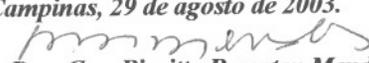


ADRIANA SAFIOTI DE TOLEDO

EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS
AVALIAÇÃO DE FICHAS DE ATENDIMENTO DE URGÊNCIA,
HOSPITAL DE CLÍNICAS, UNICAMP, 2001

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia da Enfermeira - Adriana Safioti de Toledo.

Campinas, 29 de agosto de 2003.


Prof. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes
- Orientadora -

CAMPINAS

2003

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ADRIANA SAFIOTI DE TOLEDO

EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS
AValiação DE FICHAS DE ATENDIMENTO DE URGÊNCIA,
HOSPITAL DE CLÍNICAS, UNICAMP, 2001

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
À PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS PARA OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE MESTRE EM FARMACOLOGIA

Orientadora: Profa.Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes

CAMPINAS

2003

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	T575e
V	EX
TOMBO BC/	02662
PROC.	16-86-05
C	<input type="checkbox"/>
	D <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11,00
DATA	3/3/05
Nº CPD	

Bergsten 345118

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T575e Toledo, Adriana Safioti
Eventos adversos a medicamentos em crianças -
Avaliação de fichas de atendimento de urgência, Hospital
de Clínicas, Unicamp, 2001. / Adriana Safioti de Toledo.
Campinas, SP: [133], 2003.

Orientador: Gun Birgitta Bergsten Mendes.

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Farmacoepidemiologia 2 Pediatría 3. Medicamentos
4. Intoxicações. I Gun Birgitta Bergsten Mendes. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ADRIANA SAFIOTI DE TOLEDO

Orientador: PROF^a. DR^a. GUN BIRGITTA BERGSTEN MENDES

MEMBROS

- 1. Profa.Dra.Gun Birgitta Bergsten-Mendes**
- 2. Profa.Dra.Helenice Bosco de Oliveira**
- 3. Profa.Dra.Sonia Gil Costa**
- 4. Prof.Dr.Ronan José Vieira**
- 5. Profa.Dra.Nicloina Silvana Romano-Liebar**

**Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas**

DATA: 29/08/2003

200506421

Ao meu tio, Waldemar Saffiotti

"Absolutamente não é preciso, nem ao menos desejado, tomar partido em meu favor, ao contrário, uma dose de curiosidade, mesmo com uma resistência itônica, me pareceria uma postura incomparavelmente mais inteligente"
(Nietzsche, 1888)

*Aos meus pais, Stamir e Éda Marina,
 eternamente ao meu lado... incondicionalmente!*

AGRADECIMENTOS

Minha orientadora e incentivadora,

Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten-Mendes.

Meu mestre, Prof. Dr. Ronan José Vieira.

Meus amigos e colegas, Yorly Torrico, Grace Pfaffenbach,

Sandra M. F. Lima, Priscila X. D. Ferreira, Márcia

R. L. Costa, Murilo Freitas Dias, Sueli Moreira de Melo,

Maria José Néder Batista, Messias de Jesus, Maria

Benedicta Puecker, Profa. Dra. Helenice Bosco de Oliveira,

Prof. Dr. Édson Antunes, Vera Lúcia S. F. Leite, Maria

Teresa de Oliveira.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	XIII
GLOSSÁRIO.....	XV
RESUMO.....	XXIII
ABSTRACT.....	XXV
1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1. FARMACOEPIDEMIOLOGIA.....	28
1.2. ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	29
1.3. FARMACOVIGILÂNCIA	30
1.4. PROGRAMAS DE FARMACOVIGILÂNCIA	34
1.5. AVALIAÇÃO DE CAUSALIDADE EM FARMACOVIGILÂNCIA	36
1.6. INEFICÁCIA TERAPÊUTICA COMO EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTOS	42
1.7. INTOXICAÇÃO COMO EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO	42
1.8. FARMACOVIGILÂNCIA EM PEDIATRIA.....	44
2. OBJETIVO.....	51
2.1. OBJETIVO GERAL.....	51
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51

3. MÉTODOS	53
3.1. DESENHO DO ESTUDO	53
3.2. ESTUDO REALIZADO NO PS-PEDIATRIA.....	53
3.2.1. Tamanho da amostra.....	53
3.2.2. Critério de inclusão.....	54
3.2.3. Fonte dos dados	54
3.2.4. Coleta de dados.....	54
3.2.5. Análise dos dados	55
3.2.6. Critérios para suspeitar de Reações Adversas e de Ineficácia Terapêutica.....	56
3.3. ESTUDO REALIZADO NO CCI	56
3.3.1. Tamanho da amostra.....	57
3.3.2. Critério de inclusão.....	57
3.3.3. Fonte dos dados	58
3.3.4. Coleta de dados.....	58
4. RESULTADOS	61
4.1. ANÁLISE DAS FICHAS DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM IDADE < 15 ANOS, PS-PED, HC, UNICAMP, 2001, PARA OS QUAIS FOI FEITA SUSPEITA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS.....	61
4.1.1. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade <15 anos, PS/PED, HC, UNICAMP, 2001, para os quais foi feita suspeita de Reações Adversas a medicamentos	66
4.1.2. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade < 15 anos, PS-PED, HC, UNICAMP, 2001, para os quais foi feita suspeita de ineficácia do tratamento	72

4.2. ANÁLISE DAS FICHAS DE ATENDIMENTO DE PACIENTES COM IDADE <15 ANOS, CCI, HC, UNICAMP, 2001, POR EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS	74
4.2.1. <i>Análise das fichas de atendimento telefônico de pacientes com idade <15 anos, CCI, HC, UNICAMP, 2001, por eventos adversos a medicamentos</i>	75
4.2.2. <i>Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade <15 anos, atendidos no CCI, HC, UNICAMP, 2001, por eventos adversos a medicamentos</i>	80
5. DISCUSSÃO	88
5.1. PRONTO SOCORRO DE PEDIATRIA.....	90
5.2. CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES.....	97
5.2.1. <i>Atendimentos telefônicos do CCI.....</i>	98
5.2.2. <i>Atendimentos do CCI no PS</i>	98
5.2.3. <i>Atividades de Farmacovigilância em atendimentos de urgência no HC, Unicamp.</i>	102
6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	108
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
8. BIBLIOGRAFIA	120
9. ANEXOS	129
9.1. ANEXO 1	130
9.1. ANEXO 2	131
9.1. ANEXO 3	132

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estudos prospectivos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em crianças não hospitalizadas	46
Quadro 2. Algoritmo de Naranjo.....	60
Quadro 3. Distribuição dos pacientes com suspeita de reações adversas a medicamentos atendidos no PS-PED, HC, Unicamp, 2001, <i>segundo sexo, idade, diagnósticos, medicamentos, manifestações clínicas e o tipo de reação adversa</i>	69
Quadro 4. Sexo, idade, diagnóstico e patologia de base dos pacientes atendidos no PS-PED, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de ineficácia do tratamento, e os medicamentos envolvidos.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos	61
Tabela 2. Queixas e diagnósticos registrados no item <i>Diagnóstico</i> da ficha de notificação dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos	62
Tabela 3. Medicamentos envolvidos nos 38 atendimentos do PS-Pediatria, HC-Unicamp em 2001, nos quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos	63
Tabela 4. Tipos dos possíveis eventos adversos a medicamentos, PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001	65
Tabela 5. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001 para os quais foi feita a suspeita de Reação Adversa a Medicamentos	66
Tabela 6. Medicamentos envolvidos nas 26 suspeitas de reações adversas a medicamentos nos atendimentos do Pronto Socorro de Pediatria, HC-Unicamp, 2001.....	67

