

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS A  
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS  
INTERNADOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO  
BRASIL**

**LUÍSA RODRIGUES FURTADO LEITZKE**

**PORTO ALEGRE, 2021**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS A  
ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS  
INTERNADOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO  
BRASIL**

Dissertação apresentada por **Luísa Rodrigues Furtado Leitzke** ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

**Orientadora: Professora Dra. Isabela Heineck**

**PORTO ALEGRE, 2021**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em nível de Mestrado Acadêmico. Banca examinadora constituída por:

**Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Jr.**

Universidade Federal do Sergipe (UFS)

**Profa. Dra. Lúcia de Araújo Costa Beisl Noblat**

Universidade Federal da Bahia (UFBA)

**Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

#### CIP - Catalogação na Publicação

Leitzke, Luisa Rodrigues Furtado  
ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERNADOS EM UM HOSPITAL  
TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL / Luisa Rodrigues Furtado  
Leitzke. -- 2021.  
71 f.  
Orientadora: Isabela Heineck.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Antimicrobianos. 2. Pediatria. 3. Reações  
Adversas e Efeitos Colaterais Relacionados a  
Medicamentos. 4. Atenção Terciária à Saúde. I.  
Heineck, Isabela, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pelo privilégio da vida e pela oportunidade que Ele me deu de conseguir concluir esse programa.

Ao meu marido Klaus Leitzke pelo constante apoio, paciência, ajuda e incentivo nesta jornada. Aos meus pais, Luis Eduardo e Maria Heloísa, e meu irmão, Marcos, que sempre me estimularam desde o início e durante todo o mestrado. Vocês são os meus exemplos e a minha base.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica e seus professores e funcionários pelos ensinamentos e fundamentos aprendidos. Em especial a minha orientadora, Profa. Dra. Isabela Heineck, pelo acolhimento no programa, pela motivação, empenho e dedicação durante toda a caminhada. Também ao Prof. Dr. Diego Gnatta pela sua participação e contribuição no trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e principalmente a Farmacêutica Samantha por sua disponibilidade, ajuda e atenção durante este projeto.

A Profa. Dra. Elisângela Lima que dirigiu o projeto, deu assistência e esteve acompanhando e dividindo os seus conhecimentos.

Agradeço a Gabriele que está desde o começo contribuindo na coleta de dados. A Francine, Simone e Tássia pela ajuda e cooperação. Assim como ao Allan pelo auxílio e colaboração neste trabalho.

## RESUMO

Os antimicrobianos são muito utilizados nos hospitais e frequentemente associados a reações adversas. Entre os pacientes pediátricos internados o uso de antimicrobianos é especialmente comum. Essa população é pouco estudada, principalmente devido a conflitos éticos, sobretudo em estudos experimentais. O estudo investigou reações adversas a antimicrobianos em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário do sul do país. O objetivo foi determinar a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) por antimicrobianos e classificá-las de acordo com: o tipo de reação, a classe utilizada de antimicrobianos, a causalidade, a gravidade e a evitabilidade. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com pacientes pediátricos no período de 6 meses, agosto de 2019 a fevereiro de 2020. Foram incluídas crianças hospitalizadas por mais de 48 horas e que utilizaram antimicrobianos por mais de 24h, com idade entre 0 e 17 anos e 11 meses. A causalidade foi verificada por meio dos algoritmos de Naranjo e de Liverpool (*Liverpool Causality Assessment Tool*), a gravidade com a escala adaptada de Hartwig e a evitabilidade com a ferramenta *Liverpool Avoidability Assessment Tool*. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética CAAE: 12796619.5.3001.5327. Foram avaliados 303 pacientes sendo que 55 (18,1 %) apresentaram uma ou mais RAM durante o período de internação. A RAM mais frequente foi a diarreia (50,0 %), seguida por vômito (24,4 %). Os antimicrobianos mais utilizados foram os beta-lactâmicos e as cefalosporinas de segunda geração. As suspeitas foram classificadas principalmente como possíveis (78,6 %) de acordo com o algoritmo de Naranjo e como prováveis (48,6 %) de acordo com o algoritmo de Liverpool. O antimicrobiano mais envolvido com reações adversas foi a cefepima. A chance de manifestar RAM foi maior com o uso dos antimicrobianos como a clindamicina, a vancomicina, o meropenem, a amicacina, a cefepima, a ceftazidima e o sulfametoxazol+trimetoprima bem como com o aumento nos dias de internação e no número de antimicrobianos prescritos. O maior conhecimento sobre as RAM poderá resultar em uma maior segurança no uso de medicamentos a partir da proposição de estratégias de prevenção.

**Palavras-chave:** Reações Adversas e Efeitos Colaterais Relacionados a Medicamentos, Antimicrobianos, Pediatria, Atenção Terciária à Saúde

## **STUDY OF ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS IN PEDIATRIC PATIENTS ADMITTED TO A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL**

### **ABSTRACT**

Antimicrobials are widely used in hospitals and often associated with adverse reactions. Among pediatric patients, the use of antimicrobials is especially common. This population is poorly studied, mainly due to ethical conflicts, especially in experimental studies. The study investigated adverse reactions to antimicrobials in pediatric patients admitted to a tertiary hospital south of the country. The objective was to determine the incidence of adverse drug reactions (ADR) caused by antimicrobials and classify them according to: the type of reaction, the class of antimicrobials used, causality, severity and preventability. A prospective cohort study was carried out with pediatric patients over a 6-month period, from August 2019 to February 2020. Children hospitalized for more than 48 hours and who used antimicrobials for more than 24 hours, aged between 0 and 17 years and 11 months, were included. Causality was verified using the algorithms of Naranjo and Liverpool (Liverpool Causality Assessment Tool), severity with the adapted scale of Hartwig and avoidability with the Liverpool Avoidability Assessment Tool. The project was approved by the CAAE Ethics Committee: 12796619.5.3001.5327. A total of 303 patients were evaluated, of which 55 (18.1%) had one or more ADRs during the hospital stay. The most frequent ADR was diarrhea (50.0 %), followed by vomiting (24.4%). The most used antimicrobials were beta-lactams and second-generation cephalosporins. Suspicions have been classified mainly as possible (78.6%) according to the Naranjo algorithm and as probable (48.6%) according to the Liverpool algorithm. The antimicrobial most involved with adverse reactions was cefepime. The chance of manifesting ADR was greater with the use of antimicrobials such as clindamycin, vancomycin, meropenem, amikacin, cefepime, ceftazidime and sulfamethoxazole+trimethoprim, as well as with the increase in hospitalization days and in the number of antimicrobials prescribed. Greater knowledge about ADRs may result in greater safety in the use of medications based on the proposition of prevention strategies.

**Keywords:** Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Anti-Infective Agents, Pediatrics, Tertiary Health Care

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADRIC – *Adverse Drugs Reaction in Children*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATM – Antimicrobianos

CEP – Comitês de Ética em Pesquisa

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LAAT – *Liverpool Avoidability Assessment Tool* (Ferramenta de Avaliação de Evitabilidade de Liverpool)

LCAT – *Liverpool Causality Assessment Tool* (Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool)

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

SARS-CoV- 2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave-2

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

UFC – Universidade Federal do Ceará

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFS – Universidade Federal de Sergipe

URM – Uso Racional de Medicamentos

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Algoritmo de Naranjo.....	18
FIGURA 2 – Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool traduzida e adaptada para o português.....	19
FIGURA 3 – Ferramenta de Avaliação da Evitabilidade de Liverpool traduzida e adaptada para o português.....	20
FIGURA 4 – Número de prescrições e de suspeitas de RAM por antimicrobiano em pacientes internados no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).....	32

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Sexo, faixas etárias, histórico de prematuridade, quantidade de antimicrobianos utilizados e doenças de base das crianças e adolescentes em uso de antimicrobianos internadas no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n= 303).....	30
TABELA 2 – Fatores predisponentes para o desenvolvimento de RAM por antimicrobianos em pacientes internados no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).....	31
TABELA 3 – Antimicrobianos prescritos aos participantes do estudo no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).....	32
TABELA 4 – Suspeita de reações adversas observadas com o uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos internados entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA. (n=70).....	34
TABELA 5 – Comparação entre as causalidades avaliadas pelo Algoritmo de Liverpool e pelo Algoritmo de Naranjo. (70 reações).....	35
TABELA 6 – Gravidade das reações adversas observadas com o uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos internados entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA. (n=70).....	35
TABELA 7 – Curva de crescimento das crianças de 0 a 10 anos em uso de antimicrobianos, com e sem RAM internadas entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA. (n=267).....	36

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivo geral:.....	13
2.2 Objetivos específicos: .....	13
3. REVISÃO DO TEMA.....	14
3.1 Uso de medicamentos na pediatria:.....	14
3.2 Reações adversas a medicamentos na pediatria: .....	15
3.3 Uso de antimicrobianos na pediatria e reações adversas:.....	15
3.4 Classificação das reações adversas a medicamentos:.....	16
4. METODOLOGIA .....	22
4.1 Tipo de estudo: .....	22
4.2 Local: .....	22
4.3 População do estudo e critérios de inclusão e exclusão:.....	23
4.3.1 Definição dos Casos de RAM: .....	23
4.4. Procedimento de coleta de dados:.....	24
4.4.1 Piloto:.....	24
4.4.2 Coleta de dados:.....	24
4.4.3 Classificação:.....	25
4.4.4 Curva de crescimento: .....	26
4.5 Desfecho:.....	27
4.6 Processamento e análise dos dados: .....	27
4.6.1 Cálculo amostral: .....	27
4.6.2 Análise dos dados:.....	27
4.7 Aspectos éticos:.....	27
5. RESULTADOS.....	29
6. DISCUSSÃO .....	37
7. CONCLUSÃO .....	42
8. REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como “a ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2002). Sua importância é fundamental para melhorar o cuidado e a segurança dos pacientes, fornecendo informações confiáveis para uma avaliação eficaz dos riscos e benefícios dos medicamentos (PITTS *et al.*, 2016).

A resposta de um medicamento na população pediátrica em comparação à população adulta é diferente devido às distinções de anatomia e fisiologia da criança, o que pode comprometer a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos que estejam sendo utilizados (SALAS *et al.*, 2016; ROSLI *et al.*, 2017). A falta de regulamentação específica e de iniciativas governamentais para melhorar a pesquisa clínica em crianças no Brasil gera um cenário propício ao uso irracional de medicamentos, como o uso de medicamentos não licenciados e *off label* (uso de fármacos em condições distintas as descritas na bula). O uso frequente de medicamentos *off label*, formas farmacêuticas inadequadas e a necessidade de ajustes contínuos da dose aumentam o risco de erros de medicação e levam a reações adversas a medicamentos evitáveis (BOUQUET *et al.*, 2018) principalmente em ambiente hospitalar.

Atualmente, a pandemia causada pelo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave-2 (SARS-CoV-2) tem aclarado fragilidades relacionadas ao Uso Racional de Medicamentos (URM), entre elas o uso de medicamentos *off label* e o uso indiscriminado de determinados medicamentos, como é o caso da azitromicina, um antibiótico macrolídeo que mostrou, *in vitro*, inibir a endocitose, limitando assim a entrada e replicação viral. Não há, atualmente, nenhuma evidência de apoio para essas terapias além de pequenos estudos ou séries de casos (SABER-AYAD; MAHA, *et al.*, 2020). Essa prática pode induzir à resistência bacteriana. Além disso, quando o paciente fica mais grave, antimicrobianos estão sendo utilizados, empiricamente, na tentativa de combater uma suposta sobreposição bacteriana.

De acordo com uma revisão sistemática realizada por Andrade e colaboradores (2017) com o objetivo de identificar potenciais fatores de risco para reações adversas a medicamentos (RAM) em pacientes pediátricos, as principais classes de medicamentos comumente associadas a RAM são: analgésicos,

antimicrobianos e corticoides. Os medicamentos antibacterianos são relatados como uma das classes terapêuticas mais prescritas e com maior prevalência de reação adversa em pacientes pediátricos (CAZÉ *et al.*, 2015). O uso de antibacterianos de maneira adequada é fundamental para a resolubilidade da infecção, evitando resistência bacteriana e reações adversas a medicamentos (WHO, 2012).

Neste contexto o acompanhamento do tratamento antimicrobiano, mais próximo por farmacêuticos pode contribuir para a segurança e detecção antecipada de complicações clínicas. Imaura e colaboradores (2017), concluíram que o envolvimento do profissional farmacêutico contribui para a detecção precoce de RAM e evita o agravo dos efeitos do fármaco melhorando, conseqüentemente a segurança do paciente com relação a sua farmacoterapia.

O monitoramento de RAM em ambiente hospitalar tem por objetivo aumentar a qualidade da assistência prestada, assim como aumentar a segurança e reduzir custos (CAMARGO *et al.*, 2013). A participação da equipe multiprofissional na notificação espontânea de RAM deve ser estimulada, além de ser complementada pela busca ativa. O estabelecimento da relação de causalidade permite estimar a probabilidade de um medicamento em causar um evento clínico adverso (NARANJO, 1981).

A avaliação da causalidade na farmacovigilância é um desafio. Para reduzir a variabilidade nos julgamentos clínicos foram desenvolvidos instrumentos auxiliares de decisão ou algoritmos. Estudos têm mostrado que o uso de algoritmos melhora a concordância entre os avaliadores disponibilizando medidas de probabilidade de causalidade (DOHERTY, 2009).

O presente trabalho pode contribuir para o aumento da notificação de suspeitas de RAM envolvendo crianças por sensibilizar a equipe médica sobre a importância e necessidade de avaliar suspeitas de reações adversas, avaliando a causalidade e a evitabilidade. Ainda, o contato com diversos algoritmos amplia o conhecimento sobre o tema por parte da equipe assistencial e de pesquisadores. Há uma necessidade de trabalhos que abordem esse assunto para que, por meio da informação e do estudo, aumente a segurança do paciente e produza mais evidências para a prática clínica.

## **2. OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivo geral:

Investigar reações adversas a antimicrobianos em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário no sul do Brasil.

### 2.2 Objetivos específicos:

- Determinar a incidência de RAM por antimicrobianos e classificá-las de acordo com o tipo, a gravidade, a causalidade e a evitabilidade.
- Descrever o manejo das reações adversas.
- Determinar o perfil e frequência de uso de antimicrobianos em crianças e adolescentes no hospital.

### 3. REVISÃO DO TEMA

#### 3.1 Uso de medicamentos na pediatria:

Pacientes pediátricos são um público muito propenso aos efeitos nocivos dos medicamentos por causa das diferenças fisiológicas e farmacocinéticas que se modificam ao longo do tempo com a idade da criança (FERNANDEZ *et al.*, 2011). Além disso, são poucos os estudos de segurança definidos para essa população e os medicamentos são utilizados fora das especificações autorizadas nos registros (*off label*), ocorrendo até mesmo o uso de medicamentos não licenciados para uso pediátrico (*unlicensed*) (JUMAA; JEBUR; KAMEL, 2021). A população pediátrica apresenta dez vezes mais chances de eventos adversos relacionados a medicamentos do que os adultos, sendo que uma em cada dez crianças internadas tendem a manifestar algum episódio de RAM (TOSKA *et al.*, 2014). Corroboram para esta problemática o fato de que há conflitos éticos e de ordem financeira na condução de estudos nesta faixa etária (BHATT-MEHTA *et al.*, 2012), cujas características clínicas e psíquicas variam significativamente em cada período do desenvolvimento – do neonato à adolescência (KAYE, 2011).

Usualmente, os medicamentos seguem uma ordem de desenvolvimento e experimentos, partindo de estudos pré-clínicos a estudos pós-comercialização. A experiência bem sucedida em adultos é, geralmente, extrapolada para algumas condições clínicas na pediatria. Para esta população, relatos de caso, estudos observacionais e ensaios clínicos, muitas vezes sem poder estatístico, são frequentemente utilizados para definição de terapias. Dessa forma, cada vez mais o medicamento é utilizado como recurso terapêutico e com isso o uso *off label* e não licenciados é usual. Um estudo transversal prospectivo realizado na Noruega concluiu que mais de 90 % das crianças hospitalizadas que receberam medicamentos receberam medicamentos *off label* ou não licenciados (TEIGEN, 2016). Uma revisão sistemática com o objetivo de identificar nos últimos 10 anos a incidência de uso de medicamentos *off label* em crianças identificou 31 estudos com taxa de prescrição de medicamento *off label* variando de 3,2 a 95 % (ALLEN *et al.*, 2018). Outra revisão sistemática que buscou artigos publicados entre 1994 a 2012 abordando a prescrição de medicamentos *off label* e/ou não licenciados para a

população pediátrica em atendimento hospitalar, verificou variação de prescrições de 12,2 a 70,6 % para medicamentos *off label* e de 0,2 a 47,9 % para medicamentos não licenciados (MAGALHÃES *et al.*, 2015).

### 3.2 Reações adversas a medicamentos na pediatria:

Dentre os eventos adversos, as RAM ocupam um papel clínico e econômico importante na utilização de medicamentos por esta população. Alguns fatores como exposição a múltiplos fármacos, aumento de frequência e dose de administração dos medicamentos, uso de anestesia geral, diagnóstico oncológico, idade, sexo, tempo de permanência hospitalar estão relacionados ao desenvolvimento de RAM nesta população (SANTOS *et al.*, 2011; SMYTH *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2017). A OMS determina que RAM é caracterizada como “uma resposta nociva a um medicamento, não intencional, que ocorre em doses normalmente utilizadas pelo homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de função fisiológica” (WHO, 1972).

A incidência de RAM em pacientes pediátricos varia de 0,6 % a 16,8 %. Ademais, estudos trazem que estes eventos podem ser a causa de internação em até 10,3 % das admissões hospitalares nesta faixa etária (SMYTH *et al.*, 2012). O monitoramento do uso de medicamentos na população pediátrica é essencial. Para tanto, o investimento na promoção da segurança e uso racional de medicamentos na última etapa de assistência ao paciente, o nível hospitalar, é fundamental. No hospital o setor de farmacovigilância é indispensável para controlar e registrar as ocorrências de RAM que acontecem com os pacientes, possibilitando assim o levantamento e análise desses dados para a elaboração de ações para a prevenção, antecipação e correto manejo dessas situações.

