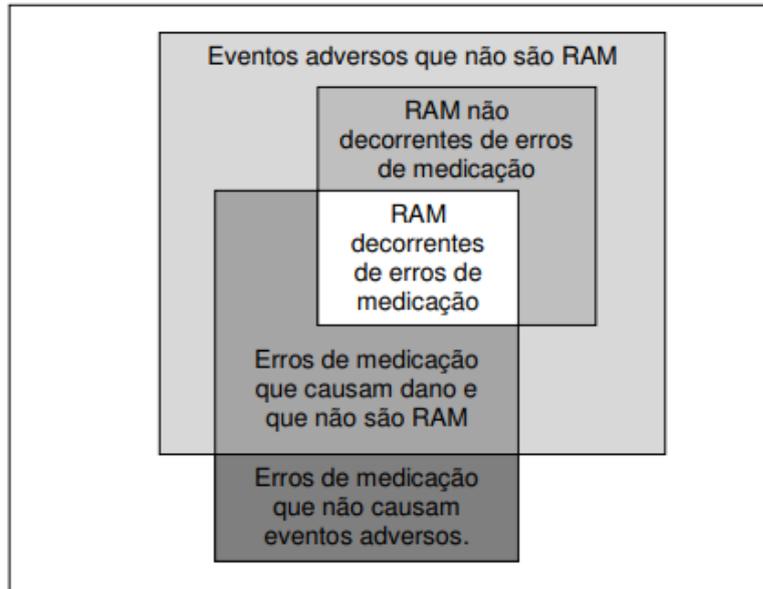
Qualquer evento evitável que possa causar dano ao paciente ou que implique em utilização inapropriada dos medicamentos, quando estes estão sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente consumidor. Esses incidentes podem estar relacionados com a prática profissional, com os procedimentos ou com os sistemas, incluindo falhas na prescrição, comunicação, etiquetagem, envasamento, denominação, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, seguimento e utilização de medicamentos.

A Figura 1 mostra um diagrama que estabelece a relação que existe entre eventos adversos, RAM e erros de medicação (ARONSON; FERNER, 2005). Nela pode-se observar que existem reações adversas que são causadas por erros de medicação, reações que não são decorrentes de erro, e que ambos os tipos são considerados eventos adversos. Existem ainda eventos que não se encaixam na definição de RAM e existem erros de medicação que não implicam em danos à saúde do paciente.

O estudo de eventos adversos, RAM e erros de medicação está inserido dentro do campo da farmacovigilância, definida como a “ciência e as atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002).

A farmacovigilância constitui-se, também, como um dos componentes da fase IV dos ensaios clínicos, aquela que ocorre após a comercialização dos medicamentos. Essa fase é de extrema importância, uma vez que o medicamento está saindo do ambiente controlado do ensaio para a população em geral, constituída por inúmeros indivíduos com as mais diversas características. É nessa etapa que ocorre a otimização do medicamento através de inúmeros fatores que são visualizados apenas parcialmente antes da comercialização: avaliação de interações medicamentosas, detecção de efeitos secundários previamente desconhecidos, fatores de risco relacionados ao uso e, até mesmo, desenvolvimento de novas formulações (OLIVEIRA, 2017).

Figura 1. Diagrama de Venn mostrando a relação entre evento adverso, reação adversa a medicamento (RAM) e erro de medicação



Fonte: Aronson e Ferner (2005).

As atividades regulatórias de farmacovigilância foram efetivamente organizadas no Brasil a partir da criação da ANVISA, que tem, entre outras funções, “estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica” (BRASIL, 1999). No país, as notificações de eventos adversos ocorrem principalmente pelo sistema eletrônico e podem ser realizadas pelas mais diversas fontes. Essas fontes incluem profissionais liberais (como médicos, farmacêuticos e enfermeiros), profissionais de vigilância sanitária e profissionais ligados aos hospitais da Rede Sentinela/Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), além de outros hospitais, farmácias notificadoras e pacientes.

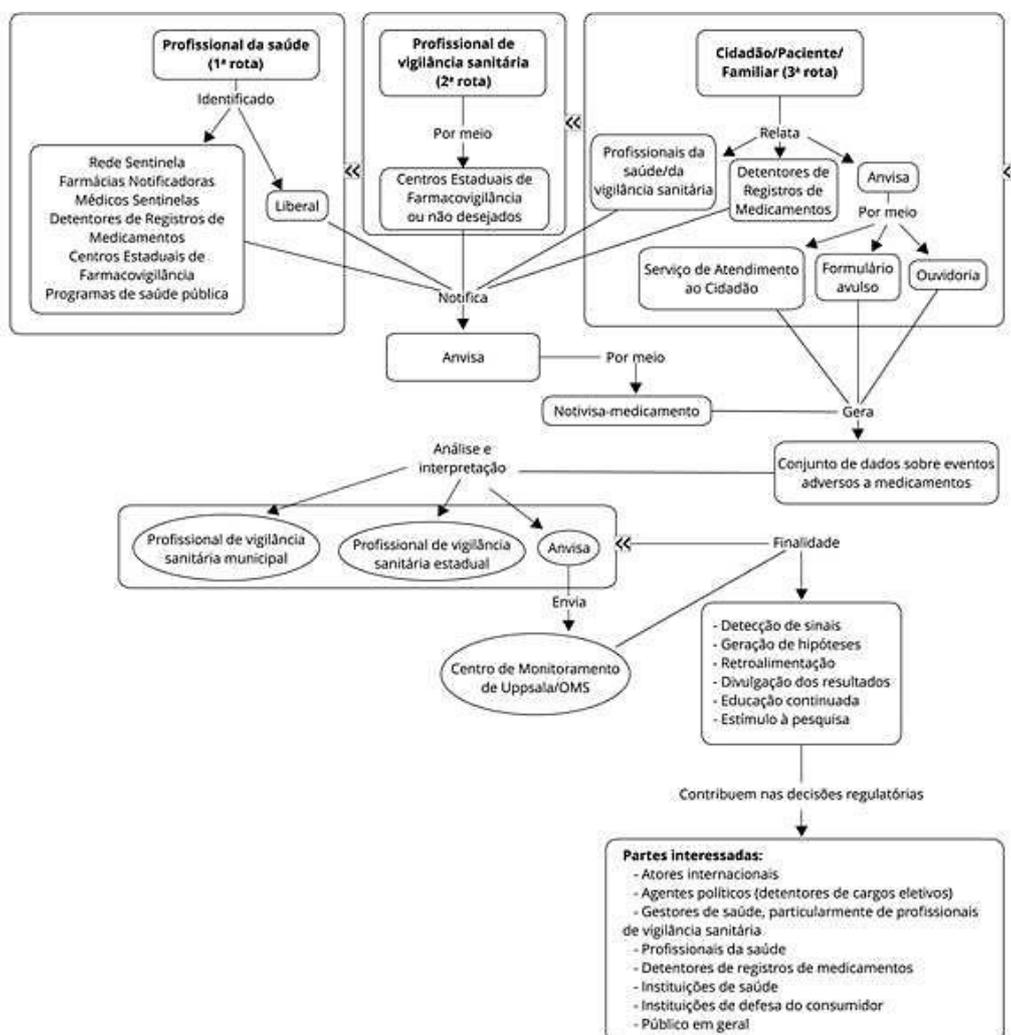
A Rede Sentinela foi organizada em meados do ano de 2001, com o objetivo de ser observatório ativo do desempenho e segurança de produtos de saúde como medicamentos, materiais médico-hospitalares e hemocomponentes (BRASIL, 2014). Trata-se, portanto, de uma importante estratégia para o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária – VIGIPOS, na qual os sistemas de saúde contribuem ativamente para a vigilância pós-comercialização de medicamentos e produtos para a saúde, que chegou a contar com 180 hospitais em todo o país (BRASIL, 2009).

O sistema de farmacovigilância brasileiro está ligado ao Centro de Monitoramento de Uppsala da OMS, que é uma instituição sem fins lucrativos dedicada a promover o uso seguro de medicamentos utilizando a farmacovigilância para entender os riscos e benefícios associados ao seu uso. O Centro de monitoramento serve de apoio aos países membros do *WHO*

Programme for International Drug Monitoring, dentre os quais está o Brasil. Esse programa foi criado em 1968 e hoje engloba mais de 150 países que compartilham da busca por fármacos mais seguros e efetivos. O trabalho é feito dentro dos países e em colaborações internacionais para monitorar e identificar os males causados por medicamentos, com o intuito de reduzir riscos para os pacientes e estabelecer padrões e sistemas de farmacovigilância mundiais (WHO-UMC, 2019).

Na figura 2, pode-se ver o fluxo de notificações que ocorre desde a fonte notificadora até chegar ao Centro de Monitoramento de Uppsala.

Figura 2 – Diagrama de fluxo de notificações de eventos adversos a medicamentos encaminhados ao Sistema Brasileiro de Farmacovigilância



Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Mota, Vigo e Kuchenbecker (2018).

1.2 Notificação espontânea e monitorização intensiva

Existem duas formas pelas quais as notificações podem ser geradas pelos sistemas de saúde: através das notificações voluntárias ou espontâneas e através da monitorização intensiva ou busca ativa de reações adversas.

A notificação espontânea é a prática mais comumente utilizada pela farmacovigilância, principalmente por seu melhor potencial custo-efetivo. Quando um fármaco chega ao mercado, pouco se sabe a respeito de seu uso em larga escala e por um tempo prolongado. Nesse cenário, a notificação espontânea tem um papel fundamental de alertar para riscos relacionados à farmacoterapia (GONZALEZ-GONZALEZ *et al.*, 2013).

No entanto, apesar da sua importância para a segurança dos pacientes, um dos grandes problemas da notificação espontânea de reações adversas é a subnotificação. Estima-se que apenas 6% das reações sejam notificadas através desse sistema (HAZELL; SHAKIR, 2006). Uma das estratégias utilizadas para melhorar o índice de notificações é a divulgação constante dos programas de farmacovigilância dentro das instituições. No entanto, não há estudos que avaliem como essa estratégia impacta no aumento de notificações (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

A monitorização intensiva, por sua vez, é um estudo de coorte observacional, que se diferencia da notificação espontânea por monitorar apenas pacientes em uso de determinados medicamentos durante certo período, buscando ativamente indícios de ocorrência de RAM (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008). Este método proporciona o acesso a todos os dados relacionados aos pacientes, à farmacoterapia e à ocorrência de reações adversas e pode ser realizado através de revisão de prontuário ou entrevista com o paciente e/ou profissionais de saúde (MAZZEO *et al.*, 2005).

Quando se compara essas duas estratégias, a monitorização intensiva possibilita a estimativa da incidência de RAM e a quantificação dos fatores de risco para reações adversas de maneira fidedigna e, portanto, sendo mais adequada para a pesquisa clínica do que a notificação espontânea. Uma limitação existente, entretanto, pode ocorrer nos estudos que utilizam o prontuário como única fonte de dados, já que os médicos e enfermeiros podem não atentar para todos os casos de suspeita de RAM, assim como podem não registrar todos os casos em prontuário (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

1.3 Reações adversas a antimicrobianos em pediatria

Pacientes pediátricos se encontram em constante mudança anatômica, bioquímica e fisiológica, resultando em diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas quando comparados a adultos, mas também com diferenças entre as diversas faixas etárias que compõem esse grupo. Entre as razões que geram tais discrepâncias, é possível destacar: a variação no pH, a reduzida motilidade do trato gastrointestinal, a proporção de água no organismo, a permeabilidade cutânea, a capacidade de ligação com as proteínas plasmáticas, a quantidade reduzida de enzimas hepáticas e o *clearance* de creatinina (SANTOS, 2009; BECKER; LEEDER, 2010; FERNANDEZ *et al.*, 2011).

Os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, como apontado anteriormente, são afetados por inúmeros fatores a depender da idade do paciente. O primeiro desses processos, a absorção do fármaco, é diretamente afetado pela capacidade de dissolução, que, por sua vez, depende do tempo de trânsito intestinal, bem como do pH do trato gastrointestinal. Em crianças mais novas, o trânsito intestinal é mais rápido, diminuindo a quantidade de fármaco absorvido. Com relação ao pH, o consenso é que ele é neutro no nascimento, estabilizando-se em valores ácidos comparáveis aos de adultos por volta dos dois anos de idade (BARTELINK *et al.*, 2006).

A permeabilidade intestinal, outro aspecto que afeta a absorção, é maior ao nascimento e diminui progressivamente na primeira semana de vida, com os processos de absorção ativa e passiva estando completamente desenvolvidos por volta dos 4 meses de idade (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). A maioria dos fármacos é absorvida de maneira mais lenta em neonatos e crianças, embora as razões para isso não estejam totalmente claras (EDINGTON; FOKATI, 2010).

Uma vez absorvidos, os fármacos são distribuídos pelo organismo. Esse fenômeno afeta a eficácia e a duração da ação dos medicamentos. Em um estudo que comparou os parâmetros farmacocinéticos de 45 substâncias em adultos e crianças, foi observada uma tendência a maiores volumes de distribuição em crianças do que em adultos (GINSBERG *et al.*, 2002). A composição corporal dos indivíduos afeta o volume de distribuição. Por exemplo, fármacos lipofílicos tem um volume de distribuição maior em crianças mais novas, uma vez que essas têm um maior percentual de gordura corporal quando comparadas a crianças mais velhas e adolescentes. Fármacos hidrofílicos também possuem maiores volumes de distribuição em crianças mais novas, nesse caso, devido a uma maior quantidade de água presente no meio extracelular. Como consequência, crianças necessitam de maiores doses de fármaco por

quilograma de peso quando comparadas a adultos para atingir níveis semelhantes de concentração plasmática e tecidual (ERNST, 2007).

O metabolismo dos fármacos também é afetado pela idade. As enzimas presentes no fígado, por exemplo, aumentam em quantidade com o passar dos anos. Assim, substâncias que são altamente metabolizadas no organismo são geralmente administradas em doses menores em crianças recém-nascidas e lactentes (LIBERATO *et al.*, 2008).

No que concerne à eliminação de fármacos do organismo, os principais órgãos envolvidos no processo são os rins. A taxa de filtração glomerular é duplicada com apenas uma semana de desenvolvimento, atingindo níveis de um indivíduo adulto por volta de um ano de idade. No entanto, os níveis de eliminação são comparáveis entre crianças e adultos, o que pode ser explicado pelo tamanho dos rins, que são proporcionalmente muito maiores em crianças (ANDERSON; HOLFORD, 2013).