Tabela 7. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de ineficácia do medicamento	72
Tabela 8. Distribuição dos atendimentos de pacientes com idade < 15 anos por eventos adversos a medicamentos, CCI, HC, Unicamp, 2001, <i>quanto ao tipo</i> 74	
Tabela 9. Tipo de ocorrência dos eventos adversos a medicamentos registrados nos atendimentos telefônicos envolvendo pacientes com idade < 15 anos, CCI, HC, Unicamp, 2001	76
Tabela 10. Distribuição dos pacientes atendidos no CCI, HC, Unicamp, 2001, atendimentos telefônicos, <i>segundo circunstâncias, os 2 medicamentos mais frequentes e as manifestações clínicas</i>	78
Tabela 11. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos pelo CCI no PS/Unicamp, 2001, por evento adverso a medicamento.....	80
Tabela 12. Distribuição dos pacientes atendidos no CCI, HC, Unicamp, 2001, atendimentos no PS, <i>segundo ocorrência</i>	81
Tabela 13. Distribuição dos medicamentos envolvidos nos atendimentos no CCI, HC, Unicamp, 2001, segundo idade, sexo, medicamentos, manifestações clínicas, circunstância e ocorrência.	83
Tabela 14. Distribuição dos pacientes atendidos pelo CCI, HC, Unicamp, 2001, PS/Unicamp para os quais foi levantada suspeita de RAM, <i>segundo sexo, idade, medicamento, manifestações clínicas e a classificação da RAM</i>	87

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- a Anos
- ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATC Anatomical Therapeutic and Chemical Classification Index
- C.E.C.I. Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias
- CCI. Centro de Controle de Intoxicações
- CID Código Internacional de Doenças
- CIOMS Conselho para Organização Internacional das Ciências Médicas
- CNMM Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
- CVS Centro de Vigilância Sanitária
- EUA Estados Unidos da América
- EUM Estudo de utilização de medicamentos
- Ex. Exemplo
- FDA Food Drug and Administration

- HC Hospital de clínicas
- IP Ineficácia Terapêutica
- m Meses
- MMII Membros Inferiores
- OMS Organização Mundial de Saúde
- P.E.R.I. Programa Estadual de Controle de Iatrogenias
- PED Pediatria
- PS Pronto Socorro
- RAM Reações Adversas a Medicamentos
- sic Segundo informação colhida
- SINITOX Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas
- UNESCO United Nations Educational Scientific and Cultural Organization
- UNICAMP Universidade Estadual de Campinas
- WHO World Health Organization

GLOSSÁRIO

- *Abstinência* caso (sinais e sintomas) decorrente da interrupção abrupta da utilização de algum fármaco, produto ou substância que cause dependência.
- *Abuso* caso advindo do uso intencional de drogas lícitas (bebidas alcoólicas, nicotina, medicamentos etc.) e/ou ilícitas(proibidas e proscritas no país) ou outro agente tóxico, com a finalidade de se obter um efeito estimulante e/ou alucinógeno, sem intenção suicida.
- *Acidental* caso de intoxicação/exposição com qualquer produto e/ou substância química, não intencional, em uma única vítima, que não se enquadre nos demais itens.
- *Agente Tóxico ou Toxicante ou Produto Tóxico* substância química capaz de causar dano a um sistema biológico, alterando uma função ou levando-o à morte, sob certas condições de exposição.

- *Aleatório* escolhido ao acaso; o mesmo que casual; diz-se da escolha, ao acaso, das unidades que deverão compor uma amostra.
- *Diagnóstico Diferencial* comparação e contraste sistemáticos de achados clínicos, a fim de diferenciar uma de duas ou mais doenças ou de outras condições em que o paciente está sofrendo.
- *Efeitos Colaterais* efeito inesperado de um produto farmacêutico que ocorre em dose normalmente usadas no ser humano e que está relatada dentro das propriedades farmacológicas do medicamento. (EDWARDS, 1994)
- *Efetividade, Eficiência* desempenho de um determinado medicamento numa população observada (MEYBOOM, 2000).
- *Eficácia do Medicamento* capacidade de um medicamento atingir o efeito terapêutico visado (Portaria n.º 3.916/98).
- *Ensaio Clínico* pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais. (Portaria n.º 3.916/98).
- *Estudo Transversal* investigação para determinar prevalência; examina a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse), em um determinado período. (PEREIRA, 1995)
- *Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM)* estudos relacionados com a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em

uma sociedade, com ênfase sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes.

- *Evento Adverso* ou experiência adversa é a ocorrência médica que pode se apresentar durante o tratamento com um medicamento, mas que não precisa ter relação causal com este tratamento (EDWARDS, 1994; WHO, 2002).
- *Evento Adverso*: um resultado adverso que ocorre durante ou após o uso clínico de um medicamento (STROM, 2000).
- *Fármaco* - Substância química que é o princípio ativo do medicamento (ANVISA, Portaria n.º 3.916/98).
- *Farmacoepidemiologia* aplicação do método e raciocínio epidemiológico no estudo dos efeitos - benéficos e adversos - e do uso de medicamentos em populações humanas (ANVISA, Portaria n.º 3.916/98).
- *Farmacoepidemiologia* estudo do uso e dos efeitos de medicamentos em um grande número de pessoas. (STROM, 1995).
- *Farmacoterapia* - A aplicação dos medicamentos na prevenção ou tratamento de doenças. (ANVISA, Portaria n.º 3.916/98)
- *Farmacovigilância* ciência e atividades relacionadas a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema relacionado a medicamentos. (WHO, 2002).

- *Fase Clínica* fase em que há evidências de sinais e sintomas, ou ainda, alterações patológicas detectáveis mediante provas diagnósticas, caracterizando os efeitos nocivos provocados pela interação do toxicante com o organismo.
- *Hipersensibilidade Alérgica* se trata de reações de intensidade claramente não relacionada com a dose administrada. É necessário a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário.
- *Idiosincrasia* é uma sensibilidade particular de um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático. Em geral se trata de um fenômeno de base genética e que as respostas idiosincráticas se devem a polimorfismo genéticos.
- *Interações entre Substâncias* exposição simultânea a várias substâncias pode alterar uma série de fatores (absorção, ligação protéica, metabolização e excreção) que influem na toxicidade de cada uma delas em separado. Assim, a resposta final a produtos combinados pode ser maior ou menor que a soma dos efeitos de cada um deles.
- *Medicamento* produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. É uma forma farmacêutica terminada que contém o fármaco, geralmente em associação com adjuvantes farmacotécnicos. (ANVISA, Resolução - RDC n.º 84/02).

- *Medicamento*: toda substância contida em um produto farmacêutico empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa em que se administra... (OMS, 1977).
- *Ocorrência*: do Lat. *Occurrentia*: s. f., encontro, acto de ocorrer; circunstância; ocasião; acontecimento fortuito; acidente; eventualidade; sucesso.
- “*POSTMARKETING SURVEILLANCE*” é um estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos após a liberação de comercialização.
- *Potencialização* o efeito de um agente é aumentado quando em combinação com outro agente.
- *Prescrição* ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica. (ANVISA, Portaria n.º 3.916/98)
- *Prescrição Médica* prescrição escrita de medicamentos, com orientação ao paciente, efetuada por profissionais habilitados, quer seja de formulações (preparações magistrais) ou de produtos industrializados. (BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria nº 02 de 08 de março de 1985).