### 3.3 Uso de antimicrobianos na pediatria e reações adversas:

Os antimicrobianos são os medicamentos mais prescritos para as crianças (ESPOSITO *et al.*, 2016). Uma revisão sistemática verificou que os antimicrobianos, juntamente com anticonvulsivantes, são as classes de medicamentos mais frequentemente envolvidas em suspeitas de reações adversas (SMYTH *et al.*, 2012).

Resultados de estudos recentes também trazem o desenvolvimento frequente de RAM a antimicrobianos (ANDRADE *et al.*, 2017; DAMIEN, *et al.*, 2016, RAMOS *et al.*, 2021), classe amplamente utilizada em crianças durante a internação hospitalar (GERBER *et al.*, 2010).

Atualmente, o número de trabalhos sobre RAM na pediatria ao redor do mundo aumentou (SMYTH *et al.*, 2014). Na Colômbia, um estudo de coorte prospectivo foi realizado por 6 meses afim de monitorar o surgimento de reações adversas a medicamentos em crianças internadas com menos de 6 anos de idade e com pelo menos um medicamento prescrito. Foram acompanhados 772 pacientes e 156 reações foram detectadas em 147 crianças. Pacientes do sexo masculino e que utilizaram antibióticos sistêmicos apresentaram mais reações adversas a medicamentos (SALAS *et al.*, 2016). No Brasil, foram analisados relatos espontâneos de suspeita de reação adversa a medicamento em crianças de 0 a 12 anos realizadas pelo sistema ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) entre 2008 e 2013, foram 3330 reações adversas relatadas em crianças, 3875 medicamentos foram considerados suspeitos, os antimicrobianos foram a classe de medicamentos mais envolvidas nas suspeitas com 41% (LIMA *et al.*, 2019).

Em um estudo observacional prospectivo realizado na Índia foram encontrados 64 RAM em 54 pacientes. Os medicamentos mais envolvidos em RAM foram amoxicilina+clavulanato (21,87 %) seguido por ceftriaxona (20,31 %) (KURIAN *et al.*, 2016). Em um estudo de coorte prospectivo realizado no nordeste do Brasil foram encontrados 35 RAM em 30 pacientes. Os antimicrobianos mais envolvidos em RAM foram a ceftriaxona (40,7 %), a azitromicina (25,9 %) e a penicilina cristalina (11,1 %) (RAMOS *et al.*, 2021).

As reações adversas a antimicrobianos mais comuns nesta população são as gastrointestinais, como vômitos e diarreia, e as dermatológicas. (ANDRADE *et al.*, 2017).

#### 3.4 Classificação das reações adversas a medicamentos:

É possível classificar as RAM em relação ao tipo, causalidade, evitabilidade e gravidade. Para isso existem escalas e instrumentos que facilitam no processo da classificação.

Rawlins e Thompson (1991) dividem as reações adversas que ocorrem quando o medicamento está sendo utilizado dentro de sua indicação terapêutica como do tipo A (farmacológica) e do tipo B (idiossincrática). As reações do **tipo A** são dose dependentes, previsíveis, mais comuns, reversíveis na suspensão do medicamento ou na redução de sua dose e podem ser reproduzidas experimentalmente; enquanto que as do **tipo B** são dose independentes, imprevisíveis e inesperadas, raras, em desacordo com o mecanismo de ação do fármaco.

A causalidade é a probabilidade de um medicamento causar uma reação adversa. Ela é categorizada, de acordo com a OMS como: Definida/ Provável/ Possível/ Duvidosa (WHO, 2002).

As reações classificadas como **definidas** são aquelas que acontecem em um período plausível com a administração do medicamento e que não podem ser explicadas por doenças concomitantes, outros medicamentos ou produtos químicos. Com a suspensão do medicamento observa-se melhora da doença/sintoma e nova manifestação com a reexposição.

As reações classificadas como **prováveis** são aquelas que acontecem em um período razoável para a administração do medicamento e são improváveis de serem atribuídas a doenças concomitantes, outros medicamentos ou produtos químicos. Com a suspensão do medicamento elas seguem um quadro clínico de resposta razoável.

As reações classificadas como **possíveis** são aquelas que acontecem em um período plausível com a administração do medicamento, mas que também podem estar relacionadas com doenças concomitantes, outros medicamentos ou produtos químicos.

Por fim, as reações classificadas como **duvidosas** são aquelas que acontecem em um período com relação causal improvável com a administração de medicamentos podendo ter uma explicação plausível por outros medicamentos, produtos químicos ou doenças adjacentes.

Dentre os instrumentos mais utilizados para a classificação das RAM quanto à causalidade está o algoritmo elaborado por Naranjo *et al.*, (1981) (FIGURA 1). Trata-se de um instrumento muito utilizado e se baseia em um questionário formado por 10 perguntas que quando respondidas geram um número, a soma desses números

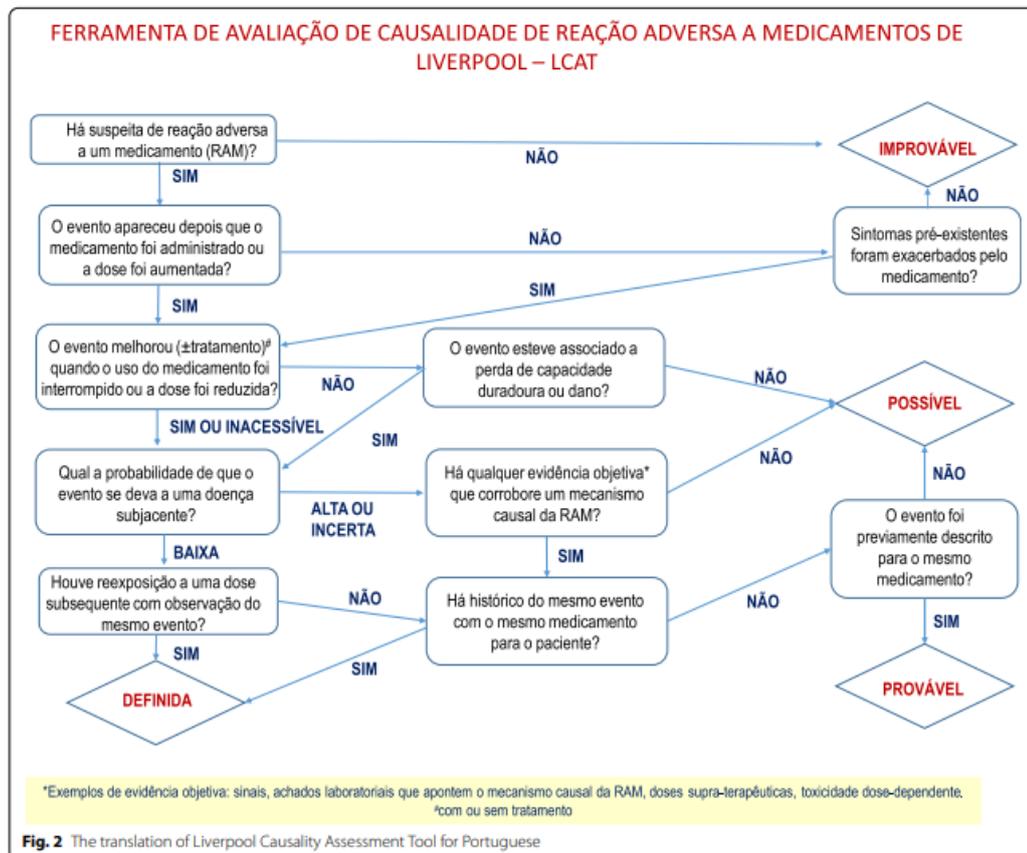
resulta em uma classificação: Definida (provada)  $\geq 9$  / Provável = 5 – 8 / Possível = 1 – 4 / Duvidosa (Condicional)  $\leq 0$

<b>Algoritmo de Naranjo</b>	<b>sim</b>	<b>não</b>	<b>não sabe</b>
1. Existem estudos prévios sobre esta reação?	+ 1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento?	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	0
5. Excluindo o uso do medicamento, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar um placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar?	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0
Total			

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

**FIGURA 1** – Algoritmo de Naranjo

Apesar de ser amplamente utilizado, o algoritmo de Naranjo não responde satisfatoriamente os problemas encontrados na pediatria. Seu maior problema é a inviabilidade de algumas questões relacionadas ao uso de placebo e a respeito da detecção de concentrações consideradas tóxicas, além da avaliação da farmacocinética do medicamento não fazer parte da rotina hospitalar. Este fato motivou um grupo de pesquisadores de Liverpool a criar o programa *Adverse Drugs Reaction in Children* (ADRIC). O objetivo era melhorar a avaliação de RAM por meio da criação de uma nova ferramenta para avaliar a causalidade e a evitabilidade, aperfeiçoando estratégias de comunicação (SMYTH *et al.*, 2014). A ferramenta desenvolvida pelo ADRIC para avaliação da causalidade foi a Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool ou *Liverpool Causality Assessment Tool* (LCAT) (GALLAGHER *et al.*, 2011). Recentemente traduzida, adaptada transculturalmente e validada para o português brasileiro (LIMA *et al.*, 2021).



Fonte: Lima *et al.*, 2021

**FIGURA 2** – Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool traduzida e adaptada para o português.

A evitabilidade é a possibilidade de prevenção da reação adversa. A escala mais usada para a avaliação da evitabilidade de reações adversas a medicamentos foi proposta por Hallas (1990). Ela exige conhecimento intenso dos protocolos de tratamento usados e que, geralmente, não estão disponíveis para a pediatria (SMYTH *et al.*, 2012; THIESEN *et al.*, 2013). A partir do reconhecimento dessa dificuldade a Ferramenta de Avaliação de Evitabilidade de Liverpool ou *Liverpool Avoidability Assessment Tool* (LAAT), foi elaborada especificamente para a avaliação da evitabilidade em crianças e jovens por Bracken *et al.*, (2017). As categorias de evitabilidade são:

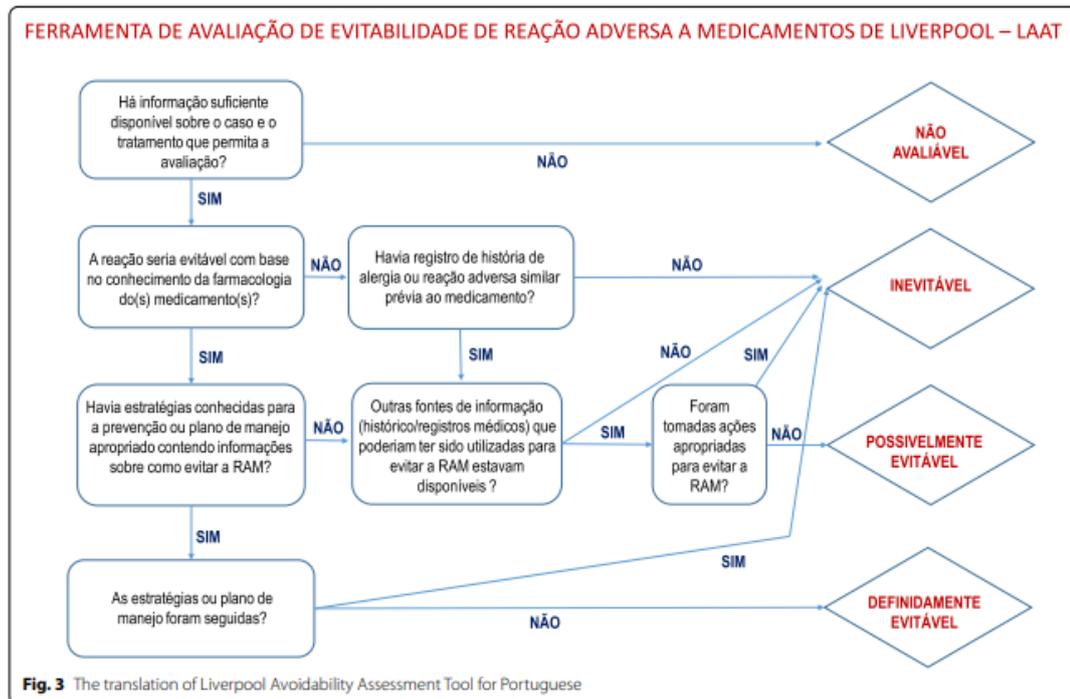
**Definitivamente evitável:** o tratamento não foi utilizado de acordo com as diretrizes, estratégias ou planos de manejo. O tratamento profilático específico não foi administrado de acordo com a documentação original no tempo necessário.

**Possivelmente evitável:** Existiam uma ou mais alternativas de abordagens encontradas em outras fontes de informação (histórico/registros médicos) na teoria, mas que não fazem parte da documentação de origem.

**Inevitável:** Reação idiossincrática, tratamento utilizado de acordo com a boa prática médica.

**Não avaliável:** Falta de informações sobre o cuidado ideal, nenhuma documentação de origem relevante.

Essa ferramenta também foi recentemente traduzida, adaptada transculturalmente e validada para o português brasileiro (LIMA *et al.*, 2021).



Fonte: Lima *et al.*, 2021

**FIGURA 3** – Ferramenta de Avaliação da Evitabilidade de Liverpool traduzida e adaptada para o português.

A gravidade é a avaliação das consequências das doenças. A Escala de Hartwig (1992) é dividida em níveis numéricos em ordem crescente de gravidade de acordo com as consequências na saúde do paciente e as ações tomadas no momento da ocorrência da doença (HARTWIG *et al.*, 1992). Abaixo é apresentada uma adaptação desta escala dividida em categorias nominais:

**Fatal:** quando resultou no óbito direta ou indiretamente do paciente.

**Grave:** quando causou dano permanente ou instabilidade hemodinâmica importante resultando em transferência do paciente para um nível mais elevado de cuidado.

**Moderado:** quando necessitou de tratamento específico ou suspensão do medicamento suspeito.

**Leve:** quando não foi necessária nenhuma conduta ou alteração da dose ou da frequência do medicamento suspeito.

## **4. METODOLOGIA**

### 4.1 Tipo de estudo:

Coorte prospectiva.

#### 4.1.1 Estudo Multicêntrico

Este trabalho faz parte de um estudo multicêntrico intitulado “MultiCARE: Causalidade e evitabilidade de eventos adversos a crianças hospitalizadas: estudo multicêntrico” financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Chamada Universal 01/2016 que possui colaboração das seguintes instituições: (I) *Paediatric Medicines Research Unit* - PMRU (Divisão de Pesquisa Clínica - *Alder Hey Children's Hospital*, Liverpool, Reino Unido); (II) Universidade Federal do Ceará (UFC); (III) Hospital Materno Infantil de Brasília; (IV) Fundação Oswaldo Cruz; (V) Universidade Federal de Sergipe (UFS); (VI) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); (VII) Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Ele foi desenvolvido sob a coordenação da Professora Elisângela da Costa Lima (UFRJ), que realizou o estágio de pós-doutoramento em Liverpool com o grupo de pesquisa que desenvolveu as ferramentas LCAT e LAAT para análise das reações adversas em crianças.

### 4.2 Local:

Esse estudo foi conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um hospital universitário referência de grande porte localizado na cidade de Porto Alegre, que possui aproximadamente 700 leitos e taxa de ocupação média superior a 85% (pacientes internados). Há aproximadamente 60 leitos pediátricos disponíveis (10º andar, ala pediátrica, setores norte e sul), atendendo, além de pacientes clínicos, a um grande rol de condições cirúrgicas e de especialidades, tais como: fibrose cística, transplante hepático, doenças genéticas, entre outros. Além disso, ele faz parte da Rede Sentinela, criada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em

2001, com o objetivo de ser um observatório ativo do desempenho e segurança de produtos de saúde regularmente usados.

#### 4.3 População do estudo e critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídas crianças hospitalizadas por mais de 48 horas e que tinham utilizado antimicrobianos por mais de 24h, com idade entre 0 e 17 anos e 11 meses.

Foram excluídas crianças internadas nos setores de emergência, Unidade de Terapia Intensiva (UTI), centro cirúrgico e/ou pós-operatório e oncologia. Estes pacientes possuem necessidades médicas e de cuidado complexas e podem estar clinicamente instáveis. A metodologia proposta não cobre todos os aspectos da complexidade clínica e expertises necessárias nestes setores. Pacientes que foram internados antes ou depois de sua passagem em UTI, centro cirúrgico e pós-operatório foram incluídos. Pacientes oncológicos não foram incluídos em nenhum momento devido à alta complexidade dos seus tratamentos.

##### 4.3.1 Definição dos Casos de RAM:

Foram considerados casos de crianças com suspeitas de RAM para qualquer antimicrobiano de uso sistêmico durante sua internação ou enquanto estiveram na enfermaria.

Foram tratados como suspeitas de reações adversas aos antimicrobianos os casos que envolverem resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, manifestada após a administração do medicamento em doses normalmente utilizadas. Foram avaliadas as suspeitas relatadas ou registradas pela equipe nos prontuários bem como aquelas identificadas pelos pesquisadores a partir da coleta de dados nos prontuários. Alterações em exames laboratoriais e uso de medicamentos comumente utilizados para tratar RAM, como anti-histamínicos, por exemplo, podem indicar RAM.

Se a mesma reação suspeita ao mesmo antimicrobiano ocorreu no mesmo paciente em diversas ocasiões durante uma única internação, isso foi registrado como um episódio de RAM. Se a mesma reação suspeita ao mesmo medicamento

ocorreu no mesmo paciente em uma internação subsequente, isso foi registrado como um novo episódio.

Todas as reações que ocorreram como consequência de erros de prescrição ou administração foram excluídas.

Uma tabela com a análise do nome do medicamento e suas principais informações incluindo suas possíveis RAM foi elaborada a partir de fontes como Micromedex, MedSUS, entre outros e utilizada na avaliação das suspeitas. (ANEXO 1).