Todos esses fatores apresentados anteriormente, bem como a utilização de muitos medicamentos, tempo de internação hospitalar e uso *off label* são fatores de risco que predisõem o desencadeamento de RAM e eventos adversos em crianças (ANDRADE *et al.*, 2017).

O tempo de internação prolongado é considerado um fator de risco para a ocorrência de RAM já que acaba por expor os pacientes, por mais tempo, a substâncias ativas com potencial para desencadeá-las. Com relação ao uso de muitos fármacos, o risco se deve principalmente à ocorrência de interações medicamentosas que podem levar à ocorrência de RAM e à maior susceptibilidade a erros de prescrição e administração durante a internação (SMYTH *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2017).

O uso *off label* pode ser definido como uso de fármacos em condições distintas daquelas para as quais foram aprovados, ou seja, condições que não estejam descritas em bula. Esse uso pode estar relacionado a qualquer uma das condições de aprovação: indicação, dose ou faixa etária (GONZÁLEZ; GUZMÁN, 2017; MASCHKE, 2018). Dentre os fármacos mais comumente utilizados em crianças de maneira *off label* estão, em primeiro lugar, os antimicrobianos, seguidos pelos analgésicos, broncodilatadores, hormônios sexuais, fármacos cardiovasculares e psicotrópicos (AAGAARD, 2015).

A utilização de medicamentos *off label*, no entanto, deve ser embasada em estudos científicos posteriores à comercialização. Nesse caso, medicamentos mais novos dificilmente terão informações adicionais confiáveis para embasar uma decisão clínica, diferente de medicamentos que já estão há mais tempo no mercado. Quando não existe nenhuma evidência

científica disponível, não se trata de uso *off label* de medicamentos, mas sim de terapia experimental. Nesses casos, existe a necessidade de avaliação e autorização prévia do tratamento por um comitê de ética em pesquisa (GARCÍA LÓPEZ *et al.*, 2017).

Um dos motivos que leva medicamentos mais antigos a serem utilizados de maneira *off label* é a falta de interesse, por parte das indústrias de medicamento, em modificar bulas, incluindo novas condições de uso, devido aos trâmites legais e financeiros envolvidos no processo (GRANT-GÓMEZ *et al.*, 2019). As dificuldades que envolvem a pesquisa científica em crianças são um outro importante motivo: a relação risco benefício da pesquisa, o consentimento das crianças e responsáveis, formulações compatíveis com a idade e particularidades na farmacocinética e farmacodinâmica são fatores que dificultam a pesquisa e refreiam o desenvolvimento de fármacos apropriados para a pediatria (CORNLY *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática conduzida por Magalhães *et al.* (2015), avaliou 34 trabalhos sobre o uso de medicamentos *off label* na pediatria em países da Europa, América, Ásia e Oceania. Os dados encontrados mostraram que, em média, 39% dos medicamentos prescritos na pediatria são *off label*. Com relação ao tipo de prescrição *off label*, a revisão encontrou falta da indicação para a pediatria (28,8%), prescrição fora da faixa etária aprovada (24,6%) e prescrição de dose inadequada (24,3%) como os principais motivos. Os antimicrobianos apareceram como uma das principais classes de medicamentos prescritos *off label* (39,6%).

Nos últimos anos, aumentaram o número de trabalhos na área de RAM na pediatria ao redor do mundo (AAGAARD; WEBER; HANSEN, 2010; SMYTH *et al.*, 2014). Em um estudo conduzido por Guerra *et al.* (2015), foram avaliadas as notificações de RAM reportadas ao Sistema Português de Farmacovigilância em um período de 10 anos (2003-2012). No total, foram notificadas 4684 RAM de pacientes pediátricos nesse período, em um total de 1742 notificações (média de 2,7 reações por notificação). Em 69% das notificações (1195) foram encontrados relatos de RAM graves, das quais 370 levaram à necessidade de internação, 106 causaram ameaça à vida e 32 levaram a morte do paciente.

No Brasil, um estudo conduzido por Lima *et al.* (2018) avaliou notificações de reações adversas realizadas no sistema da ANVISA no período de 2008 a 2013. Foram reportadas um total de 3330 RAM em crianças com idade entre zero e 12 anos. Deste total, 28% das reações ocorreram em crianças com até um ano de idade e 60% foram consideradas como graves. Os antimicrobianos (41%) foram a classe de medicamentos mais envolvida nas suspeitas. Em outro estudo semelhante conduzido no Reino Unido (HAWCUTT *et al.*, 2012),

que avaliou as notificações de RAM entre 2000 e 2009, foram encontradas 31726 notificações relacionadas ao uso de medicamentos em crianças, representando 14,2% do total de notificações nesse período (n=222755).

Uma revisão sistemática conduzida por Smyth *et al.* (2012), analisou um total de 36 estudos e mostrou que a incidência RAM em crianças internadas varia de 0,6 a 16,8%, sendo a classe de antimicrobianos a mais comumente associada a RAM. A incidência de reações a essa classe de medicamentos variou de 8,6% a 100% dos casos nos estudos avaliados.

Antimicrobianos são definidos como substâncias que eliminam microrganismos ou inibem seu crescimento, e que são empregados no tratamento ou prevenção de doenças causadas por agentes infecciosos (MOREIRA, 2004). Na maioria dos países, os medicamentos mais utilizados em pediatria são os antimicrobianos, muitas vezes, de forma inadequada. Em alguns casos, antibióticos são prescritos para infecções virais ou doenças não infecciosas; em outros, antibióticos de amplo espectro são utilizados quando um antibiótico de primeira linha poderia ser utilizado; além disso, erros relacionados à dose, ao regime posológico, ao tempo de tratamentos, à diluição e ao tempo de infusão desses medicamentos são bastante frequentes (LEVY *et al.*, 2012; SPYRIDIS *et al.*, 2016).

Os problemas relacionados a terapia antimicrobiana em pediatria podem explicar o fato desses medicamentos estarem entre os mais implicados na ocorrência de RAM em crianças e o aumento da resistência bacteriana. Sendo assim, existe a crescente preocupação com o acompanhamento mais rigoroso dos tratamentos de infecções bacterianas, com foco na otimização da terapia e prevenção de eventos adversos (PRINCIPI; ESPOSITO, 2016).

1.4 Estudo Multicêntrico

No campo do cuidado farmacêutico pediátrico, a formação de redes de pesquisa com a parceria de pesquisadores nacionais e internacionais são fundamentais (Relatório – Assistência Farmacêutica em Pediatria – MS 2017). Neste sentido, este estudo se encontra no escopo do estudo multicêntrico intitulado “Causalidade e evitabilidade de eventos adversos a crianças hospitalizadas” financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Chamada Universal 01/2016 que possui a colaboração das seguintes instituições: (I) Instituto de Pesquisa Translacional da Universidade de Liverpool; (II) PMRU (Divisão de Pesquisa Clínica - Alder Hey Children’s Hospital, Liverpool, Reino Unido); (III) Universidade Federal do Ceará; (IV) Hospital Materno Infantil de Brasil, (V) Fundação

Oswaldo Cruz, (VI) Universidade Federal de Sergipe e (VII) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

A coordenação geral do referido estudo está sob a responsabilidade da Professora Elisângela da Costa Lima (UFRJ) que realizou estágio de pós-doutoramento em Liverpool com o grupo de pesquisa que desenvolveu as ferramentas supracitadas para análise de reações adversas em crianças.

1.5 Classificação

As RAM podem ser classificadas quanto à causalidade, evitabilidade e gravidade. Para todas as classificações existem escalas e instrumentos que auxiliam no processo de classificação.

A causalidade é definida como a probabilidade de um medicamento suspeito ter causado uma reação. Segundo a OMS (WHO, 2000), as RAM podem ser classificadas quanto à causalidade da seguinte maneira:

- **Definida:** evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção; é confirmada pelo reaparecimento da reação ao repetir a exposição ou pela melhora ao suspender o uso do medicamento. Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção.
- **Provável:** evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção.
- **Possível:** evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; pode também ser explicado por doença ou outras intervenções.
- **Improvável:** evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível); Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.

- **Inacessível/ Inclassificável:** a narrativa do relato sugere uma reação adversa; não pode ser classificada porque a informação é insuficiente ou contraditória; os dados não podem ser suplementados ou verificados.

Uma ferramenta desenvolvida por Naranjo *et al.* (1981), o algoritmo de Naranjo, é o principal instrumento utilizado para auxiliar na classificação das RAM quanto à causalidade (MASCOLO *et al.*, 2017). O instrumento se apresenta como um questionário composto de 10 perguntas, no qual para cada resposta é atribuído um valor numérico (Figura 3). Uma vez respondidos todos os itens, os valores das respostas são somados e, dependendo do valor do somatório, é atribuída uma classificação para a RAM:

- **Definida:** 9 ou mais pontos.
- **Provável:** 5 a 8 pontos.
- **Possível:** 1 a 4 pontos.
- **Improvável:** 0 ou menos.

Apesar de extensamente utilizado, a confiabilidade do algoritmo de Naranjo tem sido questionada por apresentar dificuldades na sua interpretação, além de possuir perguntas que dificilmente conseguem ser respondidas, como, por exemplo, a dosagem de fármaco no sangue e a ocorrência de reação quando administrado um placebo (GALLAGHER *et al.*, 2010; SEGER; BARKER; MCNAUGHTON, 2013; MITTAL; GUPTA, 2015)

Percebendo a existência de várias lacunas nos estudos relacionados a RAM na pediatria, pesquisadores de Liverpool criaram o programa *Adverse Drug Reactions in Children* (ADRIC). O principal objetivo do grupo foi desenvolver estudos que avaliassem toda a cadeia de cuidado do paciente para determinar onde e quando as RAM estão surgindo e impactando nos tratamentos para, dessa forma, criar estratégias para amenizar os resultados negativos advindos das reações. Com isso, identificou-se a necessidade de desenvolver uma nova ferramenta para avaliar a causalidade de RAM, já que o algoritmo de Naranjo não respondia satisfatoriamente os problemas encontrados na pediatria (SMYTH *et al.*, 2014).

Figura 3 – Algoritmo de Naranjo – Instrumento para classificação de suspeitas de RAM quanto à causalidade

	Sim	Não	Não sei	Pontos
1. Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3. Houve melhora quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (diferentes do fármaco) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0	
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
PONTUAÇÃO TOTAL				

Fonte: Naranjo *et al.* (1981).

A ferramenta desenvolvida pelo ADRIC foi denominada *Liverpool Causality Assessment Tool* (LCAT), ou Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool. A ferramenta foi elaborada a partir do algoritmo de Naranjo, que foi modificado, com algumas perguntas sendo incorporadas ao novo instrumento sem nenhuma modificação, outras sendo incorporadas com alterações e outras sendo excluídas devido a improbabilidade de obtenção de resposta (“A reação reapareceu com a introdução de um placebo?”). A ferramenta se apresenta no formato de diagrama de fluxo com perguntas que geram duas possibilidades de respostas. Cada resposta, por sua vez, aponta para uma nova pergunta mais específica, até que se chegue a uma das classificações de causalidade (GALLAGHER *et al.*, 2011) (anexo A).

Outra maneira de classificar as RAM é quanto a sua evitabilidade, termo complexo que sofre ampla variação de definições na literatura, dificultando a comparação dos estudos e padronização do uso de um único instrumento de avaliação. A avaliação da evitabilidade, no entanto, é essencial uma vez que, para que o estudo de reações tenha relevância, deve-se desenvolver estratégias para evitá-las (FERNER; ARONSON, 2010).

A importância de se determinar a evitabilidade das RAM ficou ainda mais clara a partir da revisão sistemática realizada por Smyth *et al.* (2012) que encontrou poucos estudos na literatura (19/101) sobre esta análise. Além disso, os estudos utilizaram métodos variáveis quanto à validade e confiabilidade, apresentando resultados que variavam de 7 a 98% de reações possivelmente evitáveis. Dentre as ferramentas disponíveis à época para avaliação da evitabilidade podem ser destacadas as escalas de Hallas (1990) e Schumock e Thornton (1992). A classificação de Hallas (1990), por exemplo, baseia-se na adequação de prescrições e decisões clínicas, classificando as reações como:

- **Definitivamente evitáveis:** a reação ocorreu devido a um procedimento não condizente com o conhecimento atual de boa prática médica ou que foi claramente inadequado, de acordo com as circunstâncias conhecidas.
- **Possivelmente evitáveis:** não houve erro de prescrição, mas a reação poderia ter sido evitada por um esforço além das demandas obrigatórias.
- **Não evitáveis:** a reação não poderia ter sido evitada de nenhuma maneira razoável, ou foi uma reação inesperada que ocorreu no curso de um tratamento que estava em total acordo com a boa prática médica.

Um estudo envolvendo pacientes pediátricos, realizado por Thiesen *et al.* (2013), encontrou dificuldades para determinar a evitabilidade devido à falta de diretrizes terapêuticas disponíveis e apropriadas para a população pediátrica, as quais eram necessárias para a utilização dos instrumentos para avaliar evitabilidade disponíveis até então (HALLAS, 1990; SCHUMOCK; THORNTON, 1992).

A partir da identificação dessa dificuldade, foi desenvolvida uma ferramenta específica para a avaliação da evitabilidade em crianças e jovens. O instrumento denominado *Liverpool Avoidability Assessment Tool* (LAAT), ou Ferramenta de Avaliação de Evitabilidade de Liverpool (anexo B), foi desenvolvido por Bracken *et al.* (2017) do grupo de pesquisa *Paediatric Medicines Research Unit* (PMRU) de Liverpool (Reino Unido). Os pesquisadores desse grupo apontaram dificuldades associadas ao uso das escalas disponíveis. Especificamente com relação a escala de Hallas (1990), foi constatado que o conhecimento da boa prática médica atualizada para tratamento das doenças pediátricas inclui uma vasta gama de informações. Sendo assim, seria necessária uma ampla pesquisa bibliográfica para avaliar os casos, especialmente naqueles envolvendo enfermidades raras. Além disso, a frase “poderia ter sido

evitada por um esforço além das demandas obrigatórias” presente na escala não pode ser facilmente interpretada, tornando o processo subjetivo.

O LAAT foi, então, desenvolvido para minimizar a subjetividade envolvida nas avaliações de evitabilidade. A ferramenta foi construída na forma de um diagrama de fluxo com respostas dicotômicas para cada pergunta, seguidas por uma rota para a pergunta seguinte. Cada pergunta deve ser respondida até chegar a uma das quatro classificações disponíveis, as quais foram nomeadas da mesma maneira que na escala de Hallas (BRACKEN *et al.*, 2017).