- *Prescritores* profissionais de saúde credenciados para definir o medicamento a ser usado (médico ou dentista) (ANVISA, Decreto n.º 3.961/01).
- *Prevalência* numero ou proporção de pessoas portadora de um evento em um particular momento. O coeficiente de prevalência é este numero expresso em unidade de população (PEREIRA, 1995).
- *Princípio Ativo* substância ou grupo delas, quimicamente caracterizada, cuja ação farmacológica é conhecida e responsável, total ou parcialmente, pelos efeitos terapêuticos do medicamento fitoterápico. (ANVISA, Resolução - RDC n.º 17/00)
- *Reação Adversa a Medicamento*: qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para modificação de uma função fisiológica (WHO, 1972).
- *Reações Adversas a medicamentos* são efeitos prejudiciais e não intencionais que ocorrem quando os medicamentos são empregados nas doses normalmente utilizadas no homem para tratamento, diagnóstico ou profilaxia, ou para modificação de uma função fisiológica. Como se pode depreender, ficam fora desta definição os casos de intoxicações acidentais ou intencionais. (WHO, 2002).
- *Reações Adversas a medicamentos* são efeitos prejudiciais e não intencionais que ocorrem quando os medicamentos são empregados nas

doses normalmente utilizadas no homem para tratamento, diagnóstico ou profilaxia, ou para modificação de uma função fisiológica. Como se pode depreender, ficam fora desta definição os casos de intoxicações acidentais ou intencionais. (WHO, 2002)

- *Seriedade* 1. qualidade de quem ou daquilo que é sério; gravidade de porte (BUENO, 1969); 2. Evento adverso sério, que foi criado para definir notificação de RAM (WHO, 2002).
- *Severidade* 1. Qualidade de quem ou daquilo que é severo; bem definido; acentuado. (no sentido de qualificar uma doença grave, anglicismo) (BUENO, 1969); 2. Descreve a intensidade (severidade) de um específico evento (WHO, 2002).
- *Sinal* é uma informação colhida de uma possível relação entre um evento adverso e o uso de um determinado medicamento. Este sinal pode ser desconhecido ou não estar documentado anteriormente. É necessário, mais que uma simples informação para gerar um sinal, avaliar a gravidade do evento e a qualidade da informação. (WHO, 2002)
- *Tolerância* é o fenômeno pelo qual em caso de administração repetida, continuada ou crônica de um fármaco sempre na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos. (LAPORTE, 1993)
- *Toxicidade*: Capacidade inerente e potencial do agente tóxico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. O efeito tóxico é geralmente

proporcional à concentração do agente tóxico a nível do sítio de ação (tecido alvo).

- *Toxicologia* é o estudo dos efeitos adversos dos químicos nos organismos vivos, ela examina a natureza destes efeitos, incluindo o seu mecanismo de ação celular, bioquímico, e molecular e avalia a probabilidade da sua ocorrência. (CASARRET, 1999).
- *Uso Racional de Medicamentos* processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade (ANVISA, Portaria n.º 3.916/98)
- *Vigilância Epidemiológica* conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle
- *Vigilância Sanitária* conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: (ANVISA, Lei n.º 8.080/90)

RESUMO

Resumo: Estudos de utilização de medicamentos e de Farmacovigilância entre pacientes pediátricos são escassos. O objetivo foi avaliar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos entre crianças atendidas no Hospital das Clínicas da Unicamp em 2001. A metodologia utilizada foi um estudo transversal retrospectivo no PS de Pediatria e no CCI. No primeiro foram avaliadas todas as fichas de atendimento dos 2 dias sorteados em cada mês, e no segundo foram avaliadas todas as fichas de atendimento de pacientes com idade < 15 anos, por uso de medicamentos, telefônicos e presenciais. Foram analisados perfil demográfico, diagnósticos, medicamentos utilizados e possíveis eventos adversos. Obtivemos os seguintes resultados: 1. PS: 1902 fichas de atendimento avaliadas, 38 fichas (2.0%) com dados que permitiram suspeitar de eventos adversos a medicamentos, principalmente por anti-infecciosos, sendo 63.2% em pacientes do sexo masculino, e 36.8% com idade de 1 a 4 anos. 2. CCI: 524 atendimentos, 490 telefônicos e 34 presenciais. Fichas de atendimentos presenciais: 57.1% masculino, 37.1% 1 a 4 anos; principais eventos: 16 acidentes, 6 tentativas de suicídio, 4 reações

adversas, 4 erros de administração. Concluindo, os dados mostram que tanto no PS como no CCI eventos adversos a medicamentos nem sempre são diagnosticados. Recomendamos que Reação Adversa a Medicamento deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Antecedents: Studies of use of medicines and Farmacovigilance between pediatrics patients are scarce. *Objective:* To evaluate the occurrence of adverse events the medicines between children taken care of in the Hospital of Clinics of the Unicamp in 2001. *Method:* Retrospective transversal study in the Emergence Room of Pediatrics and the Poison Control Center. In the first one the cards of attendance of the 2 drafted days in each had been evaluated all month, and in as the cards of attendance of patients with age had been evaluated all < 15 years, for medicine use, telephonic and presence. Demographic profile, diagnostic, medicines had been analyzed used and possible adverse events. *Results.* 1. Emergence Room of Pediatrics: 1902 evaluated cards of attendance, 38 cards (2.0%) with data that had allowed to suspect of adverse events medicines, majority for antiinfectious, being 63,2% in patients of the masculine sex, and 36,8% with age of 1 the 4 years. 2. Poison Control Center: 524 attendance, 490 telephonic and 34 presence ones. Cards of presence attendance: 57, 1% masculine, 37,1% 1 the 4 years; main events: 16 accidents, 6 adverse attempts of suicide, 4 reactions

adverse drugs, 4 errors of administration. *Conclusion:* The data show that as much in the Emergence Room of Pediatrics as in Poison Control Center the adverse events medicines nor always are diagnosed. *Recommendation:* Adverse reactions of drugs (RAM) must always be a distinguishing diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Até o início do século passado a maioria dos medicamentos era de origem natural, com estrutura química e natureza desconhecidas. A partir dos anos 50 o avanço das ciências básicas como química, fisiologia e farmacologia permitiram a introdução maciça de novos fármacos que possibilitou curas até então impossíveis, inicialmente no campo das enfermidades infecciosas. Esses medicamentos, além de mudarem o curso natural das doenças, possuem a capacidade de modificar as funções celulares e apresentam a possibilidade de causar efeitos indesejáveis (LAPORTE e TOGNONI, 1993). A vigilância epidemiológica aos eventos adversos causados pela farmacoterapia passou a ser uma preocupação constante dos serviços de saúde como estratégia de controle da qualidade da saúde da população (ROZENFELD, 1998).

A introdução de um grande número de novos fármacos no comércio nas últimas décadas, e seu amplo uso, têm aberto novas possibilidades terapêuticas. No entanto, é importante lembrar que os indicadores gerais de saúde dependem de numerosos fatores, mais importantes que as opções

farmacoterapêuticas, como o estado nutricional, habitação, condições de trabalho, hábitos sociais e educação (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

A partir de 60, com a descoberta dos efeitos teratogênicos da talidomida, ficou clara a necessidade de se desenvolverem, de modo sistemático, estudos de utilização de medicamentos, a fim de conhecer quais os medicamentos que são utilizados pelas populações a fim de poder antecipar ou prever a ocorrência de eventos adversos ligados a medicamentos. Além disso ficou clara a necessidade de “vigilância de medicamentos” ou seja, de “Farmacovigilância” promovendo a monitorização de medicamentos a fim de detectar, o mais precocemente possível, os efeitos adversos decorrentes do uso dos medicamentos após a aprovação da sua comercialização (WADE, 1979).

Estudos bioquímicos, farmacológicos, morfológicos e toxicológicos em humanos são feitos para se obter informações sobre uso, eficácia, dosagem e toxicidade dos medicamentos. Estes estudos têm mostrado que os medicamentos têm efeitos colaterais, porém muitos efeitos não são detectados e nem registrados (MILLER, 1973).