#### 4.4. Procedimento de coleta de dados:

##### 4.4.1 Piloto:

O estudo piloto foi realizado durante 15 dias e neste período pretendeu-se incluir em torno de 15 pacientes. Esta etapa permitiu avaliar os procedimentos envolvidos na coleta de dados como: a periodicidade necessária para a emissão de relatórios de internações e pacientes em uso de antimicrobianos, adequação do formulário, técnicas de pesquisa no prontuário eletrônico, abordagem à equipe de saúde e aos cuidadores. Após esta avaliação foram realizados os ajustes necessários no instrumento e no fluxo de coleta das informações. No entanto os dados coletados durante este período não foram incluídos na análise.

##### 4.4.2 Coleta de dados:

Durante seis meses ininterruptos foram coletados dados referentes às características clínicas (tipo e data de admissão, peso, diagnóstico, comorbidades, histórico de prematuridade e alergias) e sociodemográficas dos pacientes (nome, idade, sexo e número do prontuário) em prontuário eletrônico no sistema AGHuse. A identificação de pacientes novos foi feita duas vezes por semana através de relatórios de uso de antimicrobianos gerados pelo sistema AGHuse.

Após a inclusão no estudo, o processo de acompanhamento do paciente ocorreu até o fim do tratamento antimicrobiano. Revisões de acompanhamento

foram realizadas por três membros do grupo do estudo em dias de semana. Foram revisadas as evoluções de enfermagem e equipes médicas, acompanhando o progresso clínico, buscando a identificação de suspeitas de RAM envolvendo a terapia antimicrobiana. Quando necessário, foram confirmados os sinais e sintomas clínicos com a equipe de enfermagem, médica e farmacêutica.

Foram coletadas e analisadas as seguintes informações: Descrição da RAM, gatilho para suspeitar da RAM, tratamento específico da RAM, classificação da RAM quanto ao mecanismo de ação: Tipo A ou B, classificação quanto a Gravidade (adaptação da Escala de Hartwig), desfecho da internação após a RAM: curado, recuperando, continua no tratamento, óbito e duração da RAM registrada em dias (Uma reação de duração <24hrs = 1 dia; 24-48hrs = 2 dias, etc). (ANEXO 2)

Se a reação ainda estava ocorrendo no período que foi dada a alta e o paciente não teve outras visitas ao hospital documentadas (admissão, atendimento de emergência ou consulta clínica) o desfecho de internação foi desconhecido. Se o paciente teve outras visitas documentadas e a reação não foi documentada nelas, o desfecho de internação foi curado. O acompanhamento do paciente sem suspeita de RAM encerrou-se ao fim do tratamento com o antimicrobiano. Se detectada suspeita de RAM este paciente seguiu em acompanhamento até resolução completa da RAM e término do tratamento antimicrobiano.

#### 4.4.3 Classificação:

As RAM foram classificadas em relação ao tipo, causalidade, evitabilidade e gravidade.

Quanto ao tipo as RAM foram classificadas de acordo com Rawlins e Thompson (1991) e divididas como do tipo A (farmacológica) e do tipo B (idiosincrática).

A causalidade foi categorizada, de acordo com a OMS como: Definida/ Provável/ Possível/ Duvidosa (WHO, 2002). Sua avaliação foi feita com auxílio dos algoritmos que consideram:

a) relação temporal - a exposição ao antimicrobiano deve ser anterior à reação. O tempo entre o início do uso do fármaco e a RAM foi avaliado.

b) reexposição - se a reação reapareceu com a readministração do medicamento.

c) existência de outros fatores, além do medicamento suspeito, que pudessem ter causado o efeito adverso. Para tanto foi importante a coleta de informações sobre outros medicamentos em uso, outras exposições e sobre a doença. No caso de polifarmácia, quando outro medicamento pode estar implicado na reação, o grau de certeza sobre a relação desta com o antimicrobiano foi menor. Nestes casos a aplicação do algoritmo resulta em uma suspeita geralmente classificada como duvidosa ou possível e, raramente, como provável ou definida.

d) novidade - foi realizada consulta à monografia do fármaco e buscas de relatos de casos foram necessárias para subsidiar a avaliação e verificar a existência da reação em relatos anteriores.

e) retirada/suspensão – foi avaliado se ocorreu a melhora do paciente após a retirada do medicamento ou redução da dose.

O Algoritmo de Naranjo (NARANJO *et al.*, 1981) foi utilizado assim como a Ferramenta de Avaliação da Causalidade de Liverpool ou *Liverpool Causality Assessment Tool* (LCAT) (GALLAGHER *et al.*, 2011).

A evitabilidade foi avaliada por meio da Ferramenta de Avaliação de Evitabilidade de Liverpool ou *Liverpool Avoidability Assessment Tool* (LAAT) e classificada como: Definitivamente evitável/ Possivelmente evitável/ Inevitável/ Não avaliável.

Quanto à gravidade foi utilizada a Escala de Hartwig adaptada (HARTWIG *et al.*, 1992) e classificada como: Fatal/ Grave/ Moderada/ Leve.

#### 4.4.4 Curva de crescimento:

Pacientes com até 10 anos com presença ou ausência de RAM foram avaliados de acordo com as curvas de crescimento peso por idade da OMS (WHO, 2007) a fim de avaliarmos se existia diferença entre os grupos de pacientes com e sem RAM (ANEXO 3). Foram selecionados os pacientes até 10 anos, pois as curvas da OMS que medem peso por idade só tem informação até essa idade. As curvas para as outras idades consideram altura, perímetro da cabeça e IMC. Devido à falta dessas informações em alguns prontuários elas não foram utilizadas.

#### 4.5 Desfecho:

Suspeitas de reações adversas a antimicrobianos.

#### 4.6 Processamento e análise dos dados:

##### 4.6.1 Cálculo amostral:

Esta foi uma amostra de conveniência conforme critérios de inclusão e exclusão do estudo ao longo dos seis meses de coleta de dados no período de 22 de agosto de 2019 a 22 de fevereiro de 2020.

##### 4.6.2 Análise dos dados:

Foi elaborado um banco de dados no programa Microsoft Excel® onde os dados foram compilados e organizados. Para a análise dos dados foi utilizada Média e Desvio Padrão quando as variáveis foram quantitativas, para esses dados foi testado simetria através do teste Kolmogorov-Smirnov. Para testar a diferença de média foi utilizado o Teste T-Student Pareado nas variáveis simétricas e Mann-Whitney nas assimétricas. Para testar a relação entre RAM e as demais variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado e Exato de Fisher quando necessário. O software utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 25.

A Razão de Chances (*Odds Ratio* - OR) foi utilizada para avaliar a relação entre cada um dos antimicrobianos e a suspeita da RAM.

#### 4.7 Aspectos éticos:

Através da Plataforma Brasil, o projeto de pesquisa foi encaminhado para apreciação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFRGS e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A coleta de dados iniciou somente após sua aprovação (ANEXO 4).

Foram respeitadas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos na resolução CNS 466/2012. As informações obtidas através dos prontuários foram utilizadas de forma anônima, garantindo a privacidade dos pacientes durante a divulgação dos resultados. Os dados obtidos foram utilizados somente para esta pesquisa, serão armazenados durante cinco anos e após serão descartados conforme a resolução 466/2012.

## **5. RESULTADOS**

Durante o período do estudo foram acompanhados 303 pacientes. A maioria era do sexo masculino (58,1 %), com idade até 17 anos e 11 meses, sendo a faixa etária mais frequente (37,0 %) a de crianças entre 1 e 4 anos. Apenas 12 (4,0 %) pacientes possuíam histórico de prematuridade e 152 (50,2 %) pacientes nasceram em Porto Alegre. Cinquenta e cinco participantes apresentaram RAM. Um paciente apresentou 4 RAM durante a mesma internação, 12 apresentaram 2 e 42 apresentaram 1 RAM, resultando num total de 70 RAM (1,4 RAM por paciente). A incidência de RAM foi de 18,1 %. A tabela 1 apresenta as características dos pacientes em uso de antimicrobianos.

**Tabela 1:** Sexo, faixas etárias, histórico de prematuridade, quantidade de antimicrobianos utilizados, doenças de base e curva de crescimento das crianças e adolescentes em uso de antimicrobianos internadas no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020 (n= 303).

Características dos pacientes	Número total de pacientes	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	127	41,9
Masculino	176	58,1
<b>Faixa etária (anos)</b>		
<1	95	31,3
1 a 4	112	37
5 a 9	59	19,5
10 a 14	34	11,2
15 a 18	3	1
<b>Histórico de prematuridade</b>		
Não	291	96
Sim	12	4
<b>Número de antimicrobianos</b>		
1	85	28,1
2	98	32,3
3	56	18,5
4	32	10,6
≥5	32	10,6
<b>Doenças de base</b>		
Fibrose cística	9	3
Bronquiolite aguda	5	1,7
Fígado transplantado	4	1,3
Síndrome de Down	3	1
Estridor	2	0,7
Microcefalia	2	0,7
Cirrose biliar	2	0,7
Cirurgia de Kasai	2	0,7
Displasia broncopulmonar	2	0,7
Fibrose hepática congênita	2	0,7
Malformação congênita	2	0,7
Broncopneumonia	2	0,7
Anemia falciforme	2	0,7
Paralisia cerebral	2	0,7
Outros	21	6,5
Pacientes s/ Doenças de base	241	79,5
<b>Curva de Crescimento</b>		
Acima da curva	34	12,7
Dentro da curva	181	67,8
Abaixo da curva	52	19,5

Fonte: Elaborada pela autora

O tempo de internação variou de 2 a 186 dias, média de 15,5 dias. Pacientes com suspeita de RAM tiveram o tempo de internação de 24,6 dias enquanto que os sem suspeita de RAM permaneceram 13,7 dias internados. Os pacientes usaram em média 2,5 antimicrobianos. Em pacientes que apresentaram suspeita de RAM essa média foi de 3,5 enquanto que em pacientes que não apresentaram suspeita de RAM foi de 2,3. A quantidade de dias de internação e o número de antimicrobianos mostraram ter diferença significativa quando relacionados com a ocorrência de reações. Em média, cada dia a mais de internação aumenta em 2,2 % ( $p < 0,000$ ,  $OR = 1,022$ ) a chance de apresentar RAM. Em relação ao número de antimicrobianos, cada antimicrobiano acrescentado à prescrição aumenta em 64,9 % ( $p = 0,002$ ,  $OR = 1,649$ ) a chance de ocorrência de RAM. (Tabela 2).

**Tabela 2:** Fatores predisponentes para o desenvolvimento de RAM por antimicrobianos em pacientes internados no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).

	Sem suspeita de RAM	Com suspeita de RAM	p-valor*
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos) <sup>1</sup>	4,0 ± 4,1	3,7 ± 4,0	0,781
Peso (kg) <sup>1</sup>	16,2 ± 12,6	17,1 ± 18,9	0,667
Masculino <sup>2</sup>	63,6% (35/55)	56,9% (141/248)	0,356
Dias de internação <sup>1</sup>	13,7 ± 16,8	24,6 ± 28,7	0,000
ATM Prescritos <sup>1</sup>	2,3 ± 1,3	3,5 ± 1,7	0,000

Fonte: Elaborada pela autora.

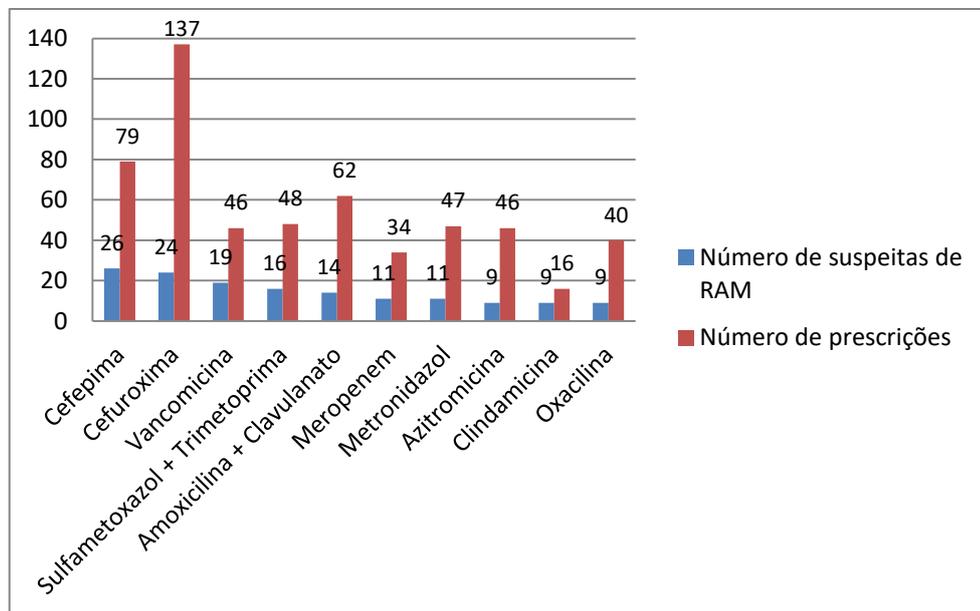
<sup>1</sup> Teste U de Mann-Whitney

<sup>2</sup> Teste Qui-quadrado

ATM - Antimicrobianos

O antimicrobiano mais prescrito foi a cefuroxima, 137 vezes (18,1 %), administrado por via injetável (82 vezes) ou oral na forma de suspensão (54 vezes) ou comprimido (1 vez); seguido por cefepima, 79 vezes (10,4 %) (Figura 4 e Tabela 3). A cefepima foi o antimicrobiano mais envolvido em RAM (13,4 %) seguido por cefuroxima (12,4 %) e vancomicina (9,8 %). Entretanto, a clindamicina foi o antimicrobiano com maior frequência de reação quando utilizada. Mais da metade dos pacientes (56,3 %) que utilizaram esse antimicrobiano desenvolveram reações, principalmente, relacionados ao sistema gastrointestinal.

Foi avaliado por meio da Razão de Chances (OR), para cada antimicrobiano se existe relação entre seu uso e a ocorrência de RAM. A chance de o paciente apresentar uma RAM aumenta 5,9 (IC=1,9; 18,3) e 5 (IC=2,4; 10,2) vezes com o uso de clindamicina e vancomicina, respectivamente. Valores significativos também foram observados para meropenem (OR=4,5, IC=1,9; 10,7), amicacina (OR=4,0, IC=1,2; 13,7), cefepima (OR=3,1, IC=1,7; 5,6), ceftazidima (OR=2,6, IC=1,1; 6,9) e sulfametoxazol+trimetoprima (OR=2,5, IC=1,2; 5,1). Para os demais antimicrobianos não foi observado aumento de chance de desenvolvimento de RAM quando comparado aos demais antimicrobianos.



Fonte: Elaborada pela autora.

**FIGURA 4:** Número de prescrições e de suspeitas de RAM por antimicrobiano em pacientes internados no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).

**Tabela 3:** Antimicrobianos prescritos aos participantes do estudo no HCPA entre agosto de 2019 e fevereiro de 2020. (n=303).

Classe de Antimicrobianos	Quantidade prescrita	%	Pacientes que utilizaram
<b>Cefalosporinas (J01D)</b>			262
Cefuroxima	137	18,1	
Cefepima	79	10,4	
Ceftazidima	20	2,6	
Cefalexina	11	1,4	
Cefazolina	10	1,3	
Ceftriaxona	5	0,7	
<b>Penicilinas (J01C)</b>			194
Amoxicilina + Clavulanato	62	8,2	
Ampicilina	49	6,5	

Oxacilina	40	5,3	
Amoxicilina	29	3,8	
Piperacilina + Tazobactam	10	1,3	
Penicilina G Cristalina	3	0,4	
Ampicilina + Sulbactam	1	0,1	
<b>Outros Antibacterianos (J01X)</b>			93
Metronidazol	47	6,2	
Vancomicina	43	5,7	
Polimixina b	1	0,1	
Nitrofurantoína	1	0,1	
Linezolida	1	0,1	
<b>Aminoglicosídeos (J01G)</b>			53
Gentamicina	33	4,3	
Amicacina	11	1,4	
Tobramicina	9	1,2	
<b>Macrolídeos (JA1F)</b>			49
Azitromicina	46	6,1	
Rifampicina	2	0,3	
Claritromicina	1	0,1	
<b>Sulfonamidas (J01E)</b>			48
Sulfametoxazol + Trimetoprima	48	6,3	
<b>Carbapenêmicos (J01D)</b>			24
Meropenem	24	3,2	
<b>Licosamidas (J01F)</b>			16
Clindamicina	16	2,1	
<b>Quinolonas (J01M)</b>			15
Ciprofloxacino	15	2	
<b>Antifúngico (J01R)</b>			3
Fluconazol	3	0,4	
<b>Tetraciclina (J01A)</b>			1
Doxiciclina	1	0,1	
<b>Antituberculosos (J04A)</b>			1
Pirazinamida	1	0,1	

Fonte: Elaborada pela autora.

O tipo de reação adversa a medicamento mais relatada foi a gastrointestinal (75,8 %), representada por diarreia/fezes líquidas, vômitos e náuseas; seguida pelas dermatológicas (12,9 %) com reações cutâneas sem especificação, rash e hiperemia. As condutas utilizadas para a resolução das reações foram a troca ou ajuste na velocidade de infusão do antimicrobiano e, em alguns casos, a utilização de anti-histamínicos e anticonvulsivantes. Vinte pacientes tinham histórico de alergia a algum medicamento, e destes, 3 eram alérgicos a antimicrobianos que utilizaram durante a internação. A tabela 4 apresenta as reações observadas, os antimicrobianos suspeitos de causar as reações assim como a quantidade de vezes

em que eles foram utilizados, e a conduta para a resolução da RAM. Algumas reações podem ter mais de um antimicrobiano suspeito ao mesmo tempo, por isso o número de medicamentos suspeitos pode ser maior do que o número de casos de RAM.

**Tabela 4:** Suspeita de reações adversas observadas com o uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos internados entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA (n=70).