Por último, as RAM podem ser classificadas quanto à gravidade. Esse termo diz respeito à intensidade com a qual uma RAM se desenvolve no organismo de um indivíduo (ARONSON; FERNER, 2005). Hartwig *et al.* (1992) propuseram uma escala de gravidade na qual as RAM são classificadas de acordo com suas consequências à saúde do paciente e das condutas relacionadas à sua ocorrência. A escala é originalmente dividida em níveis numéricos, em ordem crescente de gravidade. Abaixo é apresentada uma adaptação dessa classificação, com os níveis numéricos divididos em quatro categorias nominais (HARTWIG *et al.*, 1992).

- **Fatal:** resultou na morte do paciente direta ou indiretamente.
- **Grave:** causou dano permanente ou instabilidade hemodinâmica importante ou resultou na transferência de um paciente para um nível mais alto de cuidado.
- **Moderada:** necessitou de tratamento específico ou interrupção do medicamento suspeito.
- **Leve:** não necessitou de nenhuma conduta ou necessitou de alteração da dose ou da frequência do medicamento suspeito.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

As pesquisas demonstram que as crianças são especialmente suscetíveis a ocorrência de RAM (Le *et al.*, 2006; GALLAGHER *et al.*, 2012; SMYTH *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2018). Nesse cenário, os antimicrobianos são, geralmente, a principal classe implicada como suspeita de ter causado reações (TOLEDO *et al.*, 2010; LIMA *et al.*, 2018). Por esse motivo, essa classe de medicamentos foi escolhida para a elaboração deste trabalho.

A pesquisa pretende fornecer subsídios para o conhecimento de RAM relacionadas ao uso de antimicrobianos (RAM-ATM) em crianças, incluindo a avaliação de causalidade e evitabilidade, considerando dados epidemiológicos bem como ferramentas de documentação e registro. A evitabilidade, principalmente, ainda é um tema pouco explorados na literatura, apresentando um vasto campo para investigação que deve ser trabalhado.

Salienta-se, ainda, que este estudo faz parte de um estudo multicêntrico, que envolve outras instituições de ensino e de saúde do Brasil, sobre reações adversas na área da pediatria, com a colaboração da Universidade de Liverpool.

A metodologia prospectiva, de monitorização intensiva, realizada no estudo, lança também uma luz sobre a importância do profissional farmacêutico no processo de visualizar, notificar, acompanhar, estudar, classificar e evitar a ocorrência de reações adversas. Especialmente em pediatria, onde existe uma maior incidência de reações adversas a antimicrobianos, um profissional habilitado a identificá-las se faz de extrema importância.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar as suspeitas de reações adversas a antimicrobianos em pacientes pediátricos atendidos em hospital público do Ceará, investigando aspectos relacionados à causalidade e evitabilidade.

3.2 Específicos

- Descrever as características demográficas e clínicas da população do estudo;
- Identificar as suspeitas de RAM-ATM e suas características;
- Identificar os antimicrobianos suspeitos de causar RAM-ATM;
- Estabelecer a incidência de RAM-ATM e examinar fatores de risco associados à sua ocorrência;
- Analisar as suspeitas de RAM-ATM quanto à causalidade, gravidade e evitabilidade;
- Comparar a classificação de causalidade entre os instrumentos LCAT e o algoritmo de Naranjo.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo para investigação da ocorrência de reações adversas causadas por antimicrobianos em crianças internadas em um hospital secundário da rede pública de Fortaleza, Ceará. A coleta de dados abrangeu um período de seis meses e ocorreu entre dezembro de 2018 e maio de 2019.

4.2 Local da pesquisa

A instituição onde a pesquisa foi desenvolvida é um hospital público, secundário quanto ao nível de assistência, gerido por uma Organização Social e localizado em Fortaleza, Ceará. O hospital é acreditado com excelência pela Organização Nacional de Acreditação (ONA). Como exigido pelo processo de acreditação, existe uma equipe de farmacêuticos clínicos na instituição, que é responsável, dentre outras atividades, pela farmacovigilância. A instituição está inserida também na Rede de Hospitais Sentinela da ANVISA, contando com uma Gerência de Risco responsável por notificar as RAM identificadas nas unidades de internação.

A unidade clínica de pediatria, onde ocorreu a investigação, conta com um total de 64 leitos, divididos em enfermarias de 4 leitos, nos quais os pacientes permanecem em média 7 dias internados. A unidade conta ainda com dois postos de enfermagem, onde ficam localizados os prontuários dos pacientes, e duas ilhas médicas, com computadores disponíveis a toda a equipe de profissionais.

São atendidos nessas unidades pacientes de média complexidade, em sua maioria, com infecções respiratórias, intestinais e de pele. Existe também um perfil de pacientes com comorbidades crônicas, encefalopatas e acamados, que passam de vários dias a meses internados. Os pacientes são assistidos por uma equipe multiprofissional bem estruturada e atuante composta por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas, assistentes sociais e psicólogos. A terapia dos pacientes é semanalmente discutida em visitas multiprofissionais, bem como em *rounds* nas passagens de plantão, momentos em que são expostos dados importantes com relação a farmacoterapia, facilitando, inclusive, a identificação de reações adversas.

A antibioticoterapia dos pacientes é avaliada diariamente pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) em parceria com a farmácia clínica, através de pareceres das fichas de antimicrobianos bem como da análise técnica de prescrições. Ao avaliar fichas e prescrições, tanto CCIH quanto farmacêuticos se baseiam nos protocolos de antibioticoterapia do hospital, que foram elaborados para infecções comunitárias e hospitalares. A promoção de protocolos contribui para a diminuição dos erros de prescrição e para o aumento da eficácia da farmacoterapia. Os erros de indicação e dose são geralmente visualizados pela equipe antes da administração ao paciente, prevenindo os erros. Por outro lado, na ocorrência desses, eles são notificados à gerência de risco para investigação e proposição de medidas para que não se repitam.

4.3 Critérios de Inclusão/Exclusão

A Unidade Pediátrica tem uma média de permanência de sete dias por paciente. No setor, são admitidos crianças e adolescentes com idade entre 30 dias e 17 anos e 11 meses de vida. Foram incluídas no estudo crianças admitidas no período de dezembro de 2018 a maio de 2019, que permaneceram no mínimo 48h internadas e que faziam uso de pelo menos um antimicrobiano. Foram excluídos os pacientes cirúrgicos, bem como pacientes que faziam uso de antibioticoterapia de maneira profilática.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada diariamente durante seis meses, no período entre dezembro de 2018 e maio de 2019. Todos os dados foram obtidos exclusivamente dos prontuários dos pacientes, seja na sua versão impressa ou eletrônica. Devido à grande quantidade de dados coletados, eles foram inseridos diretamente em uma planilha do Microsoft Excel 2018 (Microsoft Corporation), sem a utilização de um instrumento de coleta em papel. Os prontuários foram avaliados na ilha médica, e os dados foram inseridos na planilha utilizando os computadores disponíveis no local. Inicialmente, foram coletados os dados de todos os pacientes que

atenderam aos critérios de inclusão e, em uma segunda etapa, dados dos pacientes que apresentaram uma suspeita de RAM-ATM. As duas etapas foram desenvolvidas em paralelo, conforme as suspeitas foram observadas (Figura 4).

Dados coletados no momento da inclusão do paciente no estudo (codificados, sem qualquer identificação):

- Idade;
- Peso;
- Sexo;
- Hipótese diagnóstica;
- Internação prévia em UTI (sim ou não);
- História prévia de alergia/RAM;
- Medicamentos de uso prévio (residência ou hospital anterior).

Os dados relacionados aos medicamentos de uso prévio foram obtidos a partir da conciliação medicamentosa, realizada pela equipe de farmácia clínica da instituição.

Após a inserção do paciente no estudo, os medicamentos em uso durante a internação foram checados e registrados a cada 48h. Os seguintes dados foram coletados:

- Nome do medicamento;
- Forma farmacêutica;
- Via de administração;
- Indicação;
- Dose;
- Datas e horários em que foi administrado;
- Data da suspensão.

O farmacêutico responsável e um estagiário realizaram monitorização intensiva em prontuários, a cada 48h nos dias úteis e 72h nos fins de semana dos 64 leitos pediátricos, no intuito de identificar as suspeitas de RAM-ATM. A monitorização consistiu na leitura dos prontuários, com foco na evolução médica e de enfermagem e na leitura de exames laboratoriais.

Uma vez identificada uma suspeita de RAM-ATM, procedeu-se a pesquisa dos seguintes dados, que foram coletados a cada 24h (72h nos finais de semana):

- Motivo da suspeita de RAM-ATM: evolução médica, anotações de enfermagem ou resultados de exames laboratoriais;
- Descrição da RAM-ATM;
- Relação temporal entre a administração do medicamento suspeito e a ocorrência da RAM (tempo desde a administração do medicamento até a primeira RAM - calculado em horas ou dias);
- Medidas relevantes para a identificação e avaliação da RAM. Por exemplo: exames laboratoriais e observações;
- Tratamento específico para a RAM e ação tomada (suspensão do medicamento, prescrição de antagonista);
- Resultado (recuperado / em recuperação / morte / desconhecido / alta ou transferência);
- Duração da RAM (em dias).

4.5 Análise de dados

Encerrado o período de coleta de dados, as suspeitas de RAM-ATM foram classificadas com relação à causalidade, evitabilidade e gravidade. O acompanhamento de um caso sob investigação foi considerado encerrado quando os antimicrobianos foram suspensos, quando desaparecerem todos os sinais e sintomas relacionados, ou quando o paciente recebeu alta, foi transferido ou veio a óbito.

Cada suspeita de RAM-ATM foi classificada quanto à causalidade utilizando a ferramenta LCAT (GALLAGHER *et al.*, 2011) e o Algoritmo de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981), quanto à evitabilidade utilizando a ferramenta LAAT (BRACKEN *et al.*, 2017) e quanto à gravidade utilizando a escala de Hartwig adaptada (HARTWIG *et al.*, 1992).

Durante o processo de avaliação das suspeitas de RAM, para análise de causalidade e evitabilidade, o farmacêutico utilizou as seguintes bases de dados: Medscape®, Micromedex®, Sanford® e Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook®, além de pesquisa em periódicos e artigos originais.

A incidência de RAM-ATM foi calculada dividindo o número de reações adversas, pelo número total de pacientes em uso de antimicrobianos no período. As frequências dos antimicrobianos utilizados e daqueles associados às suspeitas de RAM também foram

calculadas. As RAM-ATM foram classificadas quanto ao sistema envolvido utilizando a *Adverse Reaction Terminology* da OMS (WHO, 1997).

Foram analisados como fatores de risco para a ocorrência de RAM-ATM (variável dependente), as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, história prévia de alergia/RAM, internação em UTI, tempo de internação e número de medicamentos administrados aos pacientes.

A análise estatística foi realizada usando o software estatístico IBM SPSS. O teste de *qui quadrado* foi realizado para estabelecer a relação entre o sexo e a ocorrência de RAM. Para analisar a relação entre alergia e internação em UTI prévias e ocorrência de reação, utilizou-se o teste exato de Fisher. Para relacionar com a idade e o número de medicamentos utilizados, utilizou-se o t de *student*. E por fim, o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para relacionar os dias de internação com a ocorrência de RAM. A regressão logística binária foi realizada para avaliar o risco associado aos parâmetros que obtiveram uma diferença estatística significativa nos testes anteriores.

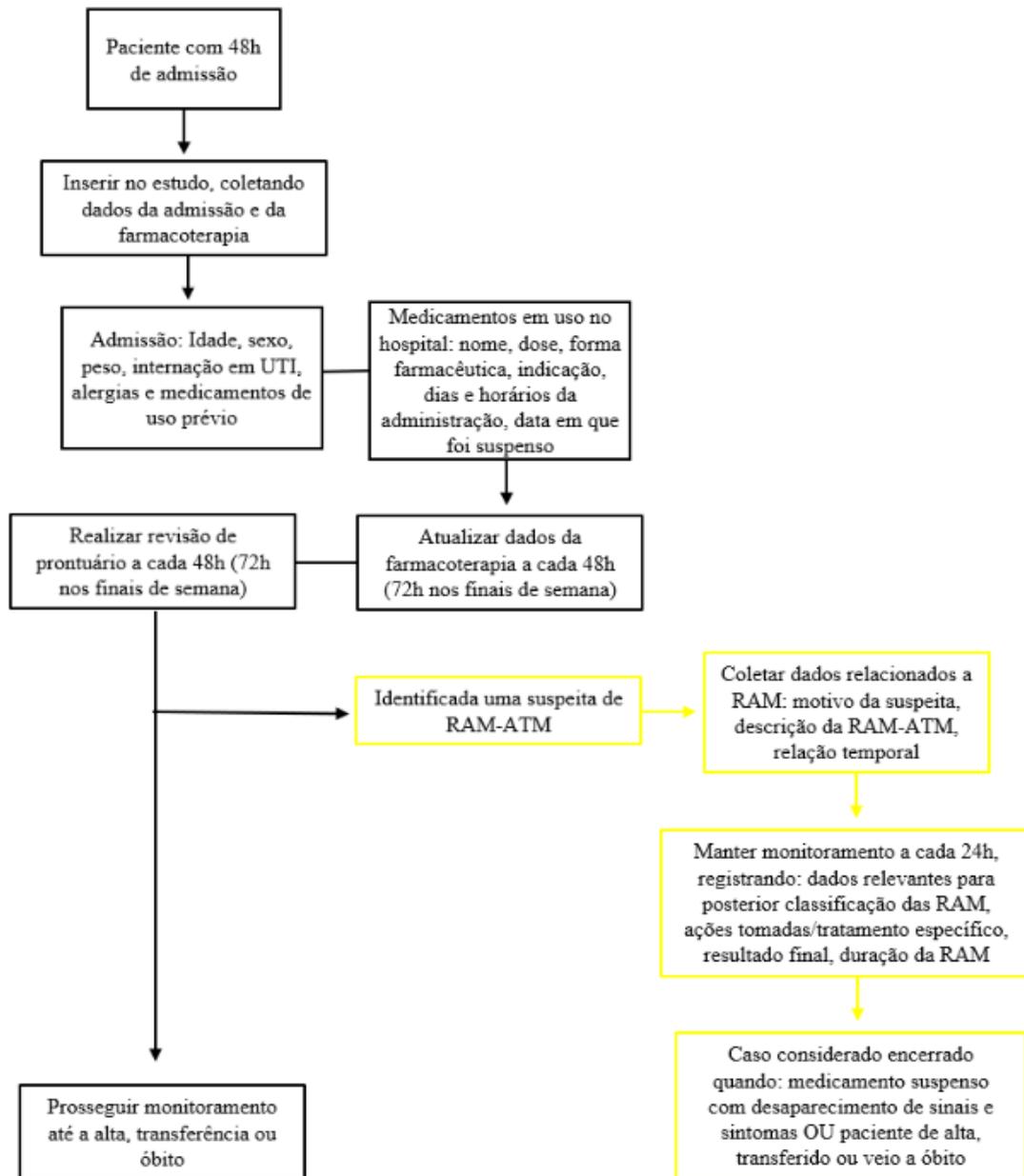
Os resultados foram apresentados em termos de incidência, médias, frequência e relação de risco com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O valor de $p < 0,05$ foi selecionado como o nível de significância estatística para todos os testes.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa pela Plataforma Brasil de acordo com a Resolução nº 466/12 do conselho Nacional de Saúde – CNS do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos, tendo sido aprovado com número de parecer 3.027.780. Foi garantida a confidencialidade dos profissionais e pacientes envolvidos.