1.1. Farmacoepidemiologia

A Farmacoepidemiologia pode ser definida como o estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em populações humanas (BÉGAUD e ARIAS, 1997; STROM, 1995). Aplicando o método epidemiológico, em particular o

da Epidemiologia Clínica, ao estudo da farmacologia clínica dos medicamentos que vão sendo lançados, a Farmacoepidemiologia completa o conhecimento sobre esses novos produtos e garante sua efetividade, segurança e a racionalidade de seu uso (COBERT e BIRON, 2002).

A Farmacoepidemiologia divide-se em dois grandes e importantes ramos, estudos de utilização de medicamentos e farmacovigilância.

1.2. Estudos de utilização de medicamentos

O objetivo básico dos estudos de utilização de medicamentos (EUM) é conhecer a interação dos medicamentos com o processo geral de atenção à saúde, como são feitos os diagnósticos e a indicação da farmacoterapia destinada a modificar o curso natural das doenças.

Os medicamentos, como importantes ferramentas nos diferentes níveis do sistema de atenção à saúde, refletem o resultado final no processo de diagnóstico e decisão em relação ao curso de uma doença. Por outro lado, com o amplo e indiscriminado uso de medicamentos surgem riscos de os medicamentos serem utilizados sem controle, de maneira inadequada, como medicamentos utilizados em doses excessivas ou doses insuficientes, medicamentos sem indicação ou como substitutos da investigação de problemas de saúde complexos. Além disso, a pressão do interesse comercial das indústrias dos medicamentos pode afetar prescritores e consumidores. Quanto maior o número de medicamentos disponíveis,

quanto mais potentes os fármacos em produzirem modificações de funções fisiológicas e bioquímicas, maiores os benefícios mas também maiores as possibilidades de iatrogenias. (LAPORTE e TOGNONI, 1993).

1.3. Farmacovigilância

O objetivo da Farmacovigilância é detectar, avaliar, compreender e prevenir os riscos dos efeitos adversos dos fármacos, usando como instrumentos de investigação dados clínicos, epidemiológicos, experimentais e diagnósticos (BÉGAUD e ARIAS,1997). Recentemente a World Health Organization ampliou a abrangência da Farmacovigilância para qualquer problema relacionado a medicamentos, e não apenas as reações adversas a medicamentos (WHO, 2002).

Considerável confusão se faz em torno de dois termos utilizados em farmacovigilância: eventos adversos e reações adversas.

- *Reações adversas a medicamentos* são definidas como sendo qualquer reação não intencional, não desejada, prejudicial ao paciente, que seja causada por um medicamento utilizado para tratamento, profilaxia ou diagnóstico, ou para modificar uma função fisiológica (WHO, 1972). Em *reações adversas* há uma clara implicação de causalidade entre a exposição ao fármaco e o aparecimento da reação.

- *Eventos adversos* a medicamentos referem-se a mudanças clínicas que podem ocorrer com um paciente durante a farmacoterapia sem necessariamente ter uma relação causal com o tratamento. (EDWARDS e BIRIELL, 1994). Citando um exemplo, quando se começou a observar que alguns pacientes que tomavam inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) apresentavam tosse, esse sintoma era descrito como um evento adverso. Quando se estabeleceu a relação de causalidade entre tosse e exposição a esses medicamentos, tosse passou a ser descrita como uma reação adversa aos IECA.
- Por outro lado o termo *evento adverso* tem um emprego em medicina muito amplo e no contexto dos medicamentos, fala-se em *evento adverso a medicamentos* sempre que o paciente sofrer qualquer tipo de dano em ocorrência que envolva medicamentos. Reação adversa a medicamentos tenha uma conceituação precisa, mas ao se empregar o termo *evento adverso* com este sentido amplo, uma reação adversa a medicamentos não deixa de ser um evento adverso. Evento adverso a medicamentos compreende situações muito diversas como intoxicações acidentais, intoxicações intencionais, erros de administração, prescrições inadequadas, entre outras

Quando a Farmacovigilância é dirigida a medicamentos de lançamento recente ela é denominada “vigilância pós-comercialização”, de extrema importância e de implementação urgente, uma vez que os ensaios clínicos pré-comercialização têm muitas limitações. Por exemplo, nos ensaios clínicos pré-comercialização o número de pacientes expostos é muitas vezes pequeno, excluem-se os que têm complicações ou os que usam outros medicamentos, os diagnósticos são bem definidos, a duração do ensaio é pequena, excluem-se crianças, gestantes, lactantes e idosos (ROZENFELD, 1998).

A Farmacovigilância pode melhorar a relação risco/benefício dos medicamentos tanto em escala individual, permitindo escolher o tratamento mais adequado a um determinado paciente, como em escala populacional dentro de um enfoque de saúde pública, levando a decisões como, por exemplo, proibir a comercialização de um medicamento e alertar os prescritores sobre os riscos potenciais.

O método mais empregado em Farmacovigilância é a *notificação espontânea*, quando profissionais de saúde comunicam às autoridades sanitárias as suspeitas que levantam de que eventos clínicos apresentados pelos pacientes sejam decorrentes do uso de medicamentos. Alternativamente, pode-se ativamente buscar as informações em determinadas populações, como, por exemplo, população hospitalizada, ao invés de aguardar que sejam feitas as notificações espontâneas. Estes dois

métodos servem para sinalizar problemas que poderão posteriormente ser abordados por métodos epidemiológicos apropriados, como estudos epidemiológicos observacionais (estudos de coorte, de casos controles e transversais), ou mesmo estudos experimentais (ensaios clínicos). Em muitos países podem-se obter dados automatizados com informações sobre os fármacos e as doenças (EDLAVITCH, 1988).

Como se descobrem as reações adversas a medicamentos? Freqüentemente esta descoberta somente ocorre depois que o medicamento entra na fase de comercialização. Neste contexto o papel do sistema internacional de monitorização de medicamentos é muito importante. Notificações espontâneas, chamadas de *sinais*, surgem em diferentes países, relatando reações até então desconhecidas ou pouco documentadas. É a chamada fase de *geração do sinal*. Quando esses relatos iniciais são divulgados, a atenção de outros notificadores é despertada, e há uma tendência a aumentar o número de relatos, ocorrendo o que se chama *fortalecimento do sinal*. Neste momento estudos laboratoriais e clínicos, podem ser iniciados para esclarecer o mecanismo da reação, e estudos epidemiológicos podem descrever populações sob risco da reação. A essa altura podem ser necessárias medidas regulatórias com modificação da bula do medicamento, recomendação das autoridades sanitárias sobre restrição de uso e até mesmo cancelamento do registro do produto. O número de relatos necessários para gerar um sinal depende da gravidade do evento (MEYBOOM *et al.*, 1997).

O Conselho para Organização Internacional das Ciências Médicas (CIOMS) em parceria com a United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO), com o patrocínio da WHO, a partir de 1986 tornou obrigatória a notificação de reações adversas a medicamentos por parte das indústrias farmacêuticas (CIOMS, 1999).

1.4. Programas de Farmacovigilância

A vigilância pós-comercialização pode ser feita de forma analítica ou descritiva. A analítica busca determinar conexões de causas que poderiam justificar os efeitos observados em grupos particulares de medicamentos e a descritiva dá-se pela aproximação do observador para descrever a ocorrência de eventos relacionados à toxicidade e eficiência de cada medicamento em diversas populações (WARDELL, 1979).

Desde 1968 a Organização Mundial de Saúde mantém um Centro de Monitorização de Medicamentos, sediado em Uppsala, Suécia. O Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre - WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, em 2002 congregou mais de 65 países e recebe notificações de reações adversas a medicamentos enviadas pelos centros de Farmacovigilância nacionais dos países membros. Atualmente o programa reúne mais de 3 milhões de notificações de reações adversas.