Reação adversa	n	%	Antimicrobianos suspeitos (n)	Condutas para resolver a RAM
Diarreia*	35	50,0	amoxicilina + clavulanato de potássio (4), sulfametoxazol + trimetoprima (4), ampicilina (4), cefuroxima (9), ceftazidima (2), oxacilina (4), cefepima (8), amoxicilina (2), metronidazol (1), gentamicina (2), azitromicina (4), ciprofloxacino (2), clindamicina (1), meropenem (3), amicacina (2)	Troca de antimicrobiano
Vômito**	17	24,4	clindamicina (1), cefalexina (1), ampicilina (2), cefuroxima (3), amoxicilina + clavulanato de potássio (3), cefepima (2), metronidazol (2), gentamicina (1), amicacina (1), ceftazidima (2), amoxicilina (1), meropenem (2), ciprofloxacino (1)	Troca de antimicrobiano
Reações cutâneas, rash e hiperemia***	9	12,9	meropenem (2), sulfametoxazol + trimetoprima (2), cefepima (1), vancomicina (3), cefuroxima (1), oxacilina (1)	Administração de anti-histamínico e ajuste de velocidade de infusão
Reação anafilactóide	1	1,4	vancomicina (1)	Administração de anti-histamínico e ajuste de velocidade de infusão e diluição
Náusea	1	1,4	cefepima (1)	Troca de antimicrobiano
Edema	1	1,4	metronidazol (1), vancomicina (1)	Administração de anti-histamínico e troca de antimicrobiano
Febre	4	5,7	cefepima (2), ciprofloxacino (1), cefuroxima (1)	Suspensão/Troca de antimicrobiano
Disfunção respiratória	1	1,4	meropenem (1)	Administração de anti-histamínico
Convulsão	1	1,4	cefepima (1)	Administração de anticonvulsivantes
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>		

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Sendo 3 fezes líquidas

\*\*Um destes pacientes também apresentou náusea, sendo o antimicrobiano suspenso

\*\*\*Foram 2 reações cutâneas sem especificação, 4 rash e 3 hiperemias

Ao final do estudo, 41 (74,5 %) pacientes que manifestaram RAM apresentaram cura, 10 (18,2 %) estavam em recuperação, 3 (5,5 %) continuaram em tratamento e 1 (1,8 %) foi a óbito. As 70 reações adversas apresentadas pelos 55 pacientes foram avaliadas e classificadas de acordo com o tipo, a causalidade, a evitabilidade e a gravidade. Oitenta por cento (80 %) delas foram classificadas como do tipo A e 20 % como do tipo B. De acordo com o LCAT a maior parte das suspeitas foi classificada como provável (48,6 %) enquanto que com o Algoritmo de Naranjo foram classificadas como possível (78,6 %) (Tabela 5). Em relação à evitabilidade, metade das suspeitas foi classificada como inevitável. De acordo com a gravidade as RAM moderadas (50,0 %) foram as mais frequentes, seguidas pelas leves (48,1 %) (Tabela 6). Apenas um caso grave foi observado; o paciente apresentou piora do quadro respiratório e foi transferido para a UTI pediátrica devido à disfunção respiratória.

**Tabela 5:** Comparação entre as causalidades avaliadas pelo Algoritmo de Liverpool e pelo Algoritmo de Naranjo. (70 reações).

<b>Causalidade</b>	<b>Liverpool (n)</b>	<b>%</b>	<b>Naranjo (n)</b>	<b>%</b>
DEFINIDAS	2	2,9	0	0,0
PROVÁVEL	34	48,6	9	12,9
POSSÍVEL	30	42,9	55	78,6
IMPROVÁVEL	4	5,7	6	8,6
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

**Tabela 6:** Gravidade das reações adversas observadas com o uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos internados entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA. (n=70).

<b>Gravidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
GRAVE	1	1,9
MODERADA	35	50,0
LEVE	34	48,1
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

Nota-se um percentual maior de pacientes com peso abaixo da curva de crescimento para sua idade entre aqueles que apresentaram RAM (25,5 %) do que entre os que não apresentaram (18,1 %) conforme vemos na Tabela 7.

**Tabela 7:** Curva de crescimento das crianças de 0 a 10 anos em uso de antimicrobianos, com e sem RAM internadas entre os meses de agosto de 2019 e fevereiro de 2020 no HCPA. (n=267).

Curva de crescimento	Pacientes com suspeita de RAM		Pacientes sem suspeita de RAM		Total de pacientes	
		%		%		%
ACIMA DA CURVA	9	17,6	25	11,6	34	12,7
DO PERCENTIL 85 AO 97	8	15,7	47	21,8	55	20,6
DO PERCENTIL 50 AO 85	6	11,8	34	15,7	40	15,0
DO PERCENTIL 15 AO 50	7	13,7	37	17,1	44	16,5
DO PERCENTIL 3 AO 15	8	15,7	34	15,7	42	15,7
ABAIXO DA CURVA	13	25,5	39	18,1	52	19,5
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>216</b>	<b>100</b>	<b>267</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

O teste Qui-quadrado foi realizado em cada curva por RAM, para avaliar a existência ou não de relação entre estar em uma determinada categoria da curva e ter a presença de RAM. No entanto, não é possível afirmar que a incidência de RAM é significativamente maior em qualquer dos grupos de curvas (Qui-quadrado  $p > 0,005$ ). Da mesma forma, não foi observada diferença significativa entre as crianças com e sem RAM por meio da comparação das medianas utilizando-se o teste de Mann-Whitney ( $p$ -valor = 0,634).

## 6. DISCUSSÃO

O acompanhamento de 303 pacientes que atenderam os critérios de inclusão da pesquisa no período de agosto de 2019 a fevereiro de 2020 permitiu identificar 70 RAM em 55 dos participantes (1,4 RAM por paciente) representando a incidência de 18,1 %. Foram utilizados, em média, 2,5 antimicrobianos por paciente durante a internação, o antimicrobiano mais utilizado foi a cefepima e as RAM gastrointestinais foram as mais manifestadas. O tempo de internação foi de 15,5 dias em média. A maior parte das suspeitas foi classificada como provável (48,6 %) pelo LCAT e como possível (78,6 %) pelo Algoritmo de Naranjo.

A incidência de RAM observada no estudo foi maior do que a encontrada na revisão de Smyth *et al.*, (2012) (16,8 %). Entretanto é preciso considerar que esta incidência refere-se apenas as RAM relacionadas a antimicrobianos, uma das classes terapêuticas mais prescritas e com maior prevalência de reação adversa em pacientes pediátricos (LIEBER; RIBEIRO, 2012). A metodologia utilizada na pesquisa também deve ser considerada. A busca ativa permite identificar mais suspeitas do que o relato espontâneo. Em um estudo realizado, com a mesma metodologia e pelo mesmo intervalo de tempo, em um hospital de Sergipe a incidência foi menor (16,4 %). A menor incidência pode ser explicada pela diferença de perfil de pacientes atendidos (asma, paralisia cerebral e hidrocefalia), bem como pela menor média de dias de internação ( $11,5 \pm 15,3$ ) e devido ao fato de que a maioria dos pacientes utilizava 1 antimicrobiano (45,6 %) por internação (RAMOS *et al.*, 2021).

A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (58,1 %) assim como no estudo de Emylnumaru *et al.*, (2019) (61,3 %). No presente estudo não foi observada diferença significativa para o desenvolvimento de RAM em relação ao sexo ( $p=0,356$ ). Uma revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos em pacientes internados, realizada para identificar os fatores de risco relacionados com RAM, também não identificou o sexo das crianças entre os fatores ( $p=0,37$ ) (ANDRADE *et al.*, 2017).

Os pacientes que apresentaram RAM usaram em torno de 1 antimicrobiano a mais do que os que não apresentaram RAM. Este achado está de acordo com a literatura que indica que quanto maior o número de medicamentos prescritos e administrados maior a probabilidade de ocorrer um aumento proporcional na

incidência de reações adversas (CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2006; SANTOS; COELHO, 2004). É fundamental a avaliação da necessidade da inclusão de antimicrobianos no plano terapêutico. Por um lado, o espectro de ação sobre diversas bactérias aumenta e conseqüentemente a cobertura do tratamento. Por outro, cada antimicrobiano acrescentado à prescrição aumenta em 64,9 % a chance de o paciente apresentar RAM. Conforme observado, 50 % das suspeitas eram de gravidade moderada, exigindo tratamento e aumento do tempo de internação.

As cefalosporinas, neste trabalho representadas pela cefepima e cefuroxima, foi a classe de antimicrobianos mais prescritos e envolvidos em suspeitas de RAM. Essa classe também foi a mais prescrita em um estudo sobre antibióticos em crianças realizado no norte da Itália. (RESI, 2003). No presente estudo a cefuroxima foi a mais prescrita. Ela é utilizada geralmente para o tratamento de infecções do trato respiratório superior e inferior, otite média, sinusite bacteriana aguda, infecções do trato urinário, dentre outras (Taketomo, 2012). As formas farmacêuticas: comprimido, solução injetável e suspensão oral são utilizadas no hospital. Muito provavelmente a versatilidade de opções em relação à forma farmacêutica contribuiu para que ela tenha sido tão utilizada. A cefepima, por sua vez, só apresenta a forma farmacêutica injetável e foi relacionada com o maior número de RAM. Ela é indicada para pneumonia, infecções de pele e infecções urinárias, dentre outras (Taketomo, 2012).

A clindamicina, pertence à classe das lincosaminas, foi o antimicrobiano com maior frequência de reação quando utilizado (56,3 %). Mais da metade das crianças que utilizaram apresentaram diarreia ou vômito. Seu perfil de segurança é desfavorável em relação a outros antibióticos e devido à toxicidade, deve ser reservada para tratar casos de infecções graves (DRUGS.COM, 2021).

As ferramentas de avaliação de causalidade são utilizadas para avaliar a chance de um medicamento produzir uma reação adversa. Comparando as causalidades avaliadas pelas ferramentas de Naranjo e LCAT pode-se notar que a primeira classificou a maioria das suspeitas como possível e a segunda como provável. Isso se deve a diferença de organização e lógica das perguntas de cada ferramenta.

O Algoritmo de Naranjo se baseia em dez perguntas atribuindo valores de acordo com as respostas (sim, não ou não sei). Inclui perguntas relacionadas a nível tóxico de concentração plasmática do medicamento e uso de placebo, o que na maioria das vezes não é medido ou realizado nos tratamentos hospitalares. O LCAT

foi desenvolvido por uma equipe clínica composta com experientes pediatras, farmacêuticos e enfermeiros para melhorar a reprodutibilidade e a análise da causalidade na prática clínica. Esta ferramenta substitui perguntas do algoritmo de Naranjo como as citadas acima por perguntas que contribuem mais para a classificação dos casos. Além de organizarem perguntas em forma de fluxograma ao invés de tabela com atribuição de pontos, conferindo maior facilidade e agilidade na sua aplicação (GALLAGHER, 2011).

Nossos resultados concordam com estudos anteriores que com frequência categorizam as suspeitas como possíveis utilizando o algoritmo de Naranjo (GALLAGHER, 2011; SASSOLAS *et al.*, 2010). Esta categoria sugere que pode haver outra explicação para esse acontecimento, sendo clinicamente difícil de interpretar (Uppsala, 2021). Um estudo publicado em 2021 sugere que diferentes classes de medicamentos podem exigir avaliações específicas para a melhor compreensão. Medicamentos cardiovasculares e oncológicos/imunológicos parecem ser mais propensos a ter uma interpretação de Naranjo provável ou definitiva em comparação com os antimicrobianos (MURALI, MADHAVI *et al.*, 2021).

As reações adversas mais observadas envolveram o trato gastrointestinal e a pele. Esse achado está de acordo com a literatura (KHAN; AL-HARTI; SAADAH, 2012; GALLAGHER, 2011; IFTIKHAR *et al.*, 2018; SUGIOKA *et al.*, 2020). Essas reações são mais evidentes e tendem a ser mais reconhecidas e relatadas pelos pacientes, pois são modificações visíveis, quando comparadas a alterações fisiológicas, por exemplo. A diarreia foi a resposta mais observada e pode ocorrer devido a alteração que o antimicrobiano faz na microbiota intestinal. Um estudo publicado em 2020 sinaliza que a alteração na flora intestinal causada pelos antibióticos além de resultar em diarreia, tem impacto na efetividade de outros medicamentos prescritos para os pacientes acompanhados no presente estudo, como os inibidores da bomba de prótons e a metformina, uma vez que a microbiota intestinal transforma enzimaticamente a estrutura de moléculas, alterando sua biodisponibilidade e, bioatividade (farmacomicrobiômica) (WEERSMA; ZHERNAKOVA, 2020). Estudos sugerem que o uso de probióticos ajudaria na prevenção e tratamento da diarreia associada a antimicrobianos (MANTEGAZAA *et al.*, 2018), além de reduzir o período da diarreia em crianças em quase um dia (GUO *et al.*, 2019). No entanto, as evidências sobre a ação preventiva dos probióticos para a diarreia ainda são contraditórias e não se observa inclusão destes medicamentos

em protocolos clínicos para esta finalidade. Muitos mecanismos são observados ao se estudar uma única cepa probiótica; nem todas as cepas individuais reproduzem os mesmos efeitos. Além disso, existem muitas cepas probióticas e associações, produzidas em condições que não permitem comparações diretas, o que torna difícil saber se um paciente se beneficiaria com o uso de determinado probiótico (WIEERS *et al.*, 2020).

Reações cutâneas, rash e hiperemia também foram observadas e são comuns de aparecerem na população pediátrica como uma resposta a uma infusão rápida ou diluição equivocada.

A gravidade moderada foi a mais encontrada e está de acordo com a literatura (RAUT *et al.*, 2015). A maioria dos tratamentos necessitou de suspensão do medicamento suspeito ou tratamento específico.

Metade das reações foi classificada como inevitáveis, ou seja, tiveram o tratamento utilizado de acordo com a boa prática médica ou eram reações idiossincráticas, imprevisíveis. As reações foram classificadas 80% como do tipo A e 20 % como do tipo B. Em um estudo realizado por Richa *et al.*, (2015) foi encontrado um maior valor de reações do tipo A (65 %) do que do tipo B (35 %). Três dos 20 pacientes que tinham alergias conhecidas eram alérgicos ao antimicrobiano prescrito, um com cefepima e dois com a vancomicina. Apesar disso, apenas após a administração e aparecimento da reação os pacientes foram medicados com anti-histamínicos ou tiveram regulação no tempo de administração ou diluição da dose.

O tamanho da amostra não permitiu verificar diferença significativa em pacientes abaixo da curva de crescimento com relação à presença ou a ausência de manifestações de RAM. Entretanto, o percentual maior de pacientes abaixo da curva entre os que apresentaram RAM pode ser um indicativo de que essa relação exista. Não é comum o uso da curva de crescimento para a avaliação desses dados, no entanto, parece ser uma análise interessante na medida em que uma única variável reúne informações sobre o sexo, a idade e o peso da criança.

Nossos dados foram coletados tendo como principal fonte de informações o prontuário, muitas informações podem ter sido desconsideradas ou esquecidas de serem registradas pela equipe. Desta forma, a interpretação dos resultados deve ser feita com cautela, uma vez que a ausência de informações pode interferir na avaliação da frequência, causalidade e da intensidade das reações. Outra consideração a ser feita é que os dados se referem a um único local, hospital

terciário, universitário e de referência para casos de alta complexidade. Por outro lado, como aspectos positivos, podemos citar o uso da ferramenta de Liverpool (LCAT) que permite uma melhor avaliação das suspeitas de reações e o tamanho da amostra, maior do que o observado em outros estudos com busca ativa em pacientes pediátricos.

## **7. CONCLUSÃO**

Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes que apresentaram RAM eram, em sua maioria, do sexo masculino, tinham entre 1 e 4 anos, utilizaram em média 2,5 antimicrobianos e permaneceram aproximadamente 15,5 dias internados. A incidência de RAM foi de 18,1 %. O principal antimicrobiano prescrito foi a cefuroxima e o mais envolvido em RAM foi a cefepima. As principais reações adversas estavam relacionadas ao sistema gastrointestinal e a pele. Quanto à causalidade, o algoritmo de Naranjo classificou a maioria das suspeitas de reação como possíveis, enquanto que o LCAT classificou como prováveis. Em sua maioria as reações eram de gravidade moderada e metade delas foi considerada inevitável.

Fatores como idade, sexo, histórico de prematuridade e curva de crescimento não demonstraram associação a RAM. Enquanto que o número de antimicrobianos e dias de internação, assim como o uso de alguns antimicrobianos, aumentou a chance de o paciente manifestar RAM.

A inclusão de algoritmos na rotina clínica e utilização para a avaliação das reações adversas é muito importante e o farmacêutico pode contribuir para o acompanhamento e detecção precoce de complicações clínicas o que melhora a segurança do paciente. A pandemia evidenciou o papel do farmacêutico no acompanhamento, orientação e pesquisa. Também evidencia a importância da farmacovigilância visto que atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou problemas relacionados a medicamentos é primordial, uma vez que medicamentos de forma isolada ou em combinação têm sido prescritos e utilizados sem comprovação de eficácia contra o vírus do SARS-CoV-2.

O maior conhecimento e estudo a respeito das RAM poderão resultar em uma maior segurança na utilização de medicamentos a partir da proposição de estratégias de prevenção.