Considerando a coleta de dados exclusiva em prontuário respaldada pelo termo de fiel depositário, a pesquisa solicitou dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (apêndice B). No entanto, os instrumentos foram elaborados, para o caso de uma eventual necessidade de entrevistar pacientes ou acompanhantes, conforme resolução 466/12 CNS.

Figura 4 – Diagrama de fluxo da coleta de dados do estudo realizado em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019.

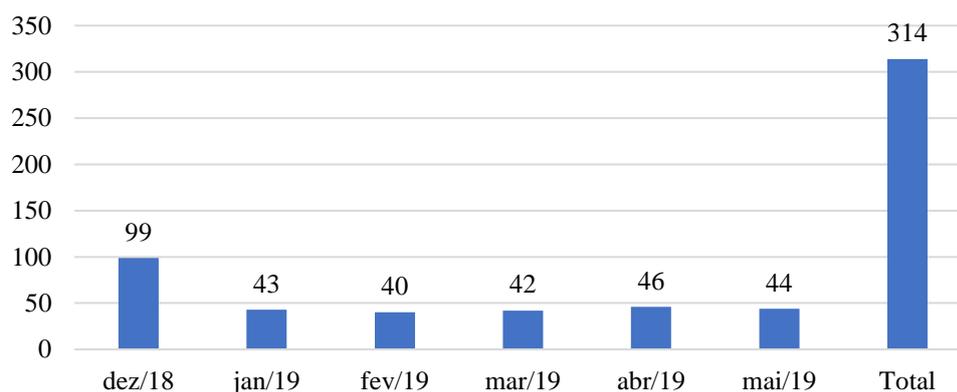


Fonte: elaborada pelo autor.

5 RESULTADOS

No período do estudo, 314 pacientes atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa. Destes, 99 foram incluídos em dezembro/18, 43 em janeiro/19, 40 em fevereiro/19, 42 em março/19, 46 em abril/2019 e 44 em maio/2019 (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição por mês dos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019



Fonte: elaborado pelo autor.

Dentre os pacientes incluídos, 51,59% (n=162) eram do sexo masculino e 48,41% (n=152) do sexo feminino. Com relação à idade, 39,49% dos pacientes tinham entre 0 e 1 ano no momento da admissão e 25,79% tinham entre 2 e 5 anos (Tabela 1). Apenas 7,64% (n=24) dos pacientes já haviam apresentado alergia ou reação a algum medicamento.

A média de permanência dos pacientes foi de 16,24 dias. Essa média foi obtida a partir dos 289 pacientes com registro da data de alta. Nos casos em que não houve registro, os pacientes ainda estavam internados quando o estudo foi concluído.

Sabendo-se que o hospital tem um perfil de pacientes crônicos, foi feita também a média de permanência os excluindo do cálculo para efeito de comparação com outros estudos que não avaliaram esse tipo de paciente. No total, foram obtidos dados de 20 pacientes crônicos, que passaram de 1 a 4 meses internados. A média de permanência sem considerá-los foi de 11,45 dias.

A Tabela 2 apresenta o número de medicamentos utilizados pelos pacientes monitorados, bem como a frequência de utilização dos antimicrobianos mais prescritos. A maior parte dos pacientes fez uso de poucos medicamentos durante a internação, 43,31% (n=136) deles utilizaram apenas um ou dois. Nesses casos, foi prescrito apenas um antimicrobiano ou

um antimicrobiano e um medicamento para tratamento sintomático (dipirona ou bromoprida, por exemplo).

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019.

		Frequência	Porcentagem
Faixa etária (anos)	0-1	124	39,49
	2-5	81	25,79
	6-10	41	13,06
	11-15	47	14,97
	16-17	21	6,69
Sexo	Masculino	162	51,59
	Feminino	152	48,41
Alergia	Sim	24	7,64
	Não	290	92,36
Internação em UTI	Sim	39	12,42
	Não	275	87,58
Total		314	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 2 – Características do consumo de medicamentos e antimicrobianos utilizados pelos pacientes monitorizados em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

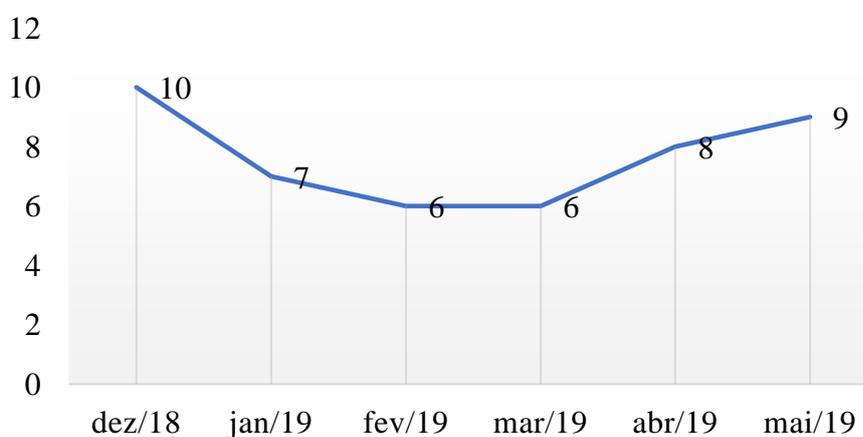
		Frequência	Porcentagem
Número de medicamentos	1-2	136	43,31
	3-4	100	31,85
	5-6	39	12,42
	>6	39	12,42
Total		314	100
Principais antimicrobianos	Ceftriaxona	136	
	Oxacilina	74	
	Azitromicina	35	
	Amoxicilina + clavulanato	28	
	Piperacilina + tazobactam	23	
	Cefuroxima	21	

Fonte: elaborada pelo autor.

As hipóteses diagnósticas mais comuns na admissão foram pneumonia em 31,53% dos casos (n=99), celulite em 8,92% (n=28), infecção do trato urinário em 7,01% (n=22), diarreia em 5,09% (n=16), bronquiolite em 5,09% (n=16) e asma em 3,82% (n=12). Os demais diagnósticos observados foram inferiores a 10 casos (3,18%).

A incidência de suspeitas de RAM-ATM foi de 14,65% (n=46). Destas, 10 foram notificadas em dezembro de 2018, 7 em janeiro de 2019, 6 em fevereiro, 6 em março, 8 em abril e 9 em maio de 2019 (Gráfico 2). Algumas crianças apresentaram mais de uma reação, por isso há menos indivíduos que reações.

GRÁFICO 2 – Distribuição das suspeitas de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-Ce entre dezembro de 2018 e maio de 2019



Fonte: elaborado pelo autor.

A maior parte das crianças que tiveram suspeitas de RAM-ATM utilizavam entre 3 e 4 medicamentos (41,03%) e mais de 6 (23,07%) medicamentos. Os principais medicamentos envolvidos nas suspeitas de reações foram a ceftriaxona (36,17%) e oxacilina (23,41%), seguidos pela piperacilina + tazobactam (14,89%) e meropenem (6,38%). Nota-se que algumas reações tiveram mais de um medicamento suspeito, justificando o maior número de medicamentos suspeitos em relação ao número de RAM-ATM (Tabela 3).

Na distribuição quanto ao sexo, 51,28% (n=20) das crianças que apresentaram RAM-ATM eram do sexo masculino. 38,46% (n=15) das suspeitas de RAM-ATM ocorreram em crianças com idade entre 0 e 1 ano e 20,51% (n=8) recaíram sobre crianças de 2 a 5 anos (Tabela 4). A média de permanência dos pacientes que apresentaram RAM-ATM foi de 25,94 dias.

Tabela 3 – Número de medicamentos utilizados e frequência de ATM prescritos para pacientes com suspeita de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Frequência	Porcentagem (%)
Nº de medicamentos	1-2	7	17,95
	3-4	16	41,03
	5-6	7	17,95
	>6	9	23,07
	Total	39	100
ATM prescritos	Ceftriaxona	17	36,17
	Oxacilina	11	23,41
	Piperacilina + Tazobactam	7	14,89
	Meropenem	3	6,38
	Outros	9	19,15
	Total	47	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 4 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes com suspeita de RAM-ATM em hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Frequência	Porcentagem (%)
Faixa etária	0-1	15	38,46
	2-5	8	20,51
	6-10	6	15,38
	11-15	5	12,82
	16-17	5	12,82
Sexo	Masculino	20	51,28
	Feminino	19	48,72
Alergia	Sim	4	10,26
	Não	35	89,74
Internação prévia em UTI	Sim	4	10,26
	Não	35	89,74
Total		39	100

Fonte: Elaborada pelo autor.

As RAM-ATM causaram principalmente distúrbios do sistema gastrointestinal e as afecções da pele e afins, com 50,91% e 29,09% dos casos, respectivamente (Tabela 5). Juntos, esses dois sistemas somam quase a totalidade dos sintomas das reações notificadas. Algumas reações foram reportadas com múltiplos sintomas, gerando um número maior destes que o total de reações.

Tabela 5 – Sistemas afetados pelas suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

Sistema	ATM suspeito	Frequência	Porcentagem (%)
<i>Distúrbios do sistema gastrointestinal</i>		28	50,91
Diarreia		20	36,36
	Ceftriaxona	9	16,36
	Pipetazo*	5	9,09
	Meropenem	2	3,64
	Ampicilina	1	1,82
	Azitromicina	1	1,82
	Clindamicina	1	1,82
	Oxacilina	1	1,82
Dor epigástrica		4	7,27
	Oxacilina	3	5,45
	RIPE**	1	1,82
Vômitos	Oxacilina	1	1,82
Constipação	Clofazima + dapsona	1	1,82
Colite pseudomembranosa	Ceftriaxona	1	1,82
Lesões em mucosa oral	Pipetazo*	1	1,82
<i>Afecções da pele e distúrbios afins</i>		16	29,09
Prurido		4	7,27
	Ceftriaxona	2	3,64
	Oxacilina	1	1,82
	Pipetazo*	1	1,82
Rash		6	10,91
	Ceftriaxona	3	5,45
	Meropenem	1	1,82
	Oxacilina	1	1,82
	Vancomicina	1	1,82
Flebite		3	5,45
	Ceftriaxona	1	1,82
	Oxacilina	1	1,82
	Vancomicina	1	1,82

Continua

Sistema	ATM suspeito	Frequência	Porcentagem (%)
Manchas vermelhas		2	3,64
	Ceftriaxona	1	1,82
	Pipetazo*	1	1,82
Hiperemia	Ceftriaxona	1	1,82
<i>Distúrbios do fígado e vesícula</i>		3	5,45
Elevação das transaminases		3	5,45
	Ceftriaxona	1	1,82
	Oxacilina	1	1,82
	RIPE**	1	1,82
<i>Distúrbios do estado geral</i>		3	5,45
Edema generalizado	RIPE**	1	1,82
Edema palpebral	Cefalexina	1	1,82
Febre	RIPE**	1	1,82
<i>Distúrbios do sangue</i>		3	5,45
Eosinofilia		2	3,64
	Cefepime	1	1,82
	Oxacilina	1	1,82
Anemia	RIPE**	1	1,82
<i>Distúrbios do sistema respiratório</i>		1	1,82
Laringoespasmo	Oxacilina	1	1,82
<i>Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico</i>		1	1,82
Cefaleia	RIPE**	1	1,82
Total		55	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Notas:

*Pipetazo – Piperacilina + tazobactam.

**RIPE – Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol.

Na Tabela 6 são apresentadas as classificações das reações quanto a causalidade utilizando dois instrumentos diferentes, o algoritmo de Naranjo e o LCAT. Com o Naranjo, nenhuma RAM foi classificada como definida, enquanto como LCAT dois casos foram considerados definidos. Além disso, o LCAT classificou um número expressivamente maior de reações como prováveis: 41 reações contra 26 do Naranjo. Isso representa um aumento de 57,7% de RAM-ATM classificadas como prováveis com o LCAT.

Tabela 6 – Classificação quanto à causalidade das suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

	Algoritmo de Naranjo		LCAT*	
	Frequência	Porcentagem (%)	Frequência	Porcentagem (%)
Definida	0	0	2	4,35
Provável	26	56,52	41	89,13
Possível	20	43,48	3	6,52
Total	46	100	46	100

Fonte: elaborada pelo autor.

Nota:

*LCAT - Liverpool Causality Assessment Tool.

No que diz respeito à gravidade, a quase totalidade das reações foi classificada como moderada (84,78%), apenas uma foi considerada grave e não houve registro de reações fatais (Tabela 7). Avaliando a evitabilidade, quase metade das reações, 43,48% (n=20), foi classificada como sendo não evitável, 45,65% (n=21) foram classificadas como possivelmente evitáveis e 10,87% como definitivamente evitáveis (n=5).

Em quatro dos casos definitivamente evitáveis, o uso de um protetor gástrico poderia ter evitado sintomas de irritação gástrica (oxacilina e piperacilina + tazobactam) (ALMEIDA *et al.*, 2015; JACKOWSKI. L., 2010). Em outro caso, a diluição correta do antibiótico vancomicina poderia ter evitado uma flebite (MILUTINOVIC; SIMIN; ZEC, 2015). Nas reações classificadas como possivelmente evitáveis, todos os casos foram de diarreia causada pelo uso do antimicrobiano que poderia ter sido evitada com a prescrição de probióticos (WAN *et al.*, 2017). Já as reações classificadas como não evitáveis, foram em sua maioria reações idiossincráticas, não explicadas pela farmacodinâmica do medicamento.