Recentemente o Brasil passou a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos. São atribuições do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), ANVISA, receber notificações de suspeitas de RAM, analisar a segurança de medicamentos a partir de queixas técnicas, promover o uso seguro e vigilância de medicamentos em hospitais, redigir o formulário terapêutico nacional, reavaliar a relação risco-benefício de medicamentos comercializados, promover educação continuada para o uso racional de medicamentos, treinar agentes de saúde do Programa de Saúde da Família no uso racional de medicamentos, entre outras (ANVISA, 2003).

Em nível estadual, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo implantou em agosto de 1998 um sistema que permite o controle do uso dos medicamentos e o conhecimento de seus efeitos sobre a saúde da população. Assim, a Secretaria de Saúde instituiu o Programa Estadual de Controle de Iatrogenias, PERI (Resolução 72 de 13/04/98), coordenado pelo Centro de Vigilância Sanitária - CVS, cujos objetivos são: proceder à investigação epidemiológica das manifestações fármaco-iatrogênicas, operacionalizar o fluxo das notificações de reações adversas a medicamentos e promover a capacitação dos recursos humanos necessários para a execução do programa. Para assessorar a Secretaria da Saúde no desenvolvimento do Programa Estadual de Redução das Iatrogenias (PERI) foi formada a Comissão Estadual de Controle de Iatrogenias CECI (Resolução 132 de 21/07/98). O Setor de Farmacovigilância do CVS-SP iniciou a implantação

de um Projeto Piloto de Farmacovigilância Hospitalar em março de 2002, tendo como metas melhorar a qualidade na assistência ao paciente internado, levantamento de dados para a identificação de casos suspeitos de reações adversas, avaliação das prescrições de pacientes nos diversos setores de um hospital, promover um uso mais racional dos medicamentos. Participam do projeto 12 hospitais públicos pertencentes à Administração Pública Estadual, que são gerenciados por instituições/entidades qualificadas como organizações sociais nos termos da legislação em vigor (Lei Federal nº 9.637, de 15-05-98 e Lei Complementar Estadual nº 846, de 04-06-98) (CVS, 2003).

1.5. Avaliação de causalidade em Farmacovigilância

Para avaliar onexo causal entre a exposição a um medicamento e o aparecimento de uma reação adversa, alguns passos devem ser seguidos:

- confirmar que realmente houve exposição ao medicamento;
- verificar se há relação plausível entre o momento da exposição e o início da reação adversa;
- indagar se o paciente apresentou problema semelhante em exposição anterior ao mesmo medicamento;

- verificar se há explicação para o aparecimento da reação adversa após exposição ao medicamento, isto é, se há plausibilidade biológica;
- indagar se há explicação alternativa para a reação adversa apresentada pelo paciente, isto é, se a reação não pode ser explicada pelo quadro clínico do paciente ;
- verificar se a Reação Adversa melhora com a suspensão do medicamento ou com a redução da dose;
- verificar se há reaparecimento da reação adversa em caso de reexposição ao medicamento;
- verificar se a reação adversa foi comprovada por dados objetivos como exame de laboratório alterado, exame de imagem alterado, biópsia alterada, entre outros;
- avaliar a qualidade dos relatos;
- se possível, acompanhar o paciente, e discutir o caso com o médico assistente e com especialistas.

Existem algumas propostas para a definição de categorias de causalidade. As categorias de causalidade propostas pela Organização Mundial da Saúde são (EDWARDS e BIRIELL, 1994; MEYBOOM, 1997):.

- *Certeza*: quando a Reação Adversa é um evento clínico, inclusive um resultado anormal de um exame de laboratório, que tenha uma relação temporal plausível com o momento da exposição ao medicamento, e que não possa ser explicado por uma doença que o paciente apresente, ou por outro medicamento ou produto químico a que tenha sido exposto. A resposta à suspensão do medicamento deve ser clinicamente plausível. Se necessário, o caráter definitivo do evento do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico deve ser verificado utilizando um procedimento de reexposição satisfatório.

- *Provável*: quando a Reação Adversa é um evento clínico, inclusive um resultado anormal de um exame de laboratório, que tenha uma relação temporal plausível com o momento da exposição ao medicamento, sendo improvável que a reação possa ser explicada por uma doença que o paciente apresente, ou por outro medicamento ou produto químico a que tenha sido exposto. A resposta à suspensão do medicamento deve ser clinicamente razoável. A informação sobre a reexposição não é necessária.

- *Possível*: quando a Reação Adversa é um evento clínico, inclusive um resultado anormal de um exame de laboratório, que tenha uma relação temporal plausível com o momento da exposição ao medicamento, mas que poderia ser explicado por uma doença que o paciente apresente, ou por outro medicamento ou produto químico a

que tenha sido exposto. A informação sobre a suspensão do medicamento pode estar faltando ou não ser clara.

- *Improvável*: quando a Reação Adversa é um evento clínico, inclusive um resultado anormal de um exame de laboratório, cuja relação temporal com o momento da exposição ao medicamento torna improvável a relação causal entre a Reação Adversa e a exposição ao medicamento, havendo também uma doença concomitante ou uma exposição a outros medicamentos ou produtos químicos como explicação plausível para a reação.
- *Não classificado*: quando um evento clínico, inclusive um resultado anormal de um exame de laboratório, é notificado como Reação Adversa mas faltam dados essenciais para uma avaliação adequada, ou os dados adicionais obtidos estão ainda sendo examinados.
- *Inclassificável*: quando um relato sugestivo de RAM; não pode ser julgado por causa de informações insuficientes ou contraditórias, e o relato não pode ser suplementado ou verificado.

As reações adversas a medicamentos podem ser classificadas quanto ao tipo em (LAPORTE e TOGNONI, 1993; MEYBOOM *et al.*, 1997):

Tipo A: ligado ao efeito farmacológico do medicamento, portanto, previsível; geralmente dose-dependente; elevada frequência; baixa letalidade.

Tipo B: não ligado ao efeito farmacológico do medicamento, portanto, não previsível; não dose-dependente, podendo ocorrer após mínimas doses; baixa frequência; letalidade potencialmente elevada.

Em um estudo sobre retirada do mercado de produtos farmacêuticos no Reino Unido, EUA e Espanha, entre 1974 a 1993, um total de 29 fármacos entraram no mercado e imediatamente foram retirados por medidas de segurança em pelo menos um destes países. Para os 3 países foi feita uma comparação do tempo que levou de um país para outro para o medicamento ser retirado do mercado. Os antiinflamatórios não esteroidais foram os mais frequentes, o benoxaprofeno, por exemplo, foi retirado do mercado no EUA no mesmo ano em que foi aprovado, mas no Reino Unido e na Espanha somente um ano após o alerta sobre a segurança do medicamento (BAKKE *et al.*, 1995).

Vários fatores levam a não notificação de RAM, como dificuldade para reconhecer que o quadro que se apresenta pode ser uma reação adversa ao medicamento prescrito, prescritores acreditam no sistema de aprovação e regulamentação de medicamentos como sendo seguros, mas desconhecem como é feita esta regulamentação, sentimentos de culpa por acreditarem que o tratamento proposto causou a RAM, medo de parecer ignorante quanto às reações já conhecidas, falta de tempo, dificuldade para interpretação dos termos usados em Farmacovigilância podem ser fatores que predispõe à subnotificação de RAM (BURT, 2000).

As RAM podem ser a causa de 5% das admissões hospitalares, entretanto poucas reações suspeitas são notificadas para os órgãos reguladores. Um estudo baseado no CID-10 para identificar RAM, e comparado com as notificações espontâneas, em um hospital do Reino Unido, mostrou que reações adversas em pediatria não são reportadas espontaneamente. Neste estudo os diagnósticos de RAM foram notificados para que houvesse internação, mas nenhum foi notificado oficialmente (COX *et al.*, 2001).