## 8. REFERÊNCIAS

- ALLEN, H.C.; GARBE, M.C.; LEES, J.; *et al.* Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. **J Okla State Med Assoc**, v.111, n.8, p.776-783, 2018.
- ANDRADE, P.H.S.; SANTOS, A.D.S.; SOUZA, C.A.S.; LOBO, I.M.F.; SILVA, W.B. Risk factors for adverse drugs reactions in pediatric inpatients: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drugs Safety**, v.8, n.6, p.199-210, 2017.
- BHATT-META, V.; *et al.* Recommendations for Meeting the Pediatric Patient's Need for a Clinical Pharmacist: A Joint Opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT**, v.17, n.3, p.281-21, 2012.
- BOUQUET, É.; STAR, K.; JONVILLE-BÉRA, A.P.; DURRIEU, G. Pharmacovigilance in pediatrics. **Thérapie**, v.73, n.2, p.171-180, 2018.
- BRACKEN, L.E.; NUNN, A.J.; KIRKHAM, J.J.; PEAK, M.; ARNOTT, J.; SMYTH, R.L.; *et al.* Development of the Liverpool adverse drug reaction avoidability assessment tool. Li Z, organizador. **PLoS One**, v. 12, n.1, p.1-11, 2017.
- CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C. & HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **Eur J Clin Pharmacol.**, v. 62, p. 143–149, 2006.
- CAMARGO, A.L.; SANTOS, L.; HEINECK, I. Farmacovigilância: reações adversas e queixas técnicas de medicamentos. In: Santos L, Torriani MS, Barros E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Porto Alegre: Artmed; p.197-206, 2013.
- CAZÉ, M.O.; ROCHA, B.S.; SANTOS, M.T.; *et al.* Reações adversas a medicamentos em unidade de oncologia pediátrica de hospital universitário. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v.6, n.3, p.34-38, 2015.
- DAMIEN, S.; *et al.* Adverse drug reactions in children: 10 years of pharmacovigilance. **Arch. Pediatr.**, v. 23, p.468–76, 2016.
- DOHERTY, M.J. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. **Respir. Med. CME.**, v.2, n.2, p.63-67, 2009.
- DRUGS.COM [internet]. Clindamicyn Information from Drugs.com; c 1996-2021 Disponível em: <https://www.drugs.com/clindamycin.html> Acesso em: 5 de julho de 2021.
- EMYLNUMARU, F.; *et al.* Perfil e adequação do uso de antibacterianos em crianças internadas em hospital geral no sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 1, p. 27-33, 2019.

ESPOSITO, S.; CASTELLAZZI, L.; TAGLIABUE, C.; PRINCIPI, N. Allergy to antibiotics in children: an overestimated problem. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v.48, n.4, p.361-366, 2016.

FERNANDEZ, E.; PEREZ, R.; HERNANDEZ, A.; *et al.* Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, v.3, n.1, p.53–72, 2011.

GALLAGHER, R.M.; KIRKHAM, J.J.; MASON, J.R.; *et al.* Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. Timmer A, organizador. *PLoS One*, v.6, n.12, p.1-8, 2011.

GERBER, J.S.; *et al.* Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics*, v.126, p.1067-73, 2010.

GUO, Q.; GOLDENBERG, J.Z.; HUMPHREY, C.; EL-DIB, R.; JOHNSTON, B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.*, v.4, n.4, 2019.

HALLAS, J.; HARVALD, B.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; BROSEN, K.; HAGHFELT, T.; *et al.* Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J. Intern. Med.*, v.228, n.2, p.83-90, 1990.

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.

IFTIKHAR, S.; SARWAR, M.R.; SAGIB, A.; SARFRAZ, M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS One*, v.13, n.6, 2018.

IMAURA, M.; YAMAYA, T.; UEHARA N.; *et al.* Evaluation of the Effects of Pharmacist Intervention for Adverse Drug Reaction Detection and Exacerbation Avoidance. *Yakugaku Zasshi*, v.137, n.6, p.767-774, 2017.

JUMAA, A.K.; JEBUR, N.J.; KAMEL, S.F. Off label drugs used in pediatrics: review article. *J. Global Trends Pharm. Sci.*, v.12, n.1, p.9137-9145, 2021.

KAYE, J.L. Review of paediatric gastrointestinal physiology data relevant to oral drug delivery. *Int J Clin Pharm.*, v. 33, n. 1, p.20-4, 2011.

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.

KURIAN, J.; MATHEW, J.; SOWJANYA, K.; *et al.* Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. **Indian J Pediatr.**, v.83, p.414-419, 2016.

LIEBER, N.S.R.; RIBEIRO, E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.15, n.2, p. 265-274, 2012.

LIMA, E.C.; FERNANDES, T.B.; FREITAS, A.; *et al.* Translation, transcultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of tools for adverse drug reaction assessment in children. **BMC Med. Res. Methodol.** **21**, v.141, 2021.

LIMA, E.D.C.; MATOS, G.C.; VIEIRA, J.M.L.; GONÇALVES I.C.D.C.R.; cabral, L.M.; Turner, M.A. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **J. Pediatr. (Rio de Janeiro)**., v.95, n.6, p.682-688, 2019.

MAGALHÃES, J.; RODRIGUES, A.T.; ROQUE, F.; *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.

MANTEGAZZA, C.; MOLINARI, P.; D'AURIA. E.; SONNINO, M.; MORELLI, L.; ZUCCOTTI, G.V. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. **Pharmacol. Res.**, v.128, p.63-72, 2018.

MURALI, M.; SUPPES, S. L.; FELDEMAN, K.; GOLDMAN, J. L. Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children's hospital. **PloS one**, v.16, n.1, 2021.

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

ONIS, M.; ONYANGO, A.W.; BORGHI, E.; GARZA, C.; YANG, H. & the WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the WHO Child Growth Standards and the NCHS/WHO international growth reference: implications for child health programmes. **Public Health Nutr.**, v.9, p.942–947, 2006.

ONIS, M.; ONYANGO, A.W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA, C.; SIEKMANN, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ.**, v.85, n.9, p. 660-7, 2007.

PITTS, P.J.; LOUVET, H.L.; MORIDE, Y.; CONTI, R.M. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. **The Lancet Oncology**, v.17, n.11, p.486-492, 2016.

RAMOS, S. F.; *et al.* Causality and avoidability os adverse drugs reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2021.

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.

RAWLINS, M.; THOMPSON, W. Mechanisms of adverse drug reactions. In Davies D, editor. **Textbook of adverse drug reactions**. New York: Oxford University Press; p. 18-45, 1991.

RESI, D.; MILANDRI, M.; MORO, M.L.; Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In Children. Antibiotic prescriptions in children. **J Antimicrob Chemother.**, v.52, n.2, p.282-6, 2003.

RICHA, V.R.T.; SHARMA, S.; KHAJURIA, V.; MAHAJAN, V.; GILLANI, Z. Adverse drug reactions profile of antimicrobials: A 3-year experience, from a tertiary care teaching hospital of India. **Indian J Med Microbiol.**, v.33, n. 3, p.393-400, 2015.

ROSLI, R., DALI, A.F.; AZIZ, N.A.; MING, L.C.; MANAN, M.M. Reported Adverse Drug Reactions in Infants: A Nationwide Analysis in Malaysia. **Front. Pharmacol.**, v.8, p.30, 2017.

SABER-AYAD, MAHA *et al.* "The Rationale for Potential Pharmacotherapy of COVID-19." **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 13, n.5, p.96, 2020.

SALAS, R.; DÍAZ-AGUDELO, D.; BURGOS-FLÓREZ, F.J.; VACA, C; SERRANO-MERIÑO, D.V. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. **Colomb. Med., (Cali)**, v.47, n.3, p.142-147, 2016.

SANTOS, D.B & COELHO, H.L.L. **Rev. Brás.Saúde. Matern. Infantil**, v. 4,p. 341-9, 2004.

SANTOS, D.B.; BATISTA, L.A.; LIMA, L.D.A.; COELHO, H.L.L. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. **Rev. Bras. Farm.**, v.2, n. 1, p. 26-30, 2011.

SASSOLAS, B.; HADDAD, C.; MOCKENHAUPT, M.; DUNANT, A.; LISS, Y.; BORK, K.; *et al.* ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.88, n.1, p.60-8, 2010.

SMYTH R.M.D.; *et al.* Adverse Drug Reactions in Children - A Systematic Review. **PLoS ONE**, v.7, n.3, p.1-24, 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.

SUGIOKA, M.; TACHI, T.; MIZUI, T.; *et al.* Effects of the number of drugs used on the prevalence of adverse drug reactions in children. **Sci Rep.**, v.10, n.1, p.21341, 2020.

TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS, D.M. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians Treating Pediatric and Neonatal Patients. 19 Ed., Lexi-Comp Inc., 2012.

TEIGEN, A.; WANG, S.; TRUONG, B.T.; BJERKNES, K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.69, n.4, p.432-438, 2017.

The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf) Acesso em: 1 de julho de 2021.

THIESEN, S.; CONROY, E.J.; BELLIS, J.R.; BRACKEN, L.E.; *et al.* Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children – a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med.*, v.11, n.1, p. 237, 2013.

TOSKA, A.; MARY, G.; KYRIAKOS, S.; MARIA, S.; COSTA, D. Adverse Drug Reaction Reporting Related to the Administration of Antibiotics in Hospitalized Pediatric Patients in Greece. *Curr. Drug Saf.*, v.9, n.1, p.49-55, 2014.

WEERSMA RK, ZHERNAKOVA A, FU J Interaction between drugs and the gut microbiome *Gut*, v.69, p.1510-1519, 2020.

WIEËRS, G.; BELKHIR, L.; ENAUD, R.; LECLERCQ, S.; phillipart, J.M.F.; DEQUENNE, I.; TIMARY, P.; CANI, P.D. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, v.9, p.454, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International drug monitoring: the role of the national centers. *WHO Technical Report Series*, n. 498. Geneva: World Health Organization, 1972.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva, World Health Organization, 2012.

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

## ANEXOS

**ANEXO 1** – Lista de antimicrobianos padronizados disponibilizada no HCPA com suas reações adversas e fonte.

Medicamento	RAM	Fonte
<b>ÁCIDO NALIDÍXICO</b>	Intervalo QT prolongado Fotosensibilidade, dermatite, prurido, rash, edema das pálpebras, eritema multiforme, urticária e angioedema Porfiria aguda intermitente, hiperglicemia, acidose metabólica Dor abdominal, náusea, vômito e diarreia Eosinofilia induzida por medicamento, anemia hemolítica, trombocitopenia Anafilaxia, reações de hipersensibilidade, lupus eritematoso sistêmico Artropatia Coma, neuropatia periferal, pseudotumor cerebral, convulsão, tontura, fraqueza, dor de cabeça, sonolência e vertigem, paralisia do sexto nervo craniano, mudanças na pressão intracranial Distúrbios visuais, fotofobia Transtorno psicótico	Micromedex
<b>AMICACINA</b>	Ototoxicidade vestibular e coclear, perda auditiva e/ou dificuldade de equilíbrio, zumbidos Nefrotoxicidade: elevação da creatinina, albuminúria, presença de células sanguíneas na urina, oligúria Bloqueio neuromuscular, paralisia respiratória Rash Náuseas e vômitos	MedSUS
<b>AMOXICILINA</b>	Disgeusia, náusea, vômito e diarreia, descoloração dos dentes, colite pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i> , colite hemorrágica Exantema, penfigo bolhoso, eritema multiforme, eritoderma, pustulose exantematosa aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Agranulocitose, anemia, contagem de eosinófilos elevada, leucopenia, pncitopenia, trombocitopenia Reações de hipersensibilidade, anafilaxia, vasculite leucocitoclástica cutânea Colestase hepática, hepatotoxicidade, elevação das transaminases Agitação, ansiedade, confusão mental, convulsões, cefaleia, tontura e insônia Cristalúria, nefrotoxicidade	MedSUS
<b>AMOXICILINA + CLAVULANATO</b>	Diarreia, náusea, vômito, desconforto abdominal e flatulência, diarreia associada a <i>Clostridium difficile</i> , gastrite, estomatite, indigestão, glossite, descoloração dos dentes Dermatite das fraldas, exantema, eritema multiforme, eritoderma, psoríase exantemática aguda, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, urticária Micose, candidíase, vaginite Trombocitose, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, contagem de eosinófilos aumentada Reações de hipersensibilidade e anafilaxia Hepatite, icterícia colestática, hepatotoxicidade, elevação das enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubina séricas Cefaleia, tontura, insônia, confusão mental e convulsão Agitação, ansiedade, comportamento hiperativo Cristalúria, hematúria, nefrite intersticial, aumento de creatinina e ureia séricas	MedSUS
<b>AMPICILINA</b>	Febre, convulsão, encefalopatia Eritema multiforme, dermatite esfoliativa, exantema, urticária Diarreia, enterocolite, glossite, náusea, candidíase oral, colite pseudomembranosa, ferida/dor na língua ou boca, estomatite, vômito Agranulocitose, anemia, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia púrpura AST aumentado Nefrite intersticial (raro) Estridor laríngeo Anafilaxia, doença do soro * O aparecimento de erupções cutâneas devem ser avaliadas para diferenciá-las de erupção não alérgica de reação de hiperssensibilidade.	Taketomo
<b>AMPICILINA + SULBACTAM</b>	Erupção cutânea Diarreia Dor no local, tromboflebite Reação alérgica (podendo ser doença do soro, urticária, broncoespasmo, hipotensão, etc) Raro: Distensão abdominal, candidíase, dor no peito, edema, disúria, eritema, epistaxis, fadiga, flatulência, glossite, língua pilosa, dor de cabeça, nefrite intersticial, coceira, aumento de enzimas hepáticas, mal-estar, sangramento de mucosa, náusea, colite pseudomembranosa, convulsão, trombocitopenia, retenção urinária, vômito * O aparecimento de erupções cutâneas devem ser avaliadas para diferenciá-las de erupção não alérgica de reação de hiperssensibilidade.	Taketomo
<b>AZITROMICINA</b>	Dor abdominal, náuseas, vômito, diarreia, flatulência, indigestão e disgeusia, pancreatite, enterocolite pseudomembranosa. Aumento das enzimas hepáticas, hepatite, necrose hepática, falência renal Dor de cabeça Cefaleia, irritação ocular, tontura, insônia, sonolência e vertigem, convulsões Anormalidade visual, erosão córnea, visão turva, coceira nos olhos, dor nos olhos, ceratite, sensação de ardência nos olhos e redução de acuidade visual Vaginite Exantema, edema facial e urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Dor no peito e palpitações, arritmia cardíaca, prolongamento do intervalo QT, síncope, torsades de pointes. Leucopenia, trombocitopenia Nefrite, insuficiência renal aguda Hiponatremia Síndrome de Lambert-Eaton, crise mistênica, exacerbação da miastenia gravis Reação alérgica ao fármaco com eosinofilia e reação de hiperssensibilidade Agitação, delirium	MedSUS

<b>BENZILPENICILINA BENZATINA</b>	<p>Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro (calafrio, febre, edema, artralgia e prostração), anemia hemolítica e nefrite intersticial</p> <p>Dor local</p> <p>Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia</p> <p>Reação de Jarish-Herxheimer (quando usada para sífilis), anafilaxia, aneúria de hipersensibilidade, vasculite alérgica, linfadenopatia</p> <p>Enterocolite pseudomembranosa, necrose gastrointestinal, melena, náusea, vômito</p> <p>Parada cardiorrespiratória e morte (quando administrado IV), hipotensão, palpitação, taquicardia, síncope, vasodilatação, sintoma vasovagal</p> <p>Diaforese, reação no local da injeção, prurido, erupção cutânea e urticária</p> <p>Nível AST e ALT elevado</p> <p>Artrite, artropatia, mioglobulinúria, periostite, rabdomiólise</p> <p>Síndrome de Hoige (medo de morte iminente), alucinações visuais e auditivas, ansiedade, astenia, acidente vascular cerebral, coma, confusão, tontura, euforia, dor de cabeça, neuropatia, lesão neurovascular, apreensão, sonolência, síndrome de mielopatia transversa, tremor, vasoespasmo</p> <p>Visão embaçada, cegueira transitória. Hematúria, nefropatia, bexiga neurogênica, proteinúria, insuficiência renal, níveis elevados de uréia e creatinina no soro</p> <p>Disfunção erétil, priapismo</p> <p>Apneia, dispneia, edema de laringe, hipóxia, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar</p> <p>Fadiga, febre, reações transfusionais devido à reação de proteínas séricas</p>	MedSUS
<b>BENZILPENICILINA PROCAÍNA</b>	<p>Reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, anafilaxia, doença do soro, febre, angioedema, anemia hemolítica, nefrite intersticial, asma brônquica alérgica, laringoespasmos, hipotensão e vasculite alérgica; reação de Jarish-Herxheimer (no tratamento de sífilis)</p> <p>Neutropenia, eosinofilia</p> <p>Lesão em vasos sanguíneos</p> <p>Pengofoide bolhoso, gangrena, exantema, necrose tecidual</p> <p>Enterocolite pseudomembranosa</p> <p>Astenia, confusão, lesão nos nervos no local da injeção, mielite por aplicação inadvertida, pseudotumor cerebral, apreensão</p> <p>Agitação, ansiedade, medo iminente da morte, alucinações, transtorno psicótico, perturbações mentais, depressão, fraqueza, convulsões</p> <p>Hiperpotassemia (se função renal estiver reduzida e altas doses de benzilpenicilina potássica)</p> <p>Diarreia</p>	MedSUS
<b>BENZILPENICILINA POTÁSSICA</b>	<p>Reações de hipersensibilidade: urticária, febre, dor nas articulações, exantema, angioedema, anafilaxia, doença do soro. Reação de Jarisch Hexheimer</p> <p>Erupções maculopapulares e lipoatrofia</p> <p>Eosinofilia, neutropenia, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia e distúrbios de coagulação. Anemia hemolítica (altas doses IV)</p> <p>Hiperpotassemia (quando a função renal estiver reduzida)</p> <p>Dor abdominal, diarreia e super infecção (colite associada a <i>Clostridium difficile</i>)</p> <p>Neurotoxicidade: neuropatia e convulsão (pacientes com IR, lactente, pacientes com meningite, histórico de convulsões e altas doses)</p> <p>Nefrotoxicidade. Nefrite intersticial com rash e febre</p> <p>Parada cardíaca (em doses elevadas), infarto do miocárdio e miocardites</p> <p>Pneumonites</p>	MedSUS
<b>CEFALEXINA</b>	<p>Diarréia, enterocolite pseudomembranosa, gastrite, dor abdominal, náusea, indigestão, enterocolite pseudomembranosa, vômito</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, erupção maculopapular, pêfigo vulgar e exantema</p> <p>Aumento de eosinófilos, aumento do tempo de protrombina, anemia hemolítica, neutropenia e trombocitopenia</p> <p>Reação alérgica, anafilaxia, reação de sensibilidade cruzada</p> <p>Convulsão, tontura e cefaleia</p> <p>Nefrite intersticial, falha renal e insuficiência renal</p> <p>Elevação das transaminases hepáticas</p> <p>Artrite e artralgia</p> <p>Zumbido</p> <p>Alucinações</p> <p>Candidíase genital, prurido dos órgãos genitais e vaginite</p> <p>Angioedema</p>	MedSUS
<b>CEFALOTINA</b>	<p>Taquiarritmia, Tromboflebite</p> <p>Dor no local da injeção</p> <p>Colite associada a <i>Clostridium difficile</i>, diarreia</p> <p>Agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, trombocitopenia</p> <p>Hepatotoxicidade</p> <p>Reação de hipersensibilidade</p> <p>Nefrite intersticial, nefrotoxicidade</p> <p>Doença do soro relacionada ao medicamento</p>	Taketomo
<b>CEFAZOLINA</b>	<p>Febre, convulsão</p> <p>Prurido, rash, síndrome Stevens-Johnson</p> <p>Dor abdominal, anorexia, diarreia, náusea, candidíase oral, colite pseudomembranosa, vomito</p> <p>Vaginite</p> <p>Hepatite, transaminases elevadas</p> <p>Eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, trombocitose</p> <p>Dor no local da injeção, flebite</p> <p>BUN aumentado, creatinina sérica aumentada, falência renal</p> <p>Anafilaxia</p> <p>Reações relatadas a outras cefalosporinas: anemia aplásica, colestase, anemia hemolítica, hemorragia, pancitopenia, tempo de protrombina elevado, superinfecção, necrólise epidérmica tóxica, nefropatia tóxica</p>	Taketomo