Tabela 7 – Classificação quanto à gravidade e evitabilidade das suspeitas de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Frequência	Porcentagem (%)
Gravidade	Leve	6	13,04
	Moderada	39	84,78
	Grave	1	2,17
Evitabilidade	Definitivamente evitável	5	10,87
	Possivelmente evitável	21	45,65
	Não evitável	20	43,48
Total		46	100

Fonte: elaborada pelo autor.

A evolução médica foi a principal fonte de relatos de suspeita de RAM, tendo permitido identificar 89,13% (n=41) de todos os casos. Os outros 8,7% (n=4) foram identificados a partir da leitura de exames laboratoriais e apenas 2,17% (n=1) foi identificado através de anotações da enfermagem.

Os dados coletados demonstraram não haver diferença estatística significativa quando relacionados o sexo dos pacientes, relatos de alergia prévia, idade e internação em UTI e a ocorrência de suspeitas de RAM-ATM ($p>0,05$) (Tabelas 8, 9, 10 e 11).

Tabela 8 – Relação entre o sexo e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Apresentou RAM na internação		
		Não	Sim	Total
Sexo	Feminino	133(87,5%)	19 (12,5%)	152 (100,0%)
	Masculino	142 (87,7%)	20 (12,3%)	162 (100,0%)
Total		275 (87,6%)	39 (12,4%)	314 (100,0%)

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste *qui* quadrado – p -value=0,967

Tabela 9 – Relação entre alergia e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Apresentou RAM na internação		
		Não	Sim	Total
Alergia	Não	255(87,9%)	35 (12,1%)	290 (100,0%)
	Sim	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100,0%)
Total		275 (87,6%)	39 (12,4%)	314 (100,0%)

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste exato de Fisher – p -value=0,518

Tabela 10 – Relação entre idade e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

Apresentou RAM-ATM na internação	N	Idade (Média)	Intervalo de confiança (95%)
Sim	39	5,82	3,89 – 7,75
Não	275	4,94	4,3 – 5,57

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste t de *student* – p -value=0,391

Tabela 11 - Relação entre internação prévia em UTI e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

		Apresentou RAM na internação		
		Não	Sim	Total
Internação prévia em UTI	Não	240(87,3%)	35 (12,7%)	275 (100,0%)
	Sim	35 (89,7%)	4 (10,3%)	39 (100,0%)
Total		275 (87,6%)	39 (12,4%)	314 (100,0%)

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste exato de Fisher – $p\text{-value}=0,8$

Por sua vez, o número de medicamentos em uso ($p<0,0001$) e o número de dias de internação ($p=0,004$) mostraram ter diferença estatística significativa quando relacionados com a ocorrência de reações. Como apresentado nas tabelas 12 e 13, o uso de um maior número de medicamentos e o maior tempo de internação estão associados à ocorrência de RAM-ATM. A regressão logística binária mostrou que a cada unidade de medicamento acrescentado na prescrição do paciente, a chance de ocorrência de RAM aumenta em 22,5% ($p<0,0001$, $odds\ ratio = 1,225$). Mostrou ainda que a cada dia de internação a mais, aumenta em 1,7% a chance de ocorrência de RAM ($p=0,009$, $odds\ ratio = 1,017$).

Tabela 12 – Relação entre número de medicamentos em uso e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

Apresentou RAM-ATM na internação	N	Nº de medicamentos em uso (Média)	Intervalo de confiança (95%)
Sim	39	5,59	4,18 – 6,99
Não	275	3,38	3,09 – 3,67

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste t de *student* – $p\text{-value}< 0,0001$

Tabela 13 - Relação entre dias de internação e suspeita de RAM-ATM em pacientes de hospital público de Fortaleza-CE entre dezembro de 2018 e maio de 2019

Apresentou RAM-ATM na internação	N	Dias de internação (Média)	Intervalo de Confiança (95%)
Sim	35	25,94	14,47 -37,42
Não	254	14,91	12,61 - 17,2

Fonte: elaborada pelo autor.

Estatística: Teste t de *Kruskal-Wallis* – $p\text{-value} = 0,004$

6 DISCUSSÃO

A incidência de RAM-ATM encontrada no estudo (14,65%) ficou dentro da faixa encontrada na revisão sistemática realizada por Smyth *et al.* (2012), que encontrou uma variação entre 0,6% e 16,8% de incidência em 18 estudos. Nessa revisão sistemática, não foi possível estabelecer uma média de incidência, visto que esse número varia bastante entre os estudos, sendo influenciado por múltiplos fatores, como a prevalência de doenças, o padrão de uso de medicamentos e, principalmente, a metodologia do estudo.

Um estudo conduzido por Salas *et al.* (2016), que avaliou a ocorrência de RAM em dois hospitais de maneira prospectiva e realizando monitoramento intensivo dos pacientes, a incidência encontrada foi de 19%. Considerando apenas as RAM relacionadas ao uso de antimicrobianos, no entanto, a incidência encontrada foi de 14,25%, número bem próximo de encontrado neste estudo.

A elevada incidência encontrada, muito provavelmente, está associada à metodologia empregada no desenvolvimento deste trabalho. A monitorização intensiva possibilitou a visualização de um maior número de RAM-ATM, muitas das quais não teriam sido espontaneamente notificadas pela equipe multiprofissional da instituição. Além disso, o foco na classe dos antimicrobianos contribuiu também para uma maior incidência, tendo em vista que esses medicamentos estão entre os mais associados à ocorrência de RAM (SANTOS; COELHO, 2006). Uma pesquisa desenvolvida por Lima *et al.* (2018), que avaliou as notificações reportadas ao sistema de farmacovigilância brasileiro (NOTIVISA) envolvendo crianças entre zero e 12 anos em um período de 6 anos (2008-2013), encontrou um total de 41,34% (n=1602) de todas as RAM sendo associadas ao uso de antimicrobianos.

Os antimicrobianos representam a classe terapêutica mais prescrita na pediatria (SANTOS *et al.*, 2011). A prescrição desses medicamentos para crianças chega a ser duas vezes maior do que para adultos (AL-METWALI; MULLA, 2017). Para tratar pacientes pediátricos, é fundamental conhecer os fatores que podem afetar a resposta aos medicamentos, já que o organismo das crianças metaboliza os medicamentos de maneira diferente dos adultos. Crianças possuem diferenças em relação à composição corporal e especificidades bioquímico-fisiológicas que podem interferir nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos (BRUSSE *et al.*, 2016). Além das diferenças inerentes à população pediátrica, o tratamento com antimicrobianos possui outra problemática: essa classe de medicamentos é a mais empregada de forma errônea ou indiscriminada. A principal consequência desse uso inadequado é a seleção e disseminação de microrganismos

resistentes, levando à necessidade de antimicrobianos de espectro mais amplo e de maior custo (ABRANTES; MAGALHÃES; ACÚRCIO, 2007). Outra consequência é justamente a maior incidência de RAM associada ao uso dessa classe terapêutica (LIMA *et al.*, 2018).

Houve uma pequena diferença entre o número de crianças do sexo masculino e feminino que foram incluídas no estudo, a maior parte sendo do sexo masculino (51,59%). Da mesma maneira, houve apenas uma ínfima diferença entre os sexos quando avaliadas as crianças que tiveram reações adversas, a maioria sendo também do sexo masculino (51,28%). A diferença entre os sexos, portanto, não foi estatisticamente significativa para estabelecer a existência de um fator de risco. Em um estudo desenvolvido por Andrade *et al.* (2017) que avaliou fatores de risco associados à ocorrência de RAM na pediatria, também não foi encontrada diferença estatística significativa entre os sexos ($p=0,37$). Na pesquisa, 54,32% ($n=113$) dos pacientes incluídos no estudo eram do sexo masculino, e 52,17% ($n=24$) dos pacientes que apresentaram RAM eram do sexo feminino.

Com relação à idade, outros estudos têm encontrado distribuições etárias similares às relatadas aqui, com reações atingindo principalmente crianças com até 1 ano de idade (KHAN; AL-HARTI; SAADAH, 2012; LIMA *et al.*, 2018). No entanto, a média de idade dos pacientes com e sem reação adversa foi similar, o que também não permitiu aferir a existência de risco associado à idade.

A imaturidade fisiológica e do sistema imune parece ter alguma relação com a grande incidência de reações observadas nessa faixa etária, como observado por Vázquez-Alvarez *et al.* (2017). Os autores observaram uma maior incidência de RAM em pacientes com até 1 ano de idade, o que eles associaram a uma maior incidência de doenças do sistema respiratório e urinário e a consequente necessidade de uso de medicamentos para tratá-las. No entanto, a maior incidência de reações nessa faixa etária necessita ser melhor investigada em novos estudos para esclarecer os fatores que, de fato, contribuem para que ela ocorra.

As principais causas de internação dos pacientes sob investigação foram pneumonia e celulite, que estão entre os agravos mais comuns que levam à hospitalização de crianças em todo o país. Essa é uma estatística preocupante, já que as infecções respiratórias e de pele são doenças passíveis de serem tratadas em nível ambulatorial, com tecnologias disponíveis na atenção básica de saúde, caso sejam corretamente diagnosticadas e tratadas em seus estágios iniciais (PEDROZA; ARAUJO, 2017).

A pneumonia adquirida na comunidade representa um importante problema de saúde uma vez que as recomendações para o tratamento com antibióticos nem sempre são

seguidas da maneira mais adequada. Até mesmo em centros de referência em pediatria, a adequação da antibioticoterapia chega apenas a 50% quando considerados os casos de pneumonia grave (LIMA *et al.*, 2016). O uso inadequado desses medicamentos pode contribuir para um aumento do número de RAM, bem como para o aumento das infecções causadas por bactérias resistentes.

O tempo médio de internação (16,24 dias) dos pacientes foi mais alto do que a média global da instituição onde foi realizado o estudo, que é de 7 dias, valor próximo à realidade encontrada em trabalhos realizados em pediatria (COSTA *et al.*, 2014; OLIMPIO *et al.*, 2018). Mesmo excluindo do cálculo os pacientes crônicos, obteve-se uma média de permanência de 11,45 dias, ainda mais elevada do que a média encontrada na literatura. Já os pacientes que apresentaram reação adversa durante a internação, tiveram uma média de permanência de 25,94 dias. Essa diferença foi estatisticamente significativa, possibilitando estabelecer uma relação entre o aumento nos dias de internação e a ocorrência de reações adversas (RIBEIRO, 2015).

Uma possível explicação para isso, é que o tempo de internação mais prolongado expõe os pacientes, por mais tempo, a substâncias ativas com potencial para desencadear RAM. Por outro lado, o tempo de internação, além de ser causa do aumento do risco de RAM-ATM, pode também ser considerado como consequência, uma vez que a ocorrência de reações contribui para o prolongamento da internação.

As reações adversas mais detectadas foram classificadas como distúrbios do sistema gastrointestinal e afecções da pele, em sua maioria devido a casos de diarreia e prurido/rash, respectivamente. As reações que afetam esses sistemas são rotineiramente observadas entre os pacientes, sendo prolificamente relatadas na literatura (FONTELES *et al.*, 2009; GALLAGHER *et al.*, 2012; KHAN; AL-HARTI; SAADAH, 2012). O fato de serem as reações mais observadas, no entanto, deve-se não somente a frequência de ocorrência, mas também por serem mais facilmente identificadas quando comparadas às alterações em parâmetros vitais e resultados de exames, que são normalmente associados à clínica do paciente e não à ocorrência de RAM.

A ocorrência de diarreia após antibioticoterapia ocorre porque os agentes antimicrobianos são capazes de causar rápidas mudanças na microbiota intestinal, diminuindo a resistência à colonização e predispondo à seleção de bactérias resistentes. Na maioria dos casos, mesmo após a suspensão do antibiótico, a diarreia persiste por alguns dias, até que a

microbiota residente seja reestabelecida, regulando o trânsito intestinal (JERNBERG *et al.*, 2010; RILEY, 2010).

Dentre os casos de diarreia, destaca-se um caso de colite pseudomembranosa, causada pelo patógeno *Clostridium difficile*. A transmissão desse patógeno pode ocorrer dentro do ambiente hospitalar através de instrumentos, ou pela manipulação do paciente no leito. O patógeno, então se prolifera após o uso de antibióticos, que interferem no equilíbrio da microbiota intestinal, produzindo dois tipos de toxinas, enterotoxina e citotoxina, que estimulam a produção de fator de necrose tumoral, interleucinas e aumento da permeabilidade vascular. O intenso processo inflamatório gera a destruição da lâmina própria intestinal, impedindo a absorção de nutrientes, levando a um quadro diarreico profuso, com dois episódios ou mais por dia, aquoso ou com muco, com presença ocasional de sangue, dor abdominal e, em alguns casos, febre. Os sintomas geralmente aparecem alguns dias após o início da utilização da antibioticoterapia, podendo ocorrer em até 2 meses após sua suspensão, entretanto o exato período de incubação não é estabelecido (SANTOS; BARROS; PRADO, 2017).

As reações classificadas como afecções da pele foram, em sua maioria, relacionadas a casos de prurido e rash cutâneo. Os antimicrobianos são a principal classe de medicamentos associada com a ocorrência de reações cutâneas (KIKUCHI *et al.*, 2018). Como neste estudo essas reações representaram apenas 29,09% do total de RAM-ATM relatadas em prontuário, acredita-se que nem todos os casos foram evoluídos pela equipe médica e de enfermagem, provavelmente devido à menor gravidade frente ao quadro clínico do paciente.

As reações identificadas através de alterações laboratoriais representaram apenas 10,91% do total: aumento das transaminases, anemia e eosinofilia. Essas reações são mais difíceis de serem visualizadas, pois geralmente não estão explícitas na evolução médica e, quando visualizadas nos exames laboratoriais, dificilmente são associadas com a utilização de medicamentos. Em um estudo realizado por Fabretti *et al.* (2018) foram avaliados alguns rastreadores para busca ativa de reações adversas em prontuários de pacientes recém-nascidos. Dentre os rastreadores avaliados, estavam parâmetros laboratoriais como o aumento das enzimas hepáticas e a eosinofilia, que não foram encontrados em nenhum prontuário. Outro parâmetro, a anemia, que foi identificada em alguns pacientes, não pôde ser associada com uma suspeita de RAM.