Em um estudo envolvendo pacientes que procuram serviço de emergência hospitalar SMITH *et al.* (1997) mostraram que 4,2% das consultas foram por problemas relacionados ao uso de medicamentos e somente 6% dos casos foi documentado, maior que os 2,9% encontrados por PRINCE *et al.*, semelhante aos 3,9% encontrado por DENNEHY *et al.* (1996).

Um estudo em serviços de emergência e notificações médicas em hospitais universitários mostram que muitas doenças relacionadas ao uso de medicamentos, vistas em pacientes que procuram serviços de emergência, são preveníveis e contribuem substancialmente com os custos hospitalares (DENNEHY *et al.*, 1996).

1.6. Ineficácia terapêutica como evento adverso a medicamentos

Os ensaios clínicos controlados são técnicas empregadas para demonstrar a eficácia terapêutica de um novo fármaco e para comparar com a de outros produtos já disponíveis, porém não dá informações diretas sobre a eficiência destes e qual a repercussão real deste medicamento na saúde de uma população. As fases do ensaio clínico que são prévios à comercialização só detectam eventos adversos ou benéficos em aproximadamente um de cem pacientes, e não detectam eventos que podem ocorrer na população que não entra nos ensaios clínicos (grávidas, idosos e crianças) (LAPORTE *et al.*, 1982).

A inefetividade de um medicamento pode ser por baixa qualidade farmacêutica, interação com outros medicamentos, uso inapropriado, resistência ao medicamento, tolerância e taquifilaxia, estimativa precoce da efetividade, estimativa em longo prazo da efetividade.

1.7. Intoxicação como evento adverso a medicamento

Os princípios da toxicologia estão integrados no próprio uso pela ciência do processo conhecido por “avaliação do risco”, pelo qual se fazem cálculos estimados acerca dos efeitos potenciais na saúde humana da exposição a vários tipos de químicos e do seu significado ambiental. (CASARRET, 1999).

A intoxicação aguda consiste na exposição de uma criança a um ou vários substâncias que são tóxicas ou que podem ser em determinadas circunstâncias. Atenção inicial à vítima de intoxicação grave é fundamental e deve ser rápida e eficaz. Para isto é necessário um conhecimento tanto de Toxicologia Clínica como das características epidemiológicas, farmacocinéticas e as peculiaridades das intoxicações na infância. Em relação às características das crianças que sofrem destes tipos de acidentes, não se observam grandes diferenças entre sexos, mas se tem numerosos acidentes em crianças entre 1 e 3 anos e os medicamentos são os mais freqüentemente toxicantes encontrados na literatura como causa de intoxicação em crianças (ROBERTS *et al.*, 1990; MARTIN e BRINKMAN, 2002; HERRANZ e CLERIGUE, 2003).

As intoxicações intencionais acometem crianças já na fase de pré-adolescência, de 14 anos acima, e o sexo feminino predomina, ocasionados por problemas caracterizados pela própria adolescência, situações estressante, e má adaptação e parece ser um mecanismo de escape diante de situações problemáticas. As tentativas de suicídios a ingestão de medicamentos são as mais freqüentes. (ROMERO *et al.*, 2000)

Médicos devem avaliar a possibilidade de os sinais e sintomas de um paciente terem sido causados por substâncias tóxicas presentes no meio ambiente ou administradas como agentes terapêuticos. (KLASSEN, 1991)

O número de intoxicações no País dobrou na última década e as maiores vítimas são as crianças com menos de 5 anos, geralmente por causa de manipulações indevidas de medicamentos. Dos 20.283 casos de intoxicação em crianças, a maioria foi causada por medicamentos, 8.262. O projeto de lei 4.841, que determina um reforço na embalagem de medicamentos e domissanitários está tramitando na Câmara Federal desde 1994. Os remédios com sabor adocicado, são um atrativo perigoso para as crianças, bem como medicamentos com embalagens iguais para formulações pediátricas e para adultos. (RODRIGUES, 2003)

Centros de informação de medicamentos e centros de controle de intoxicações têm muito em comum com centros de Farmacovigilância, na organização e do ponto de vista científico. Se a Farmacovigilância esta começando em um país onde os centros de controle de intoxicações ou os centros de informação de medicamentos já têm seu espaço, estes podem contribuir no desenvolvimento de um sistema de Farmacovigilância, economizando nos custos e dividindo banco de dados e material científico. Em *alguns casos* a associação destas organizações é favorável (WHO, 2000).

1.8. Farmacovigilância em pediatria

Quando se fala em uso de medicamentos em criança entramos no campo da segurança, dos ensaios clínicos, da ética e efetividade da farmacoterapia. Devido as peculiaridades dos grupos etários na infância

quanto a farmacocinética e farmacodinâmica, bem como sua exclusão de ensaios clínicos por motivos éticos, legais e econômicos, as crianças se enquadram em um grupo especialmente vulnerável quanto à utilização de medicamentos. Por esta causa até foram denominadas “órfãos terapêuticos”.(MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2001)

Para muitas classes de drogas não temos quase nenhuma informação do seu uso em crianças menores que 2 anos (MOORE *et al.*, 2002)

Segundo pesquisa desenvolvida por JONVILLE-BERA *et al.*, 2002, em um estudo prospectivo durante uma semana, avaliou as incidências de admissão em serviço hospitalar por suspeita de RAM, 4 das 260 crianças foram admitidas por RAM (1,53%). Dos pacientes que necessitaram de hospitalização, 2% foi por RAM. O estudo concluiu que as admissões hospitalares por RAM em serviço pediátrico são menores que para adultos, entretanto não foi de admirar o número baixo devido ao período em que foi feita a pesquisa e ao pequeno tempo do levantamento o que demonstrou ser necessário um estudo mais preciso, com amostra maior e por tempo mais longo.

Quadro 1. Estudos prospectivos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em crianças não hospitalizadas

Contexto / ano	População estudada	Ocorrência de RAMs
25 serviços ambulatoriais Espanha, 1987	1327 crianças Idade 0-14 anos	10 (0,75%) apresentaram RAM, sendo que 8 (80%) provável RAM e 1 (10%) caso severo.
Unidade ambulatorial Croácia, 1989	2296 crianças Idade 0-7 anos	63 (2,7%) apresentaram RAM, sendo que 56 (89%) provável RAM, severidade não notificada.
29 serviços ambulatoriais Itália, 2000	7890 crianças Idade 0-14 anos	119 apresentaram RAM, as prováveis RAM e severidade não foram notificadas.

Fonte: IMPICCIATORE *et al.*, 2001

Medicamentos dados às crianças apresentam não somente o princípio ativo, mas também excipientes e diluentes que podem causar graves eventos adversos como por exemplo o dietiletilenoglicol usado com solvente para sulfanilamida e paracetamol, causando respectivamente 76 mortes em 1937 sendo 47 de crianças na Nigéria e 51 em Blangadesh subsequente. Os benefícios de esquemas de monitoramentos de uso de medicamentos é que eles podem identificar quais tipos de drogas são mais prováveis de causar eventos adversos em crianças e também em adultos. (CHOONARA *et al.*, 1996).

Nos EUA a partir de 1962 as indústrias farmacêuticas notificam ao FDA (Food and Drug Administration) as RAM de medicamentos aprovados. O FDA revisa todas as notificações e as arquiva em banco informatizado atualizado anualmente (CIOMS, 1999). Devido à recente divulgação de que as RAM estão entre a quarta e a sexta causa de morte no país, aumentou a pressão sobre o FDA e sobre as indústrias farmacêuticas quanto à Farmacovigilância (BURT, 2000).