<b>CEFEPIMA</b>	Prurido, brotoeja Febre, dor de cabeça Hipofosfatemia Diarreia, náusea e vômito (diarreia associada a <i>C. difficile</i> ) Teste de Coombs positivo sem hemólise Aumento de ALT, AST; PT e PTT anormais Inflamação local da infusão, dor e flebite Raro: Agranulocitose, fosfatase alcalina elevado, choque anafilático, anafilaxia, aumento da bilirrubina, BUN elevado, colite, coma, confusão, aumento da creatinina, encefalopatia, alucinação, hematócrito diminuído, hipercalemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, leucopenia, mioclonia, neutropenia, moniliase oral, colite pseudomembranosa, convulsões, estupor, trombocitopenia, urticária, vaginite	Taketomo
<b>CEFOTAXIMA</b>	Disritmia cardíaca Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, exantema, telangiectasia, eritema multiforme, inflamação, dor e flebite no local da injeção Candidíase mucosa, infecção por <i>Clostridium difficile</i> , diarreia, náusea, vômito, dor abdominal Agranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia Aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas Tontura, cefaleia Nefrite Hipersensibilidade	MedSUS
<b>CEFOXITINA</b>	Diarréia Raro: Anafilaxia, angioedema, supressão da medula óssea, BUN aumentado, creatinina aumentada, dispnéia, eosinofilia, exacerbação de miastenia gravis, dermatite esfoliativa, febre, anemia hemolítica, hipotensão, nefrite intersticial, icterícia, leucopenia, náusea, nefrotoxicidade (com aminoglicosídeos), flebite, PT prolongado, prurido, colite pseudomembranosa, rash, trombocitopenia, tromboflebite, necrólise epidérmica tóxica, transaminases aumentadas, urticária, vômito Reações reportadas a outras cefalosporinas: Agranulocitose, anemia aplástica, colestase, colite, eritema multiforme, anemia hemolítica, hemorragia, pancitopenia, disfunção renal, convulsão, doença do soro, síndrome Stevens-Johnson, superinfecção, nefropatia tóxica, vaginite	Taketomo
<b>CEFTAZIDIMA</b>	Diarreia Dor no local da injeção Reações de hipersensibilidade Raro: Anafilaxia, angioedema, asterixis, BUN elevado, candidíase, creatinina elevada, tontura, encefalopatia, eosinofilia, eritema multiforme, febre, dor de cabeça, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, icterícia, leucopenia, mioclonia, náusea, excitabilidade neuromuscular, parestesia, flebite, prurido, colite pseudomembranosa, rash, síndrome Stevens-Johnson, trombocitose, necrólise epidermal, transaminases elevadas, vaginite, vômito	Taketomo
<b>CEFTRIAXONA</b>	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, rash. No local da injeção: dor, endurecimento, flebite, calor ou dormência Colite pseudomembranosa, diarreia, náusea e ageusia Anemia hemolítica, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia Hipersensibilidade Encefalopatia bilirrubínica em neonatos Falência renal Broncoespasmo, epistaxe, lesão pulmonar	MedSUS
<b>CEFUROXIMA</b>	Assadura de fralda Fosfatase alcalina aumentada, lactato desidrogenase aumentada Diarreia, náusea e vômito Vaginite Eosinofilia, hemoglobina e hematócrito diminuído Transaminases aumentadas Tromboflebite Raro: anafilaxia, angioedema, BUN aumentado, dor no peito, colestase, colite, creatinina aumentada, dispnéia, eritema multiforme, febre, sangramento gastrointestinal, anemia hemolítica, hepatite, urticária, hiperbilirrubinemia, hipersensibilidade, nefrite intersticial, icterícia, leucopenia, neutropenia, dor no local da injeção, pancitopenia, resultado positivo no teste de Coombs, PT prolongado, colite pseudomembranosa, erupção cutânea, disfunção renal, convulsões, síndrome de Stevens-Johnson, dores no estômago, taquicardia, trombocitopenia, inchaço da língua, necrólise epidérmica tóxica	Taketomo
<b>CIPROFLOXACINO</b>	Irritabilidade, cefaleia, tonturas, depressão e transtornos psicóticos, insônia, tremores, convulsão, neuropatia periférica, aumento da pressão intracraniana, pseudotumor cerebral Nasofaringite, corrimento nasal e rinite em crianças, asma, broncoespasmos e dispnéia, edema pulmonar e embolismo pulmonar Diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, pancreatite, diarreia associada ao <i>Clostridium difficile</i> e alterações no paladar, enterocolite pseudomembranosa Exantema, fotossensibilidade e fototoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica Aneurisma da aorta ou dissecação, parada cardiorespiratória, infarto do miocárdio, intervalo QT prolongado, síncope, Torsades de pointes, angina, vasculite, taquicardia e palpitações Febre, angioedema Insuficiência renal aguda, cistite hemorrágica Hiperglicemia ou hipoglicemia Reação de hipersensibilidade Hepatite e necrose hepática Leucopenia, pancitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, trombocitopenia Artralgia, exacerbação da miastenia gravis, ruptura do tendão, tendinite, mialgia	MedSUS
<b>CLARITROMICINA</b>	Prolongamento do intervalo QT Reação de hipersensibilidade grave, anafilaxia Dor abdominal, diarreia, desordem de sabor, indigestão, náusea, vômito e diarreia por <i>Clostridium difficile</i> Cefaleia Púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Hepatite, insuficiência hepática	MedSUS

<b>CLINDAMICINA</b>	Parada cardíaca, hipotensão, arritmia ventricular e vasculite Reações de hipersensibilidade ao medicamento, eritema multiforme, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, agudo, prurido, vermelhidão, dermatite de contato, pele seca ou irritação e urticária, dor no local da injeção, flebite Anafilaxia, linfadenopatia Colite causada por <i>Clostridium difficile</i> , úlcera no edôfago, esofagite, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, enterocolite pseudomembranosa, constipação e gosto metálico na boca Hepatotoxicidade, icterícia e aumento dos marcadores de função hepática Nefrotoxicidade, eosinofilia, agranulocitose e trombocitopenia Tontura, cefaleia, bloqueio neuromuscular	MedSUS
<b>COLISTIMETATO DE SÓDIO</b>	Tontura, febre, cefaleia, fala arrastada, vertigem Prurido, erupção cutânea, urticária Indigestão Parestesia, fraqueza Nitrogenio ureico sanguíneo aumentado, aumento da creatinina, nefrotoxicidade, proteinúria, débito urinário diminuído Apnéia, parada respiratória Toxicidade pulmonar (raro)	Taketomo
<b>DAPTOMICINA</b>	Dor no peito, hipertensão, hipotensão, edema periférico Ansiedade, tontura, febre, dor de cabeça, insônia Eritema, prurido, erupção cutânea Hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalemia Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, náusea, vômito Infecção do trato urinário Anemia, eosinofilia, INR elevado Fosfatase alcalina elevada, transaminases elevadas Reação no local da injeção Artralgia, dor nas costas, CPK elevado, dor nos membros, fraqueza Falência renal Tosse, falta de ar, pneumonia, efusão pleural Bacteremia, diaforese, infecção fúngica, osteomielite, sepse Raro: Anafilaxia, diminuição do apetite, artralgia, fibrilação atrial, flutter atrial, parada cardíaca, coma (pós-anestesia/cirurgia), discinesia, disfagia, eczema, distúrbio eletrolítico, eosinofilia, pneumonia eosinofílica, eritema, irritação ocular, fadiga, flatulência, rubor facial, desconforto gastrointestinal, dor na gengiva, alucinação, urticária, hipomagnesemia, hipersensibilidade, hipoestesia, icterícia, síndrome de hiperexcitabilidade no período neonatal, LDH elevado, leucocitose, linfadenopatia, alteração do estado mental, cãibra, fraqueza muscular, dor muscular, aumento de mioglobina, parestesia, neuropatia periférica, proteinúria, TP prolongado, eosinofilia pulmonar, rhabdomiólise, concentração de bicarbonato elevada, falta de ar, estomatite, arritmia supraventricular, alteração no paladar, trombocitopenia, zumbido, vertigem, erupção vesículo- bolhosa, visão borrada, xerostomia	Taketomo
<b>DOXICICLINA</b>	Náusea, vômito, indigestão, diarreia comum, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , dor abdominal superior, perda de apetite, disfagia, enterocolite, esofagite, refluxogastroesofágico Eosinofilia, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia Alteração do crescimento ósseo, mialgia, artralgia, fratura óssea Rash, reações de hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, fotossensibilidade, exantema, eritema multiforme, eritroderma Sinusite, nasofaringite, bronquite Síndrome pré-menstrual, cólica menstrual, vaginose bacteriana, micose vulvovaginal Insônia, cefaleia, cefaleia vulgar, pseudotumor cerebral Hipertensão Hepatotoxicidade Hipoplasia de esmalte e descolorações dos dentes Desordem da glândula tireóide, acidose láctica, hipoglicemia	MedSUS
<b>ERITROMICINA</b>	Dermatite esfoliativa, exantema, urticária Desordens de coagulação, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia Anafilaxia, reação de hipersensibilidade Fraqueza muscular Parestesia facial, bloqueio neuromuscular, paralisia do trato respiratório Ototoxicidade Nefrotoxicidade Febre Hipoacusia, vertigem e nistagmo Distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia) Neuropatia periférica Perda auditiva	MedSUS
<b>ESTREPTOMICINA</b>	Hipotensão Sonolência, febre, dor de cabeça, neurotoxicidade, parestesia Rash cutâneo Nausea e vômito Anemia, eosinofilia Artralgia, tremor, fraqueza Ototoxicidade Nefrotoxicidade Dificuldade para respirar	Taketomo

<b>ERTAPENEM</b>	<p>Dor no peito, edema, hiper/hipotensão, taquicardia          Status mental alterado, ansiedade, tontura, fadiga, febre, dor de cabeça, hipotermia, insônia          Assaduras de fralda, eritema, assadura genital, prurido, erupção cutânea, lesões na pele          Hiperlicemia, hiper/hipocalemia          Dor abdominal, regurgitação ácida, diminuição do apetite, constipação, diarreia, dispepsia, náusea, candidíase oral, vômito          RBCs/WBCs na urina aumentado, vaginite          Eosinofilia aumentada, hematócrito/hemoglobina diminuído, leucopenia, neutrófilos diminuído, tempo de protrombina aumentado, trombocitopenia, trombocitose          Albumina diminuída, fosfatase alcalina aumentada, bilirrubina total aumentada, enzimas hepáticas aumentadas          Extravasamento, flebite/tromboflebite, complicações na veia infundida          Artralgia, dor na perna, fraqueza          Otite média          Creatinina sérica aumentada          Tosse, dispnéia, nasofaringite, faringite, ronco, desconforto respiratório, rinite, rinorreia, infecção das vias aéreas superiores, chiado          Raro: anafilaxia, reações anafilactóides, arritmia, asma, assistolia, fibrilação atrial, bradicardia, broncoconstrição, diarreia associada a <i>C. difficile</i>, parada cardíaca, colelitíase, delírio, síndrome de DRESS, hemorragia gastrointestinal, gota, insuficiência cardíaca, sopro cardíaco, hemoptise, hipoxemia, icterícia, oligúria, anúria, pancreatite, efusão pleural, insuficiência renal, convulsão, septicemia, choque séptico, hemorragia subdural, taquicardia ventricular, atonia gastrointestinal</p>	Taketomo
<b>GENTAMICINA</b>	<p>Edema, hiper/hipotensão          Ataxia, confusão, depressão, tontura, sonolência, encefalopatia, febre, dor de cabeça, letargia, pseudomotor cerebral, convulsões, vertigem          Alopecia, eritema, coceira, purpura, rash, urticária          Hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia          Anorexia, diminuição do apetite, diarreia associada a <i>C. difficile</i>, enterocolite, náusea, salivação aumentada, esplenomegalia, estomatite, vômito, perda de peso          Agranulocitose, anemia, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, reticulócitos aumentados/diminuídos, trombocitopenia          Hepatomegalia, LFTs aumentados          Reação no local da injeção, dor no local da injeção, flebite/tromboflebite          Artralgia, dificuldade de locomoção, câibra, fasciculação, fraqueza muscular, síndrome como miastenia grave, dormência, parestesia, neuropatia periférica, tremor, fraqueza          Distúrbios visuais          Surdez (associado com concentrações séricas elevadas), zumbido          BUN aumentado, cilindros na urina, clearance de creatinina diminuído, disfunção tubular distal, síndrome como síndrome Fanconi (altas doses, uso prolongado), oligúria, falência renal, poliúria, proteinúria, creatinina sérica aumentada, necrose tubular, densidade da urina diminuída          Dispnéia, edema laríngeo, fibrose pulmonar, depressão respiratória          Reação alérgica, anafilaxia, reações anafilactóides</p>	Taketomo
<b>IMIPENEM + CILASTATINA</b>	<p>Taquicardia          Convulsão          Erupção cutânea          Diarreia, náusea, vômito          Oligúria, anúria          Flebite, tromboflebite          Raro: dor abdominal, urinálise anormal, insuficiência renal aguda, fosfatase alcalina aumentada, anafilaxia, anemia, edema angioneurótico, astenia, bilirrubina aumentada, depressão da medula óssea, BUN/creatinina aumentados, candidíase, confusão, cianose, tontura, febre, dispnéia, encefalopatia, eosinofilia, eritema multiforme, gastroenterite, glossite, alucinação, perda de audição, hematócrito diminuído, hemoglobina diminuída, anemia hemolítica, colite hemorrágica, hepatite, insuficiência hepática, hiperclorêmia, hiperidrose, hipercalemia, hipersensibilidade, hiperventilação, hiponatremia, hipotensão, icterícia, lactato desidrogenase aumentada, leucocitose, leucopenia, mioclonia, neutropenia, palpitação, pancitopenia, parestesia, dor faríngea, poliartralgia, poliúria, teste de Coombs positivo, tempo do teste de protrombina aumentado, prurido, colite pseudomembranosa, distúrbios psíquicos, sonolência, síndrome Stevens-Johnson, dor torácica, trombocitemia, trombocitopenia, zumbido, hipertrofia das papilas linguais, necrólise epidérmica tóxica, transaminases aumentadas, tremor, urticária, vertigem</p>	Taketomo
<b>LEVOFLOXACINO</b>	<p>Aneurisma da aorta ou dissecação, parada cardíaca, prolongamento do intervalo QT, Torsades de pointes, taquicardia ventricular, arritmia, dor no peito          Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade, fototoxicidade, prurido, exantema          Anemia aplásica, trombocitopenia, transtornos granulocitopênicos, anemia          Hepatite, insuficiência hepática, alteração da função hepática, aumento das enzimas hepáticas          Insuficiência renal aguda          Reação anafilática, reação de hipersensibilidade          Exacerbação da miastenia grave, ruptura do tendão, tendinite, mialgia, artralgia          Neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, aumento da pressão intracraniana, convulsão, depressão, ansiedade, pesadelos, tremores, tonturas, cefaleia, insônia          Hipoglicemia ou hiperglicemia, hipercalemia          Dispnéia          Náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, vômitos, dispepsia, diarreia associada ao <i>Clostridium difficile</i>          Vaginite, candidíase urogenital</p>	MedSUS