Os resultados mostraram que existe uma relação estatística significativa entre uma maior quantidade de medicamentos utilizados durante a internação e a ocorrência de reações. Sendo assim, o aumento no número de fármacos prescritos pode ser visto como um fator

preditivo para a ocorrência de RAM-ATM (SANTOS; COELHO, 2006; SMYTH *et al.*, 2012). Isso se deve, provavelmente, ao risco aditivo de cada fármaco utilizado para a ocorrência de reação, à ocorrência de interações medicamentosas que podem levar à ocorrência de RAM e à maior susceptibilidade a erros de prescrição e administração durante a internação (ANDRADE *et al.*, 2017).

Os antimicrobianos mais implicados como possíveis causadores de reações foram a ceftriaxona e a oxacilina, em consonância com os trabalhos de Shalviri, Yousefian e Gholami (2012) e de Lima *et al.* (2018). Esses medicamentos também foram os mais prescritos para a população do estudo, sendo antibióticos amplamente prescritos para os dois principais diagnósticos, pneumonia e celulite, respectivamente.

A ceftriaxona pertence à classe das cefalosporinas de 3ª geração, antibióticos β -lactâmicos, que são empregados em diferentes tipos de infecções, como septicemia, pneumonia e infecções urinárias. Ela é um dos principais antibióticos implicados em reações adversas, muitas das quais podem ser consideradas graves, como reação anafilática e parada cardíaca. A infusão rápida do medicamento, a indicação não fundamentada pela literatura, bem como história prévia de reação às cefalosporinas ou penicilinas, são fatores que predispõem à ocorrência de RAM e devem ser levados em consideração na escolha da antibioticoterapia (SHALVIRI; YOUSEFIAN; GHOLAMI, 2011).

A oxacilina é um antibiótico que pertence ao grupo das penicilinas, β -lactâmicos, assim como a ceftriaxona. Ela é indicada para tratamento de infecções por estafilococos produtores de penicilinase, pois são resistentes à ação dessa enzima. Esse antibiótico está implicado em uma gama de RAM, como elevação das transaminases, febre, rash e leucopenia, podendo apresentar uma incidência de mais de 30% de reações em pacientes expostos (SOUZA *et al.*, 2007).

A vancomicina, um antibiótico glicopetídeo, principalmente efetivo contra bactérias gram-positivas, é comumente reportada como um dos principais causadores de reações dentre os antimicrobianos (LIMA *et al.*, 2018), o que não ocorreu neste estudo. Uma possível explicação para esse fato é que, devido ao seu conhecido potencial para causar RAM, a vancomicina é prescrita e administrada com cautela na instituição do estudo, seguindo as corretas recomendações de diluição (<5mg/ml) e de tempo de infusão (10mg/min) (BAUTERS *et al.*, 2012).

A utilização de antimicrobianos na pediatria nem sempre está respaldada pelos fabricantes de medicamentos. O uso *off label* é uma realidade bastante comum nas instituições

de saúde. Estudos mostram que, no Brasil, entre 27,7 e 49,5% dos medicamentos prescritos se enquadram como uso *off label* e que os antimicrobianos e analgésicos estão entre os principais (SANTOS *et al.*, 2008; SANTOS; HEINECK, 2012). No estudo conduzido por Santos *et al.* (2008), por exemplo, a ceftriaxona, a oxacilina e a vancomicina figuram entre os principais medicamentos *off label* utilizados na pediatria, principalmente devido à dose/frequência do tratamento ou à idade/peso do paciente. Os autores apontaram o uso *off label* como um fator de risco para a ocorrência de RAM, principalmente do tipo afecções da pele e distúrbios afins.

A avaliação sobre o uso *off label* não foi feita neste trabalho, porém, entende-se que este é um assunto que deve ser levado em consideração ao avaliar a segurança da farmacoterapia na pediatria. O uso de medicamentos baseado em evidência científica insuficiente, em termos de eficácia e segurança, e com formulações inapropriadas é preocupante. Faz-se necessário o estudo da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos nas populações pediátricas com o intuito de desenvolver formulações mais adequadas, além de estudos clínicos para estabelecer a segurança a longo prazo e a eficácia dos medicamentos que, hoje em dia, são utilizados de maneira *off label* (SOUZA *et al.*, 2016).

As reações foram classificadas quanto à causalidade utilizando dois instrumentos diferentes: o algoritmo de Naranjo e o LCAT. Este último, foi desenvolvido com o objetivo de sanar determinadas “falhas” presentes no instrumento de Naranjo. As perguntas que compõem o algoritmo nem sempre podem ser respondidas, gerando itens sem pontuação e, conseqüentemente, um baixo valor final para o somatório. Com isso, grande parte das reações só conseguem ser classificadas como possíveis ou prováveis. Além disso, os valores atribuídos a cada item do escore não foram justificados na sua publicação original ou posteriormente, levando a crer que são arbitrários. E por último, o instrumento se mostra ineficiente para “definir” reações que são obviamente relacionadas a determinados medicamentos (GALLAGHER *et al.*, 2011).

Os resultados demonstraram que o instrumento LCAT tem uma maior capacidade de relacionar a ocorrência de RAM com determinado medicamento do que o algoritmo de Naranjo. O algoritmo tende a classificar as reações como “possíveis”, enquanto o LCAT tende a classificá-las “prováveis”, como já demonstrado em outros estudos (KHAN *et al.*, 2016; MOUTON *et al.*, 2017; BEHERA *et al.*, 2018). Aqui, o número de reações classificadas como prováveis utilizando o LCAT foi expressivamente maior, 57,7% a mais, quando comparado com o Naranjo. Além disso, apenas o LCAT classificou reações como “definidas”, embora em uma taxa bastante pequena (4,35%).

A redução no número de RAM tem um impacto significativamente positivo para os serviços de saúde e para os pacientes e, para isso, o seu diagnóstico preciso é de fundamental importância. A classificação de causalidade das reações adversas é necessária para que possamos distinguir se uma reação tem relação ou não com o uso de um determinado fármaco. A utilização de um instrumento que gera, na maioria das vezes, uma “dúvida” quanto à causalidade, classificando reações como “possíveis”, pode levar a um retardo no desenvolvimento de estratégias que previnam a ocorrência de RAM. Nesse aspecto, o instrumento de Liverpool demonstra um claro avanço com relação ao algoritmo de Naranjo, embora ainda não seja o ideal (KHAN *et al.*, 2016).

Alguns problemas podem ser apontados após a experiência de utilização do LCAT. Primeiramente, duas perguntas exigem um conhecimento aprofundado sobre clínica para que possam ser corretamente respondidas, o que pode gerar uma grande variação entre observadores: “Qual a probabilidade de o evento estar relacionado à doença de base?” e “Há alguma evidência objetiva que suporte o mecanismo de ação da RAM?” (MOUTON *et al.*, 2017). Outro problema observado está no fato de que no artigo de elaboração do instrumento, os desenvolvedores observaram uma taxa de reações classificadas como definidas de 48% (GALLAGHER *et al.*, 2011), bem acima dos 4,35% observados aqui. Para chegar na classificação de “definida”, deve-se responder positivamente a um dos questionamentos a seguir: “Houve uma reexposição positiva?” ou “Existe histórico do mesmo evento com esse medicamento para esse paciente?”. Na prática, a reexposição a um medicamento é raramente realizada. Sendo assim, a história prévia de reação a determinado fármaco, seria a única forma de diagnosticar uma RAM como “definida”. Porém, o histórico de reação prévia contraindica o tratamento com determinado fármaco e, portanto, também não ocorre com frequência, encaixando-se dentre as reações adversas provenientes de erros de medicação.

A maior parte das reações foi classificada quanto à gravidade como moderada (84,78%), de maneira similar ao que é mais comumente visto em outros estudos (SOUZA *et al.*, 2007; FONTELES *et al.*, 2009; RAUT *et al.*, 2015). Essa classificação significa que o tratamento teve que ser interrompido, ou que foi necessária a introdução de fármacos para tratar a reação adversa. Esses fatores podem ter contribuído para o prolongamento das internações, implicando em aumento de custos com o tratamento dos pacientes, bem como ocasionando impacto negativo na saúde e na conjuntura social dos pacientes e seus familiares. Já as reações leves representaram 13,04% do total, e foram aquelas em que não houve nenhuma conduta

médica ou que necessitaram apenas de mudanças na dose ou no esquema posológico do medicamento.

Uma única reação foi classificada como grave. Tratou-se de uma reação ao tratamento da hanseníase com clofazima e dapsona, na qual o paciente apresentou uma série de sintomas que ameaçaram sua vida e impediram a continuidade do tratamento: constipação, cefaleia, febre, anemia, elevação das transaminases, da bilirrubina e do LDH, icterícia e edema de membros superiores. Apesar de raras, as reações à dapsona são geralmente graves, levando à interrupção da farmacoterapia e posterior mudança do esquema medicamentoso. Além disso, há registros de casos fatais, o que gera uma preocupação a mais quando reações a esse fármaco ocorrem (GURAGAIN; UPAHAHYAY; BHATTARAI, 2017). No caso desse paciente, especificamente, os sintomas da RAM o levaram a ser internado e o tratamento teve que ser interrompido devido ao risco de evento fatal associado à dapsona.

Mais da metade das reações foi classificada como possivelmente evitável (45,65%) ou definitivamente evitável (10,87%) de acordo com o instrumento LAAT. As reações classificadas como definitivamente evitáveis foram aquelas em que havia uma conduta médica já estabelecida que poderia ter sido seguida para que a reação não ocorresse. E nos casos possivelmente evitáveis, apesar de não haver uma conduta ou protocolo específico na instituição para evitar a ocorrência de RAM-ATM, havia informações na literatura que poderiam ter sido aplicadas para evitá-las.

Em quatro das RAM-ATM definitivamente evitáveis, o uso de um protetor gástrico poderia ter evitado sintomas de irritação gástrica (oxacilina e piperacilina + tazobactam). Nesses casos, o paciente utilizou antimicrobianos associados a anti-inflamatório não esteroideal (cetoprofeno), o que agravou o risco de úlcera péptica, resultando em irritação. Para esses casos, recomenda-se a inclusão de um inibidor da bomba de próton, como o omeprazol, no intuito de prevenir as úlceras (MUNGAN; SIMSEK, 2017; SANDHU; FASS, 2018). Em outro caso, a diluição correta do antibiótico vancomicina poderia ter evitado uma flebite. A flebite é uma inflamação local comum da terapia intravenosa periférica administrada por meio de um cateter. Existe risco significativo de desenvolvimento de flebite química caso o pH e osmolaridade dos medicamentos e soluções sejam diferentes em relação aos seus valores no sangue. Soluções hipertônicas com uma osmolaridade maior que 450mOsm/L e aquelas com pH inferior a 5,0 estão associadas à ocorrência frequente de flebite. A vancomicina, com pH de 2,5 a 4,5, é um antibiótico que lesiona muito o vaso (MILUTINOVIC; SIMIN; ZEC, 2015). Devido a esse fato,

a diluição correta dessa substância é essencial para evitar a ocorrência de reações tanto locais quanto sistêmicas (BAUTERS *et al.*, 2012).

Nas reações classificadas como possivelmente evitáveis, todos os casos foram de diarreia causada pelo uso do antimicrobiano que poderia ter sido evitada com a prescrição de probióticos, microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do paciente. Estudos apontam que o *Saccharomyces boulardii*, um probiótico, é eficaz e seguro para prevenir casos de diarreia associado ao uso de antimicrobianos em crianças e adolescentes, tanto durante o tratamento como nos 14 dias posteriores à suspensão (WAN *et al.*, 2017).

As reações classificadas como não evitáveis, foram em sua maioria, reações idiossincráticas, não explicadas pela farmacodinâmica do medicamento. Sendo assim, devido a impossibilidade de prever sua ocorrência, não havia meios acessíveis à equipe para evitar a ocorrência dessas RAM-ATM.

Reações evitáveis tem se mostrado um grande problema de saúde, sendo importante causa de internações, bem como do seu prolongamento. Embora seja um importante conceito para o estudo das reações adversas, a evitabilidade ainda é pouco avaliada nos estudos. Smyth *et al.* (2012) identificaram em sua revisão que apenas 19 de um total de 101 estudos realizaram análise de evitabilidade. Além disso, a porcentagem de reações possivelmente ou definitivamente evitáveis encontrada variou entre 7 e 98% do total. Essa grande variação encontrada, deveu-se em parte à variedade de métodos utilizados para avaliar a evitabilidade, impossibilitando o estabelecimento de uma média.

Estudar a evitabilidade das RAM é importante para que, conhecendo as reações que são passíveis de serem evitadas, possa-se desenvolver novas estratégias para evitá-las no futuro, bem como aprimorar as estratégias existentes (BRACKEN *et al.*, 2017). Apesar de complexo, o estudo da evitabilidade, tanto quanto o da causalidade, se faz bastante necessário, pois como qualquer agravo de saúde, as reações podem e devem ser prevenidas, corretamente diagnosticadas e tratadas. Além disso, a prevenção de reações evitáveis pode representar uma economia para os sistemas de saúde, já que elas representam uma importante fonte de gastos (FORMICA *et al.*, 2018), e melhoria do cuidado prestado ao paciente pediátrico. A identificação de reações definitivamente e possivelmente evitáveis neste estudo contribui ainda para a atuação do farmacêutico clínico junto a equipe multidisciplinar visando a discussão de estratégias para redução dos casos.

No que diz respeito ao registro de informações sobre RAM-ATM, a quase totalidade deles estava presente na evolução médica, no prontuário do paciente. As exceções foram as alterações laboratoriais, que foram visualizadas diretamente nas folhas de exames, e uma anotação feita pelo enfermeiro em prontuário. Esse dado mostra a importância do médico na detecção e no tratamento das reações adversas. É importante, no entanto, que as RAM sejam notificadas à autoridade sanitária e não fiquem apenas no prontuário do paciente. Dessa maneira, informações importantes sobre reações podem gerar mudanças na qualidade e segurança dos medicamentos utilizados em pediatria. Para isso, ações devem ser realizadas, estimulando os médicos a tornarem a notificação de reações parte de sua rotina, como já acontece em países onde este profissional é o principal notificador (CLIFF-ERIBO; SAMMONS; CHOONARA, 2016).