Através do FDA (Food, Drug and Administration) dos Estados Unidos da América, foi criado um método de incentivo às indústrias farmacêuticas, para que estas testem novos medicamentos em crianças. Este estímulo dá-se por programas de exclusividade no mercado por 6 meses e proteção da patente para os produtos que fossem testados em crianças sob algumas circunstâncias. Isto inclui a probabilidade destes medicamentos serem usados em número substancial de crianças, benefícios terapêuticos significativos, riscos eminentes para as crianças na ausência de licença, uso nas diferentes faixas etárias pediátricas. Este método tem passado por várias mudanças devido a insegurança dos métodos utilizados para que se tivessem êxito.

eticamente, é uma obrigação agir em interesse da criança protegendo-a dos riscos de uma pesquisa inadequada e respeitando sua autonomia. Inevitavelmente estes estudos podem acarretar riscos físicos e psicológicos e são difíceis de quantificar. Incluir crianças em triagens

clínicas tem benefícios técnicos e práticos, mas permanecem os problemas éticos. Seria necessário desenvolver técnicas não ou menos invasivas para avaliação farmacocinética e farmacodinâmica. O desenvolvimento da farmacodinâmica de medicamentos voltada para crianças para determinar o ajuste de dosagem exata é especialmente importante em crianças, cujo metabolismo de medicamentos e sensibilidade de órgãos alvo varia consideravelmente com a faixa etária, ou seja, o estágio de desenvolvimento da criança (SUTCLIFFE e LARGHER, 2003).

Terapia com medicamentos em crianças, principalmente menores de 2 anos, é complicado pela necessidade de se ter testes clínicos e mais informações sobre prescrição de medicamentos nesta faixa etária. Triagens clínicas para aprovação do FDA usualmente excluem pacientes pediátricos. As informações limitadas que estão disponíveis sobre eventos adversos em crianças ocasionam erros médicos com as superdosagens e exposições acidentais. As doses deveriam ser ajustadas individualmente de acordo com peso e altura. Devido aos testes clínicos limitados na população pediátrica, notificação espontânea de eventos adversos torna-se uma fonte primária de informações dos riscos de terapia com medicamentos em crianças muito pequenas. Estas informações vêm de profissionais de saúde que observam na prática clínica um evento adverso que pode estar associado com medicamentos ou produtos biológicos e consumidores. (ZENK, 1994; MOORE *et al.*, 2002; GOTTLIEB, 2002; KOREN *et al.*, 2003).

Recentes iniciativas regulatórias têm sido designadas para assegurar que novos medicamentos incluam classificação pediátrica adequada para serem aprovados. No entanto, esta autorização pode demorar ou nem ocorrer o que leva muitas vezes ao uso de medicamentos com proposta terapêutica satisfatória a serem usados em crianças antes de serem licenciados para este fim. Os prescritores são responsáveis pela decisão de qual medicamento e esquema de dose irá usar e para que propósito. Esta decisão, normalmente é feita baseando-se nas informações contidas nos registros de autorização do produto ou por outros dados disponíveis. O uso de medicamentos ainda não aprovados deveria ser baseado em evidências científicas, julgamento médico especializado, ou que estivesse publicado em literatura. Uso, dose, ou indicações não serão aprovados até que evidências substanciais de segurança e efetividade para aquela indicação e faixa etária estejam submetidos ao FDA (WARD et al, 2002).

O FDA é responsável pelo processo de licenciamento de todas os fármacos. O termo aprovado é usado quando um medicamento é considerado seguro e eficaz para um determinado tratamento. Até recentemente os medicamentos só necessitavam ser estudados em adultos do sexo masculino. O termo “*off label*” tem sido usado para descrever o uso de fármacos em populações ou doenças que não estão listadas como indicação depois de licenciadas. O uso do termo “*unlicensed*” é usado para medicamentos não autorizados. Em 1994 regulamentações foram

estabelecidas requisitando aos produtores de medicamentos que dados que permitissem modificações em medicamentos aprovados para que pudessem ser usados em crianças (BANNER, 2002).

Freqüentemente medicamentos são usados em crianças sem que estejam autorizados. Em um estudo prospectivo de GILL *et al.*, 1996, um terço das RAM em crianças foram com medicamentos “*off-label*” ou “*unlicensed*”. Das 166 crianças entre 1 e 15 anos admitidas no estudo, 52% eram menores que 1 ano e 31% dos medicamentos utilizados eram “*unlicensed*” ou “*off label*”.

O limite terapêutico consiste de altos e baixos valores de referência. Aqueles usados em crianças são derivados de estudos em adultos, as concentrações séricas acima dos valores de referência estão associados com o aumento de probabilidade de eventos adversos, concentrações abaixo estão relacionadas com resposta clínica insatisfatória. Os prováveis benefícios de monitoramento da farmacoterapia auxiliam na prevenção de toxicidade e eventos adversos em pacientes recém nascidos, com incapacidade ou com déficits neurológicos (TANGE *et al.*, 1994).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Estimar, através do exame de fichas de atendimentos do serviço de emergência, HC-Unicamp, a frequência de possíveis eventos adversos a medicamentos em crianças no ano de 2001.

2.2. Objetivos específicos

1. Estimar a frequência de possíveis eventos adversos a medicamentos nos atendimento de pacientes pediátricos no PS-Pediatria, HC-Unicamp.
2. Estimar a frequência de possíveis eventos adversos a medicamentos nos atendimento de pacientes pediátricos no CCI, HC-Unicamp.
3. Estimar a frequência de possíveis reações adversas a medicamentos nos atendimento de pacientes pediátricos no PS-Pediatria, HC-Unicamp.

4. Estimar a frequência de possíveis reações adversas a medicamentos nos atendimentos de pacientes pediátricos no CCI, HC-Unicamp.
5. Descrever o perfil demográfico e o diagnóstico dos pacientes com suspeita de eventos adversos a medicamentos.
6. Descrever quais os medicamentos envolvidos nas suspeitas de eventos adversos a medicamentos.
7. Descrever os eventos adversos suspeitos.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, realizado no Pronto Socorro de Pediatria (PS-Pediatria), Hospital de Clínicas, Unicamp e Centro de Controle de Intoxicações (CCI), Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, através do exame de fichas de atendimentos pediátricos de emergência realizados em 2001.

3.2. Estudo realizado no PS-PEDIATRIA

3.2.1. Tamanho da amostra

Para análise dos atendimentos realizados pelo PS-Pediatria, foi dimensionada uma amostra de fichas de atendimento utilizando o Statcalc do EpiInfo, utilizando os seguintes dados: total de atendimentos pediátricos no PS-Pediatria em 2001 (28.103); frequência de suspeita de eventos adversos esperados em serviços de emergências pediátricas (1,0%),

conforme levantado em literatura (MOORE *et al.*, 2002; HOREN *et al.*, 2002; KAUSHAL *et al.*, 2001); menor valor aceitável 0,5%; nível de confiança 95%. A amostra foi calculada em 1443 atendimentos. Dimensionado o tamanho da amostra, procedeu-se à distribuição dos atendimentos pelos 12 meses de 2001, e nos dois dias de cada mês sorteados para levantamento dos dados, foram analisadas todas as respectivas fichas de atendimento no PS-Pediatria, cujo atendimento diário médio em 2001 foi de 70 consultas.

3.2.2. Critério de inclusão

Pacientes < 15 anos de idade, atendidos no PS-Pediatria.

3.2.3. Fonte dos dados

As fichas de atendimento pediátrico do PS-Pediatria. (Anexo 2).