<b>LINEZOLIDA</b>	Cefaleia, tontura, vertigem, neuropatia periférica, convulsões Diarreia, vômito, náusea, dor abdominal, candidíase oral, descoloração da língua, disgeusia, diarreia por <i>Clostridium difficile</i> Angioedema Cefaleia Acidose láctica, hipoglicemia Contagem aumentada de eosinófilos, anemia, mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia Enzimas hepáticas alteradas, lesão hepática, elevação dos níveis de bilirrubina Prurido, rash, Síndrome de Stevens-Johnson Micose Transtorno nervo óptico Síndrome serotoninérgica Pancreatite	MedSUS
<b>MEROPENEM</b>	Dor de cabeça, dor Prurido, erupção cutânea Hipoglicemia Constipação, diarreia, glossite, náusea, oral monilíase, vômito Anemia Inflamação/reação no local da injeção, flebite/tromboflebite Apneia, faringite, pneumonia Sepsis, choque Raro: aumento abdominal, dor abdominal, agitação/delírio, agranulocitose, fosfatase alcalina aumentada, ALT aumentado, AST aumentado, anemia (hipocromica), angioedema, anorexia, ansiedade, aPTT diminuído, asma, dor nas costas, aumento da bilirrubina, bradicardia, BUN aumentado, parada cardíaca, dor no peito, arrepios, icterícia, confusão, tosse, creatinina aumentada, depressão, diaforese, tontura, dispepsia, dispnéia, disúria, eosinofilia, epistaxe, eritema multiforme, febre, flatulência, hemorragia gastrointestinal, alucinação, falência cardíaca, hematúria, hemoglobina/hematócrito diminuído, anemia hemolítica, hemoperitônio, falência hepática, hiper/hipotensão, hipervolemia, hipocalemia, hipoxia, edema no local da injeção, dor no local da injeção, insônia, obstrução intestinal, LDH aumentado, leucocitose, leucopenia, nervosismo, neutropenia, parestesia, dor pélvica, edema periférico, plaquetas diminuídas/aumentadas, efusão pleural, PT diminuído, edema pulmonar, teste de Coombs positivo, embolismo pulmonar, falência renal, desordem respiratória, convulsão, úlcera de pele, sonolência, síndrome Stevens-Johnson, síncope, taquicardia, necrólise tóxica epidérmica, incontinência urinária, urticária, monilíase vaginal, fraqueza, WBC diminuído, dor no corpo	Taketomo
<b>METRONIDAZOL</b>	Desconforto abdominal, sabor anormal na boca, diarreia, náusea Reação de Jarisch Herxheimer Tonturas, dor de cabeça Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Leucopenia Meningite asséptica, encefalopatia, convulsão e neuropatia periférica Transtorno do nervo óptico Ototoxicidade Síndrome hemolítico-urêmica Náusea, epigastria, anorexia, vômitos, diarreia, pancreatite, gosto metálico na boca, xerostomia, estomatite e glossite Neuropatia periférica, cefaleia, tontura, vertigem, ataxia, confusão mental Depressão e convulsões Neutropenia reversiva, leucopenia, trombocitopenia Exantema, prurido, edema puntiforme	MedSUS
<b>NITROFURANTOÍNA</b>	Alopecia, eritema multiforme, dermatite exfoliativa generalizada, paniculite, erupção cutânea, síndrome de Sweet Eritema multiforme Acidose, porfíria intermitente aguda Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> , perda de apetite, náusea e vômito, pancreatite, parotidite Agranulocitose, anemia, cianose, eosinofilia induzida por drogas, toxicidade hematológica, anemia hemolítica, leucopenia, metemoglobinemia Síndrome de icterícia colestática, necrose hepática, hepatite, aumento do teste de função hepática, insuficiência hepática Anafilaxia, reação de drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reação de hipersensibilidade, lúpus eritematoso sistêmico Astenia, fontanela, tontura, dor de cabeça, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, neuralgia trigeminal Miastenia ocular, neurite óptica Cristalúria, urina descolorida, nefrite intersticial aguda Pneumonia intersticial, bronquite obliterativa, edema pulmonar, fibrose pulmonar, hemorragia pulmonar, hipersensibilidade pulmonar, toxicidade pulmonar Hipertireoidismo induzido por drogas	MedSUS
<b>NORFLOXACINO</b>	Náusea, dores no estômago Tontura, dor de cabeça Aneurisma da aorta ou dissecação, intervalo QT prolongado, vasculite Síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Diarreia associada a <i>Clostridium difficile</i> Anemia, anemia aplásica, trombocitopenia Hepatite, icterícia, falência renal Reações de hipersensibilidade (grave) Miastenia gravis, exacerbação, ruptura do tendão, tendinite Neuropatia periférica, convulsões Descolamento de retina Nefrite intersticial Febre Risco de reações de fotosensibilidade Hipocalemia	Micromedex

<b>OFLOXACINO</b>	<p>Aneurisma ou dissecação da aorta, parada cardíaca, prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, vasculite, hipertensão ou hipotensão, choque, síncope</p> <p>Agranulocitose, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia</p> <p>Hepatite aguda, insuficiência hepática, necrose hepática aguda, icterícia, alterações nas enzimas hepáticas</p> <p>Parada respiratória, broncoespasmo</p> <p>Anafilaxia, reação de hipersensibilidade</p> <p>Exacerbação da miastenia gravis, ruptura do tendão, tendinite, artralgia, mialgia</p> <p>Fototoxicidade, fotossensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, exantema, prurido</p> <p>Hipoglicemia ou hiperglicemia</p> <p>Exacerbação da doença extrapiramidal, neurotoxicidade, neuropatia periférica, pseudotumor cerebral, aumento da pressão intracraniana, depressão, alucinações, tonturas, cefaleia, insônia, convulsão</p> <p>Insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, albuminúria, anúria, disúria, glicosúria, hematúria, alteração na concentração urinária proteinúria</p> <p>Angioedema, febre</p> <p>Diarreia, náusea, vômitos, diarreia associada ao <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Prurido nos órgãos genitais femininos, vaginite</p>	MedSUS/ Taketomo
<b>OXACILINA</b>	<p>Febre</p> <p>Rash</p> <p>Diarréia, náusea, vômito</p> <p>Agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia</p> <p>Hepatotoxicidade, AST aumentado</p> <p>Nefrite intersticial aguda, hematuria</p> <p>Reações semelhantes à doença do soro</p> <p>Hematúria e azotemia podem ocorrer em neonatos e crianças recebendo altas doses de oxacilina</p> <p>Casos de hepatite aguda e elevações reversíveis de transaminases séricas foram reportadas</p>	Taketomo
<b>OXITETRACILINA</b>	<p>Fototoxicidade, rash maculopapular e eritematoso, dermatite esfoliativa</p> <p>Hipoglicemia, descoloração microscópica da tireóide</p> <p>Úlcera gastrointestinal, superinfecção gastrointestinal, descoloração dos dentes, náusea, vômito, diarreia, anorexia, glossite e disfagia</p> <p>Purpura trombocitopenica, anemia, neutropenia, anemia hemolítica, púrpura não-trombocitopênica e trombocitopenia, anemia aplásica, eosinifilia</p> <p>Hepatotoxicidade</p> <p>Reações de hipersensibilidade</p> <p>Fontanela abaulada, pseudotumor cerebral</p> <p>Nefrotoxicidade</p>	Micromedex
<b>PIPERACILINA + TAZOBACTAN</b>	<p>Dor no peito, edema, hipertensão</p> <p>Agitação, ansiedade, tontura, febre, dor de cabeça, insônia, dor</p> <p>Prurido, rash</p> <p>Dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, náusea, mudanças nas fezes, vômito</p> <p>AST aumentado</p> <p>Abcesso, reação local, flebite</p> <p>Dispneia, faringite, rinite</p> <p>Infecção, monilíase, sepse</p> <p>Raro: agranulocitose, reações anafiláticas/anafilatóides, anemia, arritmia, artralgia, fibrilação atrial, dor lombar, bradicardia, broncoespasmos, diarreia associada a <i>C. difficile</i>, candidíase, parada cardíaca, falência cardíaca, icterícia colestática, falência circulatória, confusão, convulsão, tosse, depressão, diaforese, disúria, sangramento nasal, eritema multiforme, flatulência, rubor, gastrite, prurido genital, alucinação, hematuria, anemia hemolítica, hemorragia, hepatite, soluço, hipoglicemia, hipocalemia, hipotensão, íleo paralítico, incontinência, inflamação, reação no local da injeção, nefrite intersticial, leucorréia, mal-estar, isquemia mesentérica, mialgia, infarto, oligúria, pancitopenia, fotofobia, edema pulmonar, embolismo pulmonar, purpura, falência renal, rigor, síndrome Stevens-Johnson, síncope, taquicardia, disgeusia, sede, trombocitopenia, trombocitose, tromboflebite, zumbido, necrólise epidérmica tóxica, tremor, estomatite ulcerativa, retenção urinária, vaginite, fibrilação ventricular, vertigem</p>	Taketomo
<b>POLIMIXINA B</b>	<p>Rubor facial</p> <p>Neurotoxicidade (irritabilidade, sonolência, ataxia, parestesia perioral, visão borrada, dormência nas extremidades): tontura, febre por medicamento, irritação das meninges com administração intratecal</p> <p>Urticária</p> <p>Hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia</p> <p>Dor no local da injeção</p> <p>Bloqueio neuromuscular, fraqueza</p> <p>Nefrotoxicidade</p> <p>Parada respiratória</p> <p>Reação anafilatóide</p>	Taketomo
<b>SULFADIAZINA</b>	<p>Porfíria aguda intermitente, bócio, hipoglicemia</p> <p>Cristalúria, diurese, doenças renais, nefrolitíase</p> <p>Hipoprotrombinemia adquirida, agranulocitose, anemia apástica, anemia hemolítica, leucopenia, metemoglobinemia, púrpura, trombocitopenia</p> <p>Miocardite alérgica</p> <p>Fotossensibilidade, prurido, exantema, necrólise epidérmica tóxica, urticária</p> <p>Dor abdominal, diarreia, perda de apetite, náusea, pancreatite, estomatite, vômito</p> <p>Hepatite</p> <p>Anafilaxia, reação de hipersensibilidade, lúpus eritematoso, poliartrite nodosa</p> <p>Ataxia, encefalopatia, dor de cabeça, insônia, neurite periférica, convulsões, vertigem</p> <p>Depósito conjuntival, hiperemia conjuntival, edema periorbital</p> <p>Hiperpirexia induzida por medicamento</p> <p>Doença do soro induzida por medicamento</p> <p>Depressão, alucinações</p> <p>Zumbido</p> <p>Artralgia</p> <p>Tremores</p>	MedSUS

<p><b>SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA</b></p>	<p>Náusea, vômito, colite pseudomembranosa, pancreatite, estomatite, glossite, dor abdominal, anorexia e diarreia Exantema, urticária, fotossensibilidade, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Porfiria intermitente aguda, hipoglicemia Agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, desordem do sistema hematopoiético, neutropenia e trombocitopenia, leucopenia Necrose hepática fulminante Reação de hiperssensibilidade Cefaleia, tontura, letargia, neurite periférica, ataxia, vertigem, convulsões, alucinações, apatia, psicose Miopatia, ototoxicidade Nefrotoxicidade, urolitíase</p>	<p>MedSUS</p>
<p><b>TEICoplanina</b></p>	<p>Eritema, prurido, rash Febre Síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Trombocitopenia Anafilaxia, reações de hiperssensibilidade Falência renal Ototoxicidade Síndrome do homem vermelho</p>	<p>Micromedex</p>
<p><b>TICARCILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO</b></p>	<p>Confusão, sonolência, febre, dor de cabeça, reação de Jarisch-Herxheimer, convulsão Eritema multiforme, prurido, rash, Stevens-Johnson syndrome, necrólise epidérmica tóxica, urticária Desequilíbrio eletrolítico Colite por <i>Clostridium difficile</i>, diarreia, náusea, vômito Sangramento, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, teste de Coombs positivo, tempo do teste de protrombina prolongado, trombocitopenia Hepatotoxicidade, icterícia Reação no local da injeção (dor, queimação, endurecimento), tromboflebite Mioclonia BUN elevado, nefrite intersticial aguda, creatinina sérica aumentada Anafilaxia, reações de hiperssensibilidade</p>	<p>Taketomo</p>
<p><b>TIGECICLINA</b></p>	<p>Tontura, dor de cabeça Rash Hipoproteinemia Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, vômito Anemia Fosfatase alcalina aumentada, ALT aumentado, amilase aumentada, AST aumentada, bilirrubina aumentada Flebite Fraqueza BUN aumentado Cura anormal, abscesso, infecção Raro: fezes anormais, reações de anafilaxia/anafilactoides, anorexia, aPTT prolongado, calafrios, creatinina aumentada, eosinofilia, colestase hepática, hipocalcemia, hipoglicemia, hiponatremia, edema no local da injeção, inflamação no local da injeção, icterícia, leucorréia, pancreatite aguda, prurido, PT prolongado, choque séptico, disgeusia, trombocitopenia, tromboflebite, monilíase vaginal, vaginite</p>	<p>Taketomo</p>
<p><b>TROBAMICINA</b></p>	<p>Confusão, desorientação, tonteira, febre, dor de cabeça, letargia, vertigem Dermatite esfoliativa, coceira, rash, urticária Níveis séricos de cálcio, magnésio, potássio e/ou sódio diminuídos Diarreia, náusea, vômito Anemia, eosinofilia, granulocitopenia, leucocitose, leucopenia, trombocitopenia ALT aumentado, AST aumentado, bilirrubina aumentada, LDH aumentado Dor no local da injeção Perda de audição, ototoxicidade, zumbido Cilindrúria, BUN aumentado, creatinina sérica aumentada, oligúria, proteinúria</p>	<p>Taketomo</p>
<p><b>VANCOMICINA</b></p>	<p>INJEÇÃO: Hipotensão acompanhada de rubor Calafrio, febre Rash eritematoso na face e tronco Eosinofilia, neutropenia reversível Flebite Raro: Rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), ototoxicidade, falência renal, Stevens-Johnson síndrome, trombocitopenia, vasculite</p> <p>ORAL: Edema periférico Fadiga, febre, dor de cabeça Dor abdominal, "bad taste" ( com solução oral), diarreia, flatulência, náusea, vômito Infecção do trato urinário Dor nas costas Raro: Creatinina aumentada, nefrite intersticial, ototoxicidade, falência renal, insuficiência renal, trombocitopenia, vasculite</p>	<p>Taketomo</p>

<b>ANFOTERICINA B</b>	Reação de hipersensibilidade, anafilaxia Parada cardíaca, bradicardia, parada cardiorrespiratória, disritmia, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, fenômeno de Raynaud, tromboflebite, fibrilação ventricular, hipotensão, hipertensão Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermal tóxica Flebite, exantema, prurido, eritema, dor no local da injeção	MedSUS
<b>ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO</b>	Hipocalcemia, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipernatremia, hiponatremia, hipotermia Diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal Agranulocitose, anemia, trombocitopenia Hepatotoxicidade, aumento do nível sérico de enzimas hepáticas, icterícia Artralgia, mialgia Confusão mental, astenia, tontura, encefalopatia, cefaleia, parkinsonismo, neuropatia periférica Perda de audição, tinnito Delirium Nefrotoxicidade, anúria, oligúria, acidose renal tubular Broncoespasmo, dispneia, insuficiência respiratória, taquipneia, sibilos Febre, calafrios	
<b>CETOCONAZOL</b>	Prurido Dor abdominal, náusea, vômito Raro: fontanela protraindo, calafrios, depressão, diarreia, tontura, febre, ginecomastia, dor de cabeça, anemia hemolítica, hepatotoxicidade, impotência, leucopenia, fotofobia, sonolência, trombocitopenia  Altas doses pode diminuir função adrenocortical e diminuir concentrações de testosterona sérica	Taketomo
<b>FLUCITOSINA</b>	Dor abdominal, diarreia, náusea, vômito Confusão, dor de cabeça Alucinação Cardiotoxicidade Hemorragia gastrointestinal Leucopenia, mielossupressão, trombocitopenia Falência renal	Micromedex
<b>FLUCONAZOL</b>	Náusea, dor abdominal, diarreia, vômito Prolongamento do intervalo QT, Torsades de pointes Alopecia, erupção maculopapular, prurido, exantema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica Hipopotassemia Agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia Hepatotoxicidade, elevação das transaminases Anafilaxia, reação de hipersensibilidade Cefaleia, tontura, convulsão Amenorreia, aborto espontâneo Angioedema+	MedSUS
<b>ITRACONAZOL</b>	Náusea, vômito, dor abdominal, constipação, flatulência, má digestão, enterocolite pseudomembranosa, pancreatite Cefaleia, tontura, tremor, fadiga, sonolência, confusão mental, neuropatia periférica Rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, tosse, dispneia, edema pulmonar Exantema, prurido, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritoderma esfoliativa, fotossensibilidade Edema, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, dor no peito Hipertigliceridemia, hipopotassemia, ginecomastia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocortisolismo secundário Alteração da função hepática, aumento das enzimas hepáticas, colestase, hepatotoxicidade Mialgia, artralgia, rabdomiólise Cistite, doenças infecciosas do trato urinário, albuminúria Febre Diminuição da libido e disfunção erétil Euforia, delírio Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia Anafilaxia, reação de hipersensibilidade, doença do soro, angioedema Perda de audição	MedSUS/ Taketomo
<b>MICAFUNGINA</b>	Fibrilação atrial, bradicardia, edema, rubor facial, hiper/hipotensão, edema periférico, flebite, taquicardia Ansiedade, tontura, fadiga, febre, dor de cabeça, insônia Prurido, erupção cutânea Hipervolemia, hiper/hipoglicemia, hiper/hipocalcemia, hipernatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia Dor abdominal, anorexia, constipação, diarreia, dispepsia, inflamação da mucosa gastrointestinal, náusea, vômito Anemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia Aumento de ALT, AST e fosfatase alcalina aumentados Flebite Dor lombar, rigor Tosse, dispneia, sangramento nasal Bacteremia, sepse Raro: acidose, falência renal aguda, reações anafilactoides, anúria, apneia, arritmia, artralgia, fibrilação atrial, BUN aumentado, parada cardíaca coagulopatia, creatinina aumentada, cianose, trombose venosa profunda, delírio, coagulação intravascular disseminada, encefalopatia, eritema multiforme, edema facial, hemoglobinúria, hemólise, anemia hemolítica, disfunção hepática, insuficiência hepática, hepatite, lesão hepática, hepatomegalia, soluços, hiperbilirrubinemia, hiponatremia, hipoxia, infecção, necrose no local da injeção, trombose no local da injeção, hemorragia intracraniana, icterícia, oligúria, pancitopenia, pneumonia, embolismo pulmonar, falência renal, necrose tubular renal, convulsões, choque, necrose da pele, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura trombocitopênica trombótica, tromboflebite, necrólise epidérmica tóxica, urticária, vasodilatação, WBC diminuído	Taketomo