O enfermeiro, por estar envolvido no cuidado direto do paciente, também tem um importante papel como notificador de reações e pode contribuir com informações importantes para a investigação da reação adversa e estabelecimento da causalidade, gravidade e evitabilidade. Em instituições onde existe um trabalho de estímulo contínuo à notificação, há uma grande participação deste profissional (AGUIAR *et al.*, 2015). Apesar de ter contribuído com a identificação de apenas um caso de suspeita de RAM-ATM neste trabalho, sabe-se que há potencial para ser explorado.

Muitos estudos apontam o farmacêutico clínico como o principal notificador de reações adversas. O fato de estes profissionais acompanharem diariamente a farmacoterapia dos pacientes, tendo acesso a todos os seus registros, bem como contato direto com a equipe multiprofissional, torna-os bastante aptos a identificarem e notificarem casos de RAM (FRANKLIN *et al.*, 2009; CHANGHAI SU *et al.*, 2010; RAUT *et al.*, 2015). Na maioria das vezes, no entanto, o farmacêutico está subdimensionado nos serviços de saúde, tornando difícil a realização de atividades relacionadas à clínica do paciente, como a monitorização intensiva de RAM. Sendo o método que consegue identificar um maior número de reações, além de permitir acompanhar o desenvolvimento delas, a monitorização intensiva tem potencial para acrescentar muito no estudo das reações. Portanto, para tornar isto uma realidade, faz-se necessário um maior número de profissionais atuando na área de farmacovigilância, com o intuito de identificar, bem como prevenir a ocorrência de RAM.

Alguns aspectos do estudo podem ser apontados como fragilidades. Primeiramente, a aplicação dos instrumentos de causalidade e evitabilidade depende de um amplo conhecimento clínico, o que pode gerar variação entre os observadores. Além disso, a pesquisa

exclusiva em prontuários pode ter deixado de fora suspeitas de reação que não foram registradas pela equipe multiprofissional. Ainda, a escolha de estudar exclusivamente a classe de medicamentos antimicrobianos, acabou por excluir casos de reações a outras classes de medicamentos bastante presentes na literatura, como os anticonvulsivantes e os quimioterápicos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes que tiveram suspeitas de RAM-ATM eram, em sua maioria, do sexo masculino, tinham entre 0 e 1 ano de idade, utilizavam entre 3 e 4 medicamentos e permaneceram aproximadamente 4 semanas internados. Os principais medicamentos envolvidos nas suspeitas de reações foram a ceftriaxona e oxacilina, causando principalmente reações do tipo distúrbios do sistema gastrointestinal e as afecções da pele e afins. A maioria das suspeitas de RAM-ATM foi classificada como provável quanto à causalidade, e moderada quanto à gravidade. Avaliando a evitabilidade, metade das reações foi classificada como possivelmente evitável.

O estudo dos fatores de risco mostrou que crianças polimedicadas e que têm um perfil de internação prolongada devem ter uma atenção a mais por parte da equipe multiprofissional. Já o estudo da causalidade e evitabilidade enfatizou a necessidade da criação e do aprimoramento de estratégias que visem o correto diagnóstico e a prevenção das reações adversas.

A possível variação entre observadores na classificação das RAM, a pesquisa exclusiva em prontuários e a escolha de estudar apenas os s antimicrobianos foram considerados fragilidades do estudo. Sendo assim, um estudo mais abrangente envolvendo todas as classes medicamentosas, com pesquisa em prontuário e visitas à beira do leito, com vários profissionais participando da aplicação dos instrumentos para classificação das RAM, além da avaliação do uso de medicamentos *off label*, pode ser uma boa oportunidade para pesquisas futuras sobre o assunto.

As RAM são um problema de saúde passível de diagnóstico, prevenção e tratamento. Para isso, no entanto, a elaboração de instrumentos de classificação cada vez mais precisos é essencial. Além disso, na pediatria, necessita-se também de grandes avanços na pesquisa e na elaboração de diretrizes terapêuticas que tornem o processo da terapia medicamentosa mais seguro e efetivo.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, L. Off-Label and Unlicensed Prescribing of Medicines in Paediatric Populations: Occurrence and Safety Aspects. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, v.117, n.4, p. 215-8, 2015.
- AAGAARD, L.; WEBER, C. B.; HANSEN, E. H. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. **Drug Safety: An Int J Med Drug Exp**, 2010.
- ABRANTES, P. M.; MAGALHÃES, S. M. S.; ACÚRCIO, F. A. Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002. **Cad. Saúde Pública**, Belo Horizonte, v.23, n.1, p. 95-104, 2007.
- AGUIAR, T. O. D. *et al.* Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto. **Rev. Ciênc. Ext.**v.11, n.1, p.46-61, 2015.
- AL-METWALI, B.; MULLA, H. Personalised dosing of medicines for children. **J. Pharm. Pharmacol.** v. 69, p. 514-24, 2017.
- ALVES, T. N. P.; MATTOS, R. A.; VIEIRA, R. C. P. A. Medicamentos: conceitos, usos e problemas advindos do uso. **Convibra Saúde**, 2012.
- ANDERSON, B. J.; HOLFORD N. H. G. Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. **Arch Dis Child**, v.98, n.9, p. 737-44, 2013.
- ANDRADE, P. H. S. *et al.* Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v.8, n.6, p.199-210, 2017.
- ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Clarification of Terminology in Drug Safety. **Drug Safety, Private Bag**. v. 28, n. 10, p. 851-870, 2005.
- BARTELINK, I. H. *et al.* Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clin Pharmacokinet**, v.45, n.11, p. 1077-97, 2006.
- BATCHELOR H. K., MARRIOTT J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. **Br J Clin Pharmacol**,v.79, n.3, p. 395-404, 2015.
- BAUTERS, T. *et al.* Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? **Int. J. clin. Pharm.** v.34, p. 13-16, 2012.
- BECKER, M. L.; LEEDER, J. S. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. **Pharmacogenomics**, v.11, n.11, p. 1591-602, 2010.
- BEHERA, S.K.*et al.* Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 903-910, 2018.

BRACKEN, L. *et al.* Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. **Plos One**, v. 12, n. 1, p.1-11, 2017.

BRASIL. Lei n. 9782, de 26 de jan. de 1999. **Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.** Brasília, DF, jan 1999.

BRASIL. Portaria n. 1660, de 22 de julho de 2009. **Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS.** Brasília, DF, jul 2009.

BRASIL. RDC n. 51, de 29 de setembro de 2014. **Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** Brasília, DF, set 2014.

BRUSSEE, J. M *et al.* Children in clinical trials: towards evidence-based pediatric pharmacotherapy using pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. **Expert Rev Clin Pharmacol**. v. 9, p.1235-44, 2016.

CLIFF-ERIBO, K. O.; SAMMONS, H.; CHOONARA, I. Systematic review of pediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. **Expert Opinion On Drug Safety**, v. 15, n. 10, p.1321-328, 2016.

CNS – Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº466/12. **Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília, DF, dez. 2012.

Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em 25 set 2018.

CORNY, J. *et al.* Unlicensed and off-label drug use in children before and after pediatric governmental initiatives. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 20, n. 4, p. 316-328, 2015.

COSTA, E. O. *et al.* Análise do tempo de internação de crianças com pneumonia em hospital público de João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de ciências da saúde**, v.18, n.2, p. 147-150, 2014.

EDINGTON, A. M.; FOKATI, N. Oral drug absorption in pediatric populations. In: **Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment**, 2nd edn. New York: Informa Healthcare, p. 108–26, 2010.

EDWARDS, R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, 2000.

ERNST, T. B. *et al.* Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.59, n.8., p. 1043–55, 2007.

FABRETTI, S. C., *et al.* Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 9, 2018. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjz0smmjszkAhXbK7kGHYrkCVcQFjABegQIABAC&url=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fpdf%2Ffsp%2Fv34n9%2F1678-4464-csp-34-09-e00069817.pdf&usg=AOvVaw0s01EitlQY24YT3d0xur5b>>. Acesso em: 11 de ago. 2019.

FERNANDEZ, E. *et al.* Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. **Pharmaceutics**, v.3, n. 1, p. 53-72, 2011.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Preventability of Drug-Related Harms – Part I. **Drug Safety**, v. 33, n. 11, p.985-994, 2010.

FONTELES, M. M. F. *et al.* Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Revista de pesquisa clínica**, v.36, n.4, p 137-144, 2009.

FORMICA, D. *et al.* The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.17, n.7, p. 681-695, 2018.

FRANKLIN, B. D. *et al.* Methodological variability in detecting prescribing errors and consequences for the evaluation of interventions. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 11, p. 992-99, 2009.

GALLAGHER, R. M. *et al.* Adverse drug reactions causing admission to a pediatric hospital: a pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, v. 36, n. 2, p.194-199, 2010.

GALLAGHER, R. M. *et al.* Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. **PlosOne**. v. 6, n. 12, p.1-8, 2011.

GALLAGHER, R. M. *et al.* Adverse drug reactions causing admission to a pediatric hospital. **PlosOne**, v.7, n.12, e50127, 2012. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/68d6/93d51afe39e4da1a40417223ad2290a32e9f.pdf?_ga=2.171773472.1842269036.1566875059-1178289647.1565048590>. Acesso em: 13 de Jul. 2019.

GARCÍA LÓPEZ, I *et al.* Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. **An Pediatr**, Barcelona, v.86, n.1, p. 28-36, 2017.

GINSBERG, G. *et al.* Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. **Toxicol Sci**, v.66, n.2, p. 185–200, 2002.

GONZALEZ, C. V.; GUZMAN, J. L. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. **Index Enferm**, Granada, v. 26, n. 4, p. 292-94, 2017. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962017000300013&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 17 jul. 2019.

GONZALEZ-GONZALEZ, C. *et al.* Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. **Drug Safety**, v.36, n.5, p. 317–328, 2013.

GRANT GÓMEZ, K. C. *et al.* Medicamentos off-label: de la terminología a la práctica. **MULTIMED**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 854-871, jul. 2019. Disponível em: <<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1302>>. Acesso em: 11 ago. 2019.

GUERRA, L. N. *et al.* Adverse drug reactions in children: a ten-year review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance System. **Expert Opinion On Drug Safety**, v. 14, n. 12, p.1805-13, 2015.

GURAGAIN, S.; UPAHAHYAY, N.; BHATTARAI, B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapson multidrug therapy: a retrospective study. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v.9, p. 73-78, 2017.

HALLAS, J. *et al.* Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. **Journal Of Internal Medicine**, v. 228, n. 2, p.83-90, 1990.

HÄRMARK, L.; VAN GROOTHEEST, A. C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n.8, p. 743-52, 2008.

HARTWIG, S. C.; SIEGEL, J.; SCHNEIDER, P. J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. **Am. J. Hosp. Pharm**, v.49, n.9, p. 2229-32, 1992.

HAWCUTT, D. B. *et al.* Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 3, p.437-446, 2012.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A. Under-reporting of adverse drug reactions: asystematic review. **Drug Safety**, v.29, n.5, p. 385-96, 2006.

JERNBERG, C. *et al.* Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. **Microbiology**, v. 156, pt.11, p. 3216-23, 2010.

KHAN, L. M. *et al.* Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.24, p.485-493, 2016.

KHAN, L. M.; AL-HARTI, S. E.; SAADAH, O. I. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.21, n.3. p.261-266, 2012.

KIKUCHI, H. M. T. *et al.* Reações de hipersensibilidade a drogas: estudo epidemiológico em um hospital de referência de Curitiba. **Revista Médica do Paraná**, Curitiba, v. 76, n.2, p. 56-72, 2018.

LE, J. *et al.* Adverse drug reactions among children over a 10-year period. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 555-562, 2006.

LEVY, E. R. *et al.* Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.33, n.4, p.346-53, 2012.

LIBERATO, E. *et al.* **Fármacos em crianças**. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. p. 18-25. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/FTN.pdf>>. Acesso em: 26. abr. 2019.

LIMA, E. C. *et al.* Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2018.

LIMA, E. J. F. *et al.* Prescription of antibiotics in community-acquired pneumonia in children: are we following the recommendations? **Therapeutics and clinical risk management**, vol. 12, p. 983-88, 2016.

MAGALHÃES, J. *et al.* Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. **Eur J Clin Pharmacol**, v.71, n.1, p. 1-13, 2015.

MASCHKE, K. Off-label use of medications. **JAMA**, v.320, n.3, p. 306-7, 2018.

MASCOLO, A. *et al.* Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. **Pharmacological Research**, v. 123, p.122-129, 2017.

MAZZEO, F. *et al.* Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. **Pharmacological Research**, v. 51, p. 269–274, 2005.

MILUTINOVIC, D; SIMIN, D.; ZEC, D. Fatores de risco para flebite: estudo com questionário sobre a percepção dos enfermeiros. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v.23, n.4, p.677-84, 2015.

MITTAL, N.; GUPTA, M. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. **Journal Of Pharmacology And Therapeutics**, v. 6, n. 2, p.91-93, 2015.

MOREIRA, L. B. Princípios para uso racional de antimicrobianos. **Revista AMRIGS**. v. 48, n. 2, p. 118-120, 2004.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.34, n.10, 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018001002001&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 11 ago. 2019.

MOUTON, J. P., *et al.* Interrater agreement of two adverse drug reaction causality assessment methods: A randomised comparison of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre system. **Plos One**, v.12, n.2, p. 1-13, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325562/pdf/pone.0172830.pdf>>. Acesso em: 15 de ago. 2019.

MUNGAN, Z.; SIMSEK, P. B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? **Turk J Gastroenterol**. v.28, p.38–43, 2017.

NARANJO, C. A. *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. **Definition of medication errors**. Disponível em: <<https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>>. Acesso em: 15 jun. 2019.

OLIMPIO, A. C. S. *et al.*. Perfil clínico-epidemiológico de internamentos na unidade pediátrica de um hospital público cearense. **Rev. Min. enferm.** v.22, e-1114, 2018. Disponível em: <http://www.reme.org.br/exportar-pdf/1252/en_e1114.pdf>. Acesso em 11 jul. 2019.

OLIVEIRA, R.; AIRES, T. Inovação Terapêutica, um desafio de farmacovigilância a longo prazo. **Gazeta Médica**, v. 4, n. 1, 2017.

PEDROZA, D. F.; ARAÚJO, E. M. N.; Internações das crianças brasileiras menores de cinco anos: revisão sistemática da literatura. **Epidemiologia. Serv. Saúde**, v. 26, n.1, p. 169-182, 2017.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. **BMC Infect Dis.**, v.16, n.1, 2016; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4989524/pdf/12879_2016_Article_1772.pdf>. Acesso em: 11 de ago. 2019.