3.2.4. Coleta de dados

As fichas de atendimento sorteadas foram examinadas, considerando-se casos aqueles pacientes em cujas fichas constasse como diagnóstico um evento adverso a medicamentos, e também aqueles nos quais a leitura da ficha de atendimento permitia levantar a suspeita de um evento adverso, mesmo que este diagnóstico não estivesse explicitado. Foi criado um protocolo (Anexo 1) para levantar, a partir das fichas de atendimento selecionadas, os seguintes dados acerca dos pacientes selecionados como casos:

- *dados sobre o paciente*: iniciais, sexo, data de nascimento, idade, peso, altura, diagnóstico principal e co-morbidades;
- *dados sobre a consulta*: n° do registro, data da consulta, manifestação clínica suspeita de ser evento adverso por medicamentos, conduta tomada;
- *dados sobre o medicamento suspeito de ter provocado o evento adverso*: nome genérico, nome de marca, dose, via de administração, esquema, tempo de uso;
- *dados sobre os demais medicamentos que o paciente estava tomando*: nome genérico, nome de marca, dose, via de administração, esquema, tempo de uso.

3.2.5. Análise dos dados

Os pacientes com suspeita de eventos adversos foram distribuídos por faixa etária e sexo, e pelos dois tipos de possíveis eventos adversos que foram identificados, ou seja, reações adversas e Ineficácia Terapêutica. No item acima, *Coletas de dados*, encontram-se sublinhados os dados que não foram avaliados pois não estavam registrados na maioria das fichas, estes constavam do protocolo inicial.

3.2.6. Critérios para suspeitar de Reações Adversas e de Ineficácia Terapêutica

- *Reação Adversa a medicamento*: um evento clínico que tenha sido não intencional e que tenha causado algum prejuízo ao paciente, ocorrido após iniciar um medicamento nas doses terapêuticas usuais.
- *Ineficácia Terapêutica*: persistência de sinais e sintomas após o tratamento prescrito.

3.3. Estudo realizado no CCI

O paciente que chega ao Serviço de Emergência do HC, Unicamp, com queixa ligada à exposição a medicamentos é encaminhado ao CCI, onde a história clínica é levantada por um estagiário do 4º ou do 5º ano de medicina, ou do 3º ou do 4º ano de enfermagem, o qual faz também o exame físico. O caso é, a seguir, discutido com os supervisores, médicos e enfermeiras, quando é feito o diagnóstico e definido o tratamento adequado. Se necessário, o paciente é internado na enfermaria de pediatria, sob responsabilidade dos profissionais da enfermaria, assessorados pela equipe do CCI.

Nos atendimentos telefônicos feitos pelo CCI o paciente está internado, ou não, sob responsabilidade de profissional de saúde de outro serviço. A história é recebida por telefone, informações sobre o medicamento

são levantadas no banco de dados do serviço, a orientação sobre a conduta é dada, por telefone, pela equipe do CCI, porém efetuada pelo profissional que está tratando do paciente. Após as 24 horas do atendimento telefônico, os estagiários fazem um novo contato para seguimento do paciente até que seja possível concluir o caso.

Todos os casos atendidos no CCI, no PS/HC ou via telefone, são registrados em ficha própria, com dados voltados para os interesses epidemiológicos dos atendimentos em nível de triagem toxicológica. O serviço registra todos tipos de eventos, não somente intoxicação, também exposição a medicamentos, com ou sem manifestações compatíveis, provenientes de diversas circunstâncias: acidental, erro de administração, automedicação, indicação leiga, uso terapêutico, tentativa de suicídio, prescrição médica inadequada.

3.3.1. Tamanho da amostra

Foram avaliados todos os atendimentos pediátricos ligados a medicamentos realizados pelo CCI no ano de 2001, tanto os atendimentos telefônicos como os atendimentos realizados no Pronto Socorro do Hospital de Clínicas, Unicamp.

3.3.2. Critério de inclusão

Pacientes < 15 anos de idade, atendidos pelo CCI.

3.3.3. Fonte dos dados

As fichas de atendimento do CCI (Anexo 3).

3.3.4. Coleta de dados

Foram coletados a partir da ficha de atendimento do CCI:

- *Tipo de atendimento*: telefônico ou no PS, HC, Unicamp.
- *Dados demográficos*
- *Manifestações clínicas*
- *Medicamentos envolvidos*
- *Ocorrência*: intoxicação, exposição, reação adversa, diagnóstico diferencial, não exposição/intoxicação,
- *Circunstância*: acidental, tentativa de suicídio, tentativa de homicídio, tentativa de aborto, erro de administração, uso terapêutico, prescrição médica inadequada, automedicação, ocupacional, ambiental, indicação leiga, abuso, maus tratos, violência, duvidosa, abstinência.

3.3.5. Análise dos dados

Os dados foram organizados em um banco de dados utilizando o EpiInfo, versão 6.0. As tabelas estatísticas foram feitas no Excel.

Os medicamentos foram classificados utilizando a ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical Classification Index), do WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Noruega. (WHO, 1997). No sistema de classificação do ATC os medicamentos são classificados de acordo com órgãos ou sistemas onde vão agir, e por características terapêuticas e químicas.

As reações adversas a medicamentos foram descritas usando-se a terminologia de reações adversas a medicamentos (World Health Organization Adverse Reaction Terminology, WHO-ART) (WHO, 1997), desenvolvida para padronizar a descrição de reações adversas a medicamentos.

Foi utilizado como fonte de consulta o Drugdex Drug Evaluations, Micromedex, 2002, para classificar os eventos adversos suspeitos em *conhecidos / não conhecidos*.

Onexo causal entre um evento adverso e um medicamento foi avaliado utilizando-se o algoritmo de NARANJO *et al.* (1981) (Quadro 2).

Quadro 2. Algoritmo de Naranjo

Pergunta	Sim	Não	Desconhecido
1. Existem relatos anteriores sobre a RAM?	+1	0	0
2. A RAM apareceu após o medicamento suspeito ter sido administrado?	+2	-1	0
3. A RAM melhorou quando o tratamento foi suspenso ou um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
4. A RAM apareceu com a reexposição ao medicamento?	+2	-1	0
5. Existe outra explicação que não o medicamento para esta reação?	-1	+2	0
6. A reação reapareceu quando foi administrado placebo?	-1	+1	0
7. A concentração plasmática ou em outros líquidos está em níveis considerados tóxicos?	+1	0	0
8. A reação aumentou com dose aumentada. ou diminuiu com dose menor?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo em uma exposição prévia?	+1	0	0
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Categorias de causalidade neste algoritmo

Pontuação	Categoria
≥ 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
≤ 0	Duvidosa

4. RESULTADOS

4.1. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade < 15 anos, PS-PED, HC, UNICAMP, 2001, para os quais foi feita suspeita de eventos adversos a medicamentos

Durante o ano de 2001 foram atendidos no Pronto Socorro de Pediatria do HC-Unicamp 28.103 pacientes com idade < 15 anos. Foram examinadas 1902 fichas de atendimento, em 38 (1,9%) foram encontrados elementos que permitiram suspeitar de um evento adverso ligado a medicamentos.

Tabela 1. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos

Faixa etária	Sexo					
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%	n	%
< 1	8	21,1	7,0	18,4	1	2,6
1 5 anos	14	36,8	9,0	23,7	5	13,2
5 10 anos	11	28,9	6,0	15,8	5	13,2
10 15 anos	5	13,2	2,0	5,3	3	7,9
TOTAL	38	00,0	24,0	63,2	14	36,8

Tabela 2. Queixas e diagnósticos registrados no item *Diagnóstico* da ficha de notificação dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos

Diagnósticos	n	%
Pneumonia	4	10,5
Reação vacinal	4	10,5
Convulsões	3	7,9
Vômitos	2	5,3
Febre	2	5,3
Diarréia	2	5,3
Dor