<p><b>POSACONAZOL</b></p>	<p>Edema, hiper/hipotensão, taquicardia          Ansiedade, tontura, fadiga, febre, dor de cabeça, insônia, dor          Desidratação, hiperglicemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia          Dor abdominal, anorexia, constipação, diarreia, dispepsia, mucosite, náusea, candidíase oral, comito, perda de peso          Hemorragia vaginal          Anemia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia          Fosfatase alcalina aumentada, ALT aumentado, AST aumentado, hiperbilirrubinemia          Artralgia, dor lombar, dor musculoesquelética, rigidez, fraqueza          Tosse, dispnéia, sangramento nasal, faringite, pneumonia, infecção das vias aéreas superiores          Bacteremia, infecção por citomegalovírus, suor, <i>Herpes simplex</i>          Raro: falência renal aguda, insuficiência adrenal, reação alérgica, fibrilação atrial, colestase, fração de ejeção diminuída, síndrome hemolítico-urêmica, falência hepática, hepatite, hepatomegalia, hipersensibilidade, icterícia, parestesia, embolismo pulmonar, prolongamento do intervalo QT, síncope, púrpura trombocitopênica trombótica, torsade de pointes</p>	<p>Taketomo</p>
<p><b>VORICONAZOL</b></p>	<p>Taquicardia          Arrepios, febre, alucinação, dor de cabeça          Erupção cutânea          Hipocalemia          Náusea e vômito          Aumento da fosfatase alcalina, ALT e AST, icterícia colestática          Mudanças visuais (dependente da dose)          Creatinina aumentada          Raro: necrose tubular aguda, insuficiência adeno-cortical, reação alérgica, alopecia, reação anafilatóide, ataxia, arritmia atrial, fibrilação atrial, bloqueio AV, bigemismo, depressão da medula óssea, necrose óssea, bradicardia, edema cerebral, atraso ou bloqueio de impulsos elétricos cardíacos, parada cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, dor no peito, insuficiência cardíaca, colecistite, colelitíase, cromatopsia, daltonismo, coma, cianose, delírio, demência, despersonalização, depressão, diabetes insipidus, diarreia, lúpus eritematoso discoide, perfuração de úlcera duodenal, trombose venosa profunda, dispnéia, edema, encefalopatia, endocardite, eritema multifórmico, dermatite esfoliativa, sintomas extrapiramidais, erupção fixa medicamentosa, hemorragia gastrointestinal, tolerância à glicose diminuída, síndrome Guillain-Barré, falência hepática, hepatite, hidronefrose, hipercolesterolemia, hipoxia, perfuração intestinal, hipertensão intracraniana, edema pulmonar, linfadenopatia, linfangite, melanoma, falência múltipla dos órgãos, miastenia, miopatia, nefrite, nefrose, neuropatia, cegueira noturna, arritmia nodal, crise oculogírica, atrofia ótica, neurite ótica, osteomalacia, osteoporose, palpitação, pancreatite, papiledema, parestesia, edema periférico, peritonite, petéquias, fotossensibilidade, efusão pleural, hipotensão postural, colite pseudomembranosa, pseudoporfiria, psicose, embolismo pulmonar, púrpura, prolongamento do intervalo QT, falência renal aguda, síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, hemorragia na retina, convulsão, sepse, esplenomegalia, carcinoma de células escamosas da pele, síndrome Stevens-Johnson, ideias suicidas, contração ventricular prematura, taquicardia supraventricular, síncope, tromboflebite, púrpura trombocitopênica trombótica, necrólise epidérmica tóxica, uremia, retenção urinária, urte, vasodilatação, arritmia ventricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, defeito do campo visual</p>	<p>Taketomo</p>



Registro de reação adversa (alergias) a medicamento:

Data	Medicamento suspeito	Reação:

( 1 ) sim ( 2 ) não

Desfecho do caso:

( ) curado ( ) recuperando ( ) continua no tratamento ( ) óbito ( ) outro \_\_\_\_\_

Data da alta: \_\_/\_\_/\_\_.





## 3) Suspeita de RAM

Descrição da RAM: \_\_\_\_\_

---



---



---

Tratamento específico da RAM: \_\_\_\_\_

---

Classificação:

quanto ao mecanismo de ação: ( ) Tipo A ( ) Tipo B

quanto a gravidade: ( ) Grave ( ) Moderada ( ) Leve

quanto a causalidade:

( ) Definida ( ) Provável ( ) Possível ( ) Improvável ( ) Duvidosa

Duração (dias) : \_\_\_\_\_

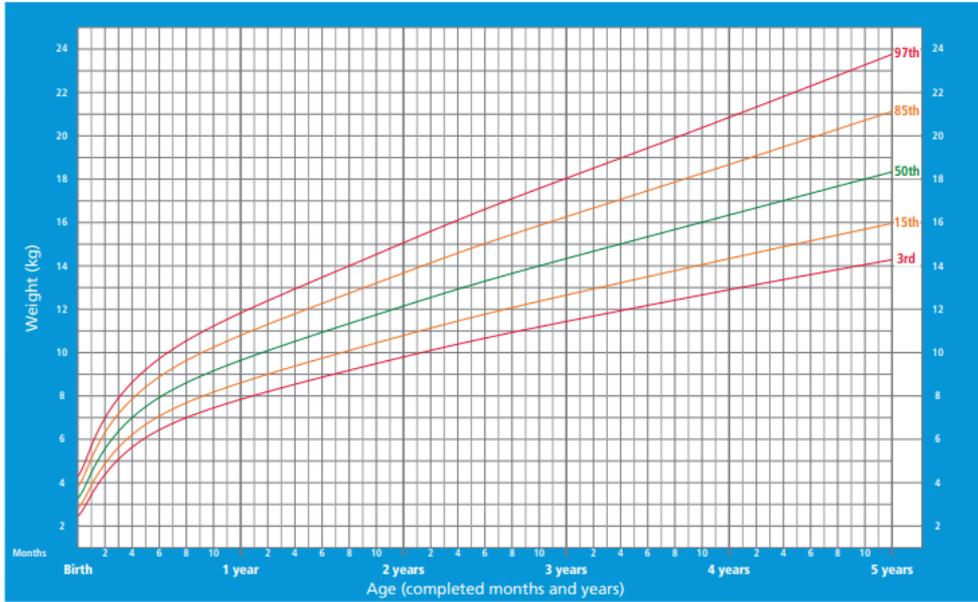
Interação medicamentosa:

Fármaco 1	Fármaco 2	Efeito descrito	Efeito observado	Gravidade

**ANEXO 3 – Curvas de crescimento para meninos e meninas com idade de 0 a 5 anos e 5 anos a 10 anos.**

**Weight-for-age BOYS**

Birth to 5 years (percentiles)

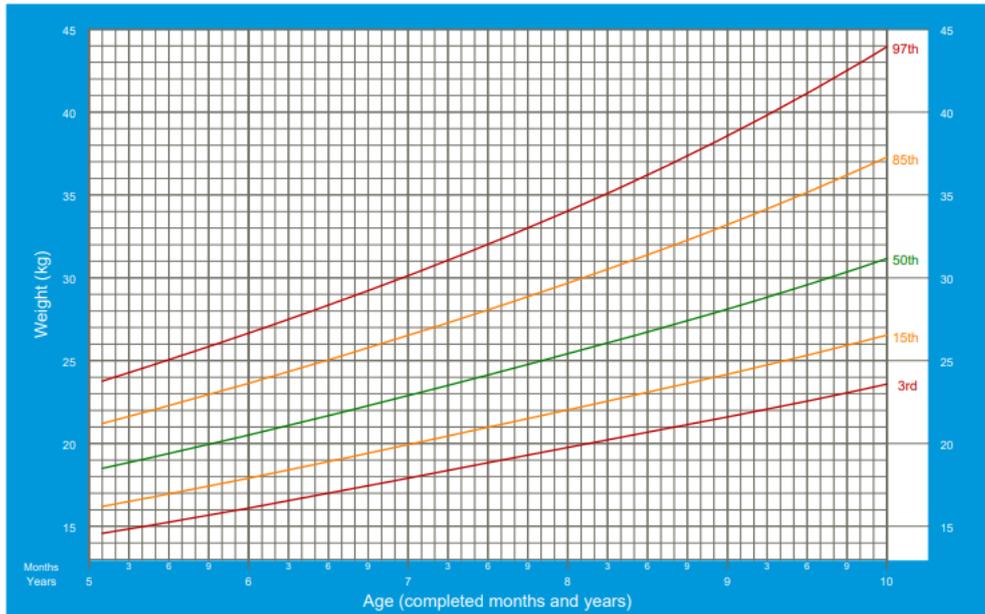


WHO Child Growth Standards

Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

**Weight-for-age BOYS**

5 to 10 years (percentiles)

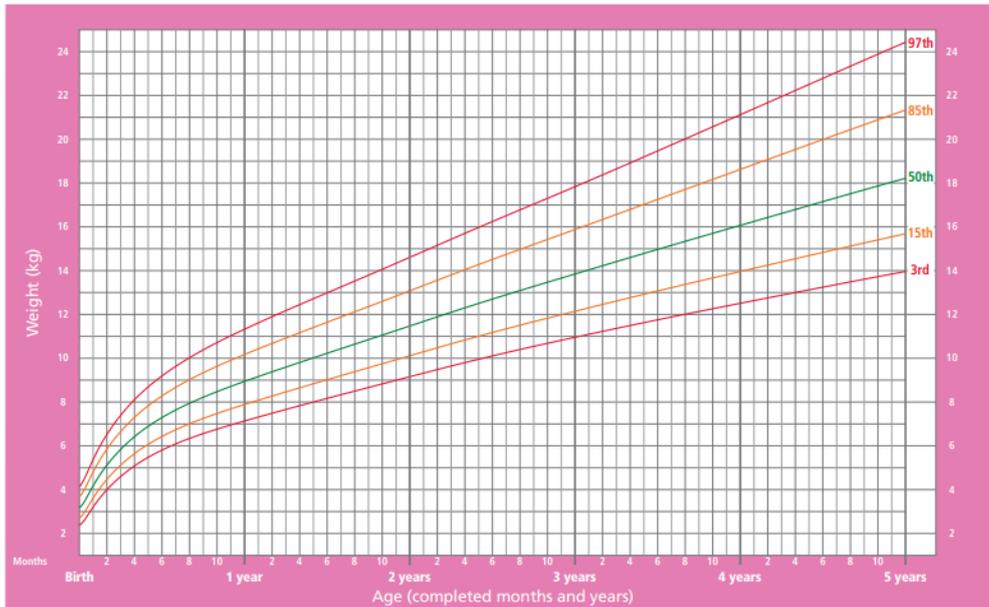


2007 WHO Reference

Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

## Weight-for-age GIRLS

Birth to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

## Weight-for-age GIRLS

5 to 10 years (percentiles)



2007 WHO Reference

Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

## AENXO 4 – Parecer de Aprovação

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL  
HCPA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL\_

**Pesquisador:** Isabela Heineck

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 12796619.5.3001.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.458.868

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo de coorte prospectiva que será realizado no HCPA (coparticipante) pela Faculdade de Farmácia da UFRGS. O estudo se propõe a investigar reações adversas a antimicrobianos em pacientes pediátricos internados em um hospital universitário no sul do Brasil. Serão incluídos pacientes com idade entre 0 e 16 anos e 11 meses, hospitalizados por mais de 48 horas e que tenham utilizado antimicrobianos por mais de 24 horas. Serão excluídos pacientes em UTI, emergência, centro cirúrgico e pós-operatório e oncológicos. O desfecho avaliado será a suspeita de reações adversas a antimicrobianos. O estudo não apresenta cálculo amostral e incluirá pacientes por um período de 6 meses.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo geral:** Investigar reações adversas a antimicrobianos em pacientes pediátricos internados em um hospital terciário no sul do Brasil.

**Objetivos específicos:**

- Determinar a incidência de RAM por antimicrobianos e classificá-las de acordo com o tipo, gravidade, causalidade e evitabilidade.
- Descrever os fatores de risco relacionados às RAM, o manejo das reações adversas e os desfechos relacionados ao evento.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.380 sala 2229  
 Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903  
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
 Telefone: (51)3369-7640 Fax: (51)3369-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL &  
HCPA**



Continuação do Parecer: 3-453.888

- Determinar o perfil e frequência de uso de antimicrobianos em crianças e adolescentes no hospital.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Quebra de confidencialidade e desconforto à equipe, cuidadores e pacientes no que se refere a prestação de informações sobre o caso.

**Benefícios:** Aprimorar a cultura de segurança no hospital, bem como contribuir com a promoção de literatura científica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O tema de estudo é relevante, visto que aborda um tema pouco explorada na literatura que são as reações adversas a medicamentos em crianças.

Serão considerados casos de crianças com suspeitas de RAM para qualquer antimicrobiano de uso sistêmico durante sua internação ou enquanto estiverem na enfermaria. Serão tratados como suspeitas de reação adversas aos antimicrobianos os casos que envolverem resposta prejudicial ou indesejável, não-intencional, manifestada após a administração do medicamento em doses normalmente utilizadas. Serão avaliadas as suspeitas relatadas ou registradas pela equipe nos prontuários bem como aquelas identificadas pelos pesquisadores a partir da coleta de dados nos prontuários. Alterações em exames laboratoriais e uso de medicamentos comumente utilizados para tratar RAM, como anti-histamínicos, por exemplo, podem indicar RAM. Se a mesma reação suspeita ao mesmo antimicrobiano ocorrer no mesmo paciente em diversas ocasiões durante uma única internação, isso será registrado como um episódio de RAM. Se a mesma reação suspeita ao mesmo medicamento ocorrer no mesmo paciente em uma internação subsequente, isso será registrado como um novo episódio. Serão feitas referências para a internação anterior e a subsequente, respectivamente. Todas as reações que ocorrerem como consequência de erros de prescrição ou administração serão excluídas, incluindo administração de medicação para pacientes com alergia conhecida à mesma.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

**Apresentados:**

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido;

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (equipe);

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (responsáveis);

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2228			
Bairro: Santa Cecília		CEP: 91.035-603	
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE		
Telefone: (51)3359-7640	Fax: (51)3359-7640	E-mail: ocp@hcpa.edu.br	

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL é  
HCPA**



Continuação do Parecer: 3.453.688

**Recomendações:**

\* Não foi possível visualizar a equipe colaboradora (conforme projeto e termos de compromisso adicionados) no cadastro da Plataforma Brasil, verificar se estão incluídas e, se for o caso, readequar.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.407.485 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 08/07/2019. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão 08/07/2019, TCLE equipe versão 13/05/2019, TCLE responsáveis versão 08/07/2019, TALE versão 08/07/2019 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 200 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na Intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.380 sala 2229	
Bairro: Santa Cecília	CEP: 91.035-903
UF: RS	Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3369-7640	Fax: (51)3369-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL &  
HCPA**



Continuação do Parecer: 3.458.888

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1372831.pdf	08/07/2019 19:27:05		Aceito
Outros	Delegacao_novo.pdf	08/07/2019 19:23:33	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Resposta_HCPA.pdf	08/07/2019 19:14:36	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_HCPA.pdf	08/07/2019 19:14:06	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_HCPA.pdf	08/07/2019 19:13:32	Isabela Heineck	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido_HCPA.pdf	08/07/2019 19:12:41	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	31/05/2019 08:38:44	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Ficha_coleta.pdf	31/05/2019 08:33:59	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	13/05/2019 21:48:22	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_equipe.pdf	13/05/2019 21:47:52	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	13/05/2019 21:47:36	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	09/05/2019 10:20:39	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_utilizacao_de_dados.pdf	22/04/2019 21:42:36	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Delegacao.pdf	22/04/2019 21:40:28	Isabela Heineck	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3363-7640 Fax: (51)3363-7640 E-mail: cnp@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL &  
HCPA



Continuação do Parecer: 3.458.888

Parecer Anterior	Compesq.pdf	22/04/2019 21:39:49	Isabela Heineck	Aceito
------------------	-------------	------------------------	-----------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2019

---

Assinado por:  
Marcela Mooellin Raymundo  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.360 sala 2009  
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

**ANEXO 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Funcionários****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - FUNCIONÁRIOS**

Título do Projeto: “Estudo das Reações Adversas a antimicrobianos em Crianças Internadas em um Hospital Terciário do Sul do Brasil”.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é monitorar se ocorre reação adversa a antimicrobianos em pacientes pediátricos durante a internação. Esta pesquisa está sendo realizada pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com coparticipação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: fornecer informações complementares ao prontuário sobre alguma reação adversa observada em pacientes pediátricos.

Não são conhecidos riscos decorrentes da participação na pesquisa.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos contribuindo para o aumento do conhecimento sobre reações adversas a antimicrobianos em crianças e aprimorando a cultura de segurança no hospital, gerando benefícios aos futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao vínculo institucional que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Professora Isabela Heineck, pelo telefone 3308-5437, com o pesquisador Luísa Rodrigues Furtado Leitzke, pelo telefone 3308-5437 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_

Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_

Assinatura

**ANEXO 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os Responsáveis dos pacientes****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – RESPONSÁVEIS**

Título do Projeto: “Estudo das Reações Adversas a Antimicrobianos em Crianças Internadas em um Hospital Terciário do Sul do Brasil”.

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é monitorar se ocorre reação adversa ao uso de antimicrobiano no paciente durante a internação. Esta pesquisa está sendo realizada pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) com coparticipação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: Consulta ao prontuário do paciente, exames e prescrições, conversa com a equipe médica e de enfermagem sobre o evento e, se necessário, contato com o paciente ou familiar.

Não são conhecidos riscos decorrentes da participação na pesquisa.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são indiretos contribuindo para o aumento do conhecimento sobre reações adversas a antimicrobianos em crianças e aprimorando a cultura de segurança no hospital, gerando benefícios aos futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Professora Isabela Heineck, pelo telefone 3308-5437, com o pesquisador Luísa Rodrigues Furtado Leitzke, pelo telefone 3308-5437 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_

Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_

Assinatura