QING-PING, S. *et al.* Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. **Bmc Health Services Research**, v. 14, n. 1, p.1-9, 2014.

RAUT, A. *et al.* Prospective Study of Adverse Drug Reactions in 1 Month–12 Years Old Pediatric Patients. **Indonesian Journal of Clinical Pharmacy**, v.4, n.1, p. 17-27, 2015.

RIBEIRO, M. R. **Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em clínicas de especialidades do hospital das clínicas da FMUSP**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina, 2015.

RILEY, T.V. From obscurity to ‘superbug’: the rise of *C. difficile*. **Heath Infect.**, v.15, p. 59-61, 2010.

SALAS, R. *et al.* Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. **Colomb. Med.**, Cali, v.47, n.3, p. 142-147, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000300142&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 05 ago. 2019.

SANDHU, D. S.; FASS, R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. **Gut Liver**, v.12, n.1, p.7–16, 2018.

SANTOS, D. B; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v.15, n.9, p.635-40, 2006.

SANTOS, D. B. *et al.* Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Eur J Clin Pharmacol**, v.64, n.11, p. 1111-118, 2008.

SANTOS, D. B. et al. Systematic review of descriptive studies on the use of medicaments in hospitalized children. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo**. v.2, p. 26-30, 2011.

SANTOS, L. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia, 2009.

SANTOS, L.; HEINECK, I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. **Farm Hosp**, v.36 n.4, p. 180-86, 2012.

SANTOS, S. L. F.; BARROS, K. B. N. T.; PRADO, R. M. S. Infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Rev. Ciênc. Méd.** v. 26, n. 1, p. 19-26, 2017.

SCHUMOCK, G. T.; THORNTON, J. P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. **Hospital pharmacy**, v. 27, n. 6, p. 538, 1992.

SEGER, D.; BARKER, K.; MCNAUGHTON, C. Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction probability scale in toxicology. **Clinical Toxicology**. v. 51, n. 6, p.461-466, 2013.

SHALVIRI, G.; YOUSEFIAN, S.; GHOLAMI, K. Adverse events induced by ceftriaxone: a 10-year review of reported cases to Iranian Pharmacovigilance Centre. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v.37, p. 448-451, 2012.

SMYTH R. M. D. et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children - a programme of research using mixed methods. **Programme Grants Appl Res**, v. 2, n. 3, 2014.

SMYTH, R. M. D. et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. **Plos One**, v. 7, n. 3, p.1-24, 2012.

SOUZA, A. S. S. J. *et al.* Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. **BMC pediatrics**, v.16, n.13, 2016.

SOUZA, M. O. B. *et al.* Perfil de utilização e reações adversas relacionadas à oxacilina em Hospital Universitário de Fortaleza - Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.2, p. 299-306, 2007.

SPYRIDIS, N. *et al.* Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. **Arch Dis Child**, v.101, n.1, p.72-76, 2016.

CHANGHAI SU, C. *et al.* Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v.19, n.3, p. 217-22, 2010.

TOLEDO, L. A. K. *et al.* Adverse drug reactions at a university hospital in Brazil. **Journal Of Medical and Biological Sciences**, v. 9, n. 1, p.1-6, 2010.

TULEU, C.; BREITKREUTZ, J. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. **Eur. J. Pediatr.**, v.172, n.6, p. 717-720, 2013.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **Adverse reaction terminology**. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre/World Health Organization, 1995.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **Members of the WHO Programme**. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/2016>>. Acessado em: 16 de abr. 2016.

VÁZQUEZ-ALVAREZ, A. O. *et al.* Improved drug safety through intensive pharmacovigilance in hospitalized pediatric patients. **BMC pharmacology & toxicology**, vol. 18, n.1, 2017. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/321674058_Improved_drug_safety_through_intensive_pharmacovigilance_in_hospitalized_pediatric_patients/fulltext/5a2cc23b0f7e9b63e53aec42/Improved-drug-safety-through-intensive-pharmacovigilance-in-hospitalized-pediatric-patients.pdf>. Acesso em: 23 Jul. 2019.

WAN, C. M. *et al.* A multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. **Chinese journal of pediatrics**, v.55, n.5, p. 349-54, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Adverse Reaction Terminology**. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International drug monitoring: Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre**. Uppsala, UMC, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products**. Geneva, World Health Organization, 2002.

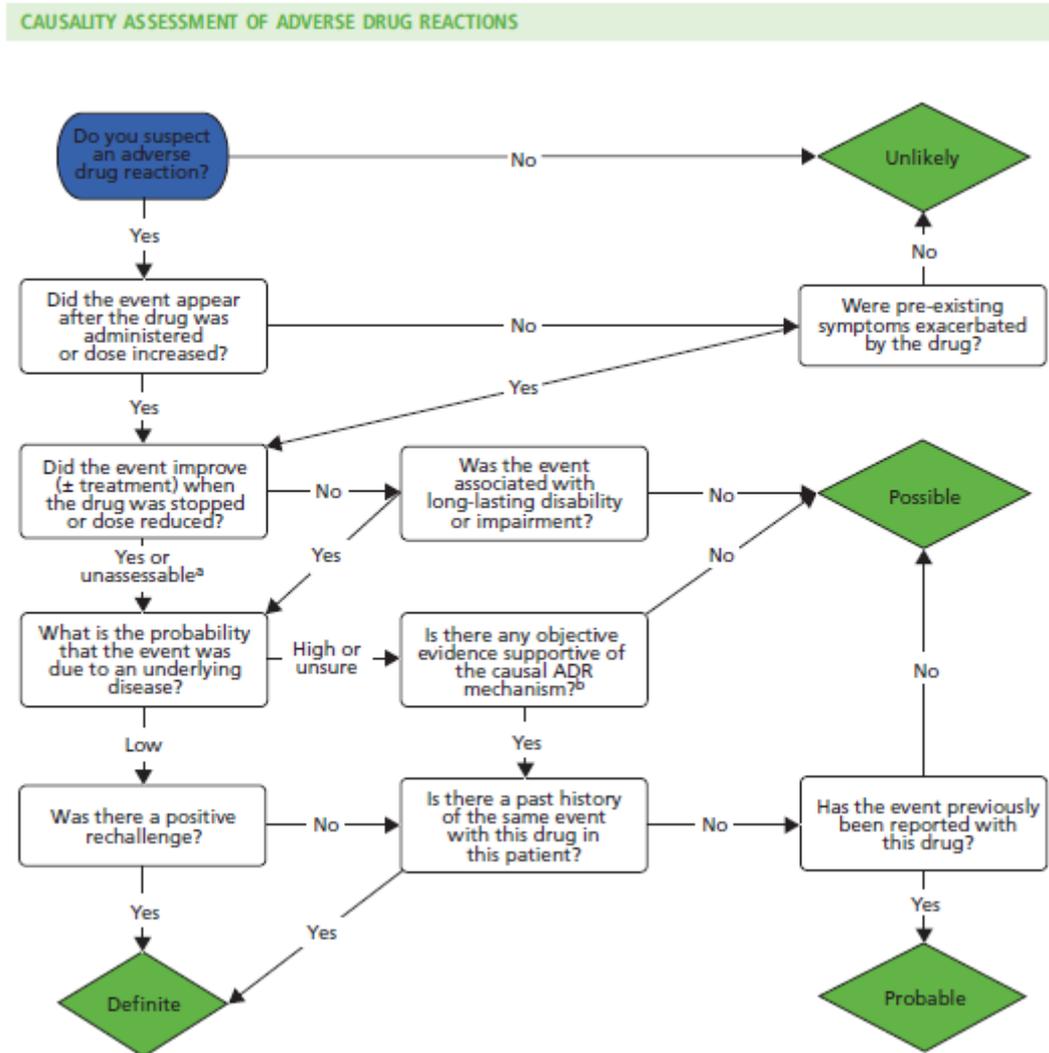
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Conceptual framework for the international classification for patient safety**. Geneva, World Health Organization, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO-UMC. **Who we are**. Suécia, 2019. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>>. Acesso em: 11 de jul. de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, World Alliance for Patient Safety. **Conceptual framework for the International Classification for Patient Safety (ICPS); technical report**. Geneva, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf>. Acesso em: 21 abr. de 2019.

ANEXO A

LIVERPOOL CAUSALITY ASSESSMENT TOOL (LCAT)

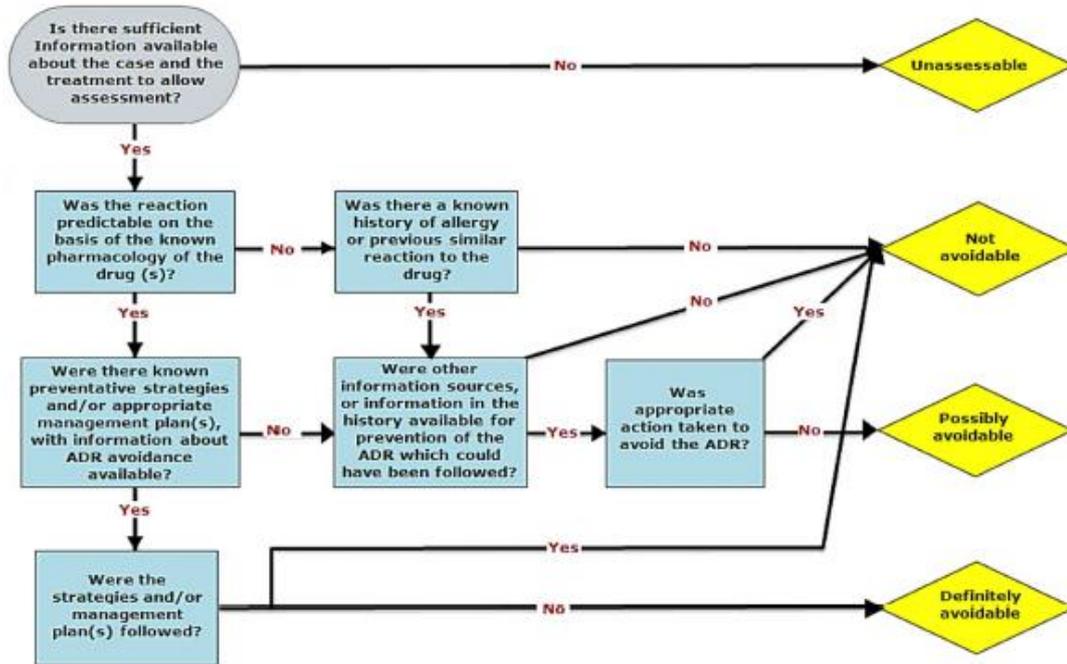


Fonte: Gallagher *et al.*, 2011.

ANEXO B

LIVERPOOL AVOIDABILITY ASSESSMENT TOOL (LAAT)

LIVERPOOL ADVERSE DRUG REACTION AVOIDABILITY ASSESSMENT TOOL



Fonte: Bracken *et al.*, 2017.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: CARACTERIZAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUANTO A CAUSALIDADE E EVITABILIDADE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: RONALDO GOMES ALEXANDRE JÚNIOR

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que irá investigar reações adversas a medicamentos, com o objetivo de estudar estratégias para evitar que elas ocorram.

1.PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa, obteremos informações a respeito da ocorrência de reações adversas a medicamentos do prontuário do paciente pelo qual é responsável legal.

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter dado consentimento sem nenhum prejuízo para você.

2.RISCOS E DESCONFORTOS: O procedimento utilizado não gera desconfortos. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo ao paciente já que não propõe intervenções.

3.BENEFÍCIOS: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de elucidar a ocorrência de reações adversas a medicamentos, com foco em maneiras para evitá-las.

4.FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se o paciente precisar de alguma orientação por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que o paciente necessita de tratamento, ele será assistido por profissional de saúde responsável.

5.CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que forem obtidas em prontuário serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus dados ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum da pesquisa, nem quando os resultados forem apresentados.

6.ESCLARECIMENTOS: Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa e/ou dos métodos utilizados na mesma, pode procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Ronaldo Gomes Alexandre Júnior Endereço: XXXXXXXX Telefone para contato: XXXXXXXX Horário de atendimento: 07h-19h seg. a sex.

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar- CEP/ISGH.

Nome do Comitê de Ética em Pesquisa: Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar- CEP/ISGH Endereço: Rua Socorro Gomes, 190 Guajeru Fortaleza/CE 60.843-070 Telefone: (85) 3195.2767 Cidade/Estado: Fortaleza/CE

7.RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

8.CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

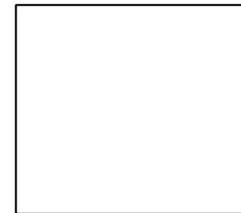
CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, responsável legal por _____, nascido em ___/___/___, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO de forma voluntária para que seu filho participe desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-CE, _____ de _____ de _____.

Representante legal



Impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **CARACTERIZAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUANTO A CAUSALIDADE E EVITABILIDADE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO**. Seus pais permitiram que você participe.

Queremos saber se você concorda em participar desta pesquisa que irá investigar reações adversas a medicamentos, com o objetivo de estudar estratégias para evitar que elas ocorram.

As crianças que irão participar desta pesquisa têm de 30 dias a 17 anos e 11 meses.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no hospital, onde serão analisados os registros das crianças internadas. Para isso, serão utilizados apenas os prontuários delas. O uso do prontuário é considerado seguro, mas é possível ocorrer vazamento de informações e perda de documentos. Contudo, todas as medidas necessárias para que isso não ocorra serão tomadas. Caso aconteça algo errado, você pode nos procurar pelos telefones XXXXXXXX do pesquisador Ronaldo Gomes Alexandre Júnior ou o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar na Rua Socorro Gomes, 190, Bairro Guajiru, CEP 60.843-070 pelo Telefone (85) 3195-2767, Fortaleza, Ce.

Mas há coisas boas que podem acontecer como descobrir maneiras de evitar que reações adversas ocorram com crianças que precisam utilizar medicamentos.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram.

Quando terminarmos a pesquisa os dados serão publicados na universidade da qual o pesquisador faz parte e em revistas científicas, mas tudo mantendo o seu nome em segredo.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.

CONSENTIMENTO PÓS ESCLARECIDO

Eu _____ aceito participar da pesquisa **CARACTERIZAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUANTO A CAUSALIDADE E EVITABILIDADE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO**. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

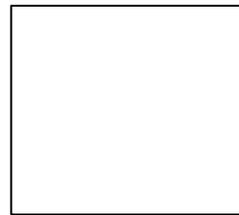
Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Fortaleza, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor



Impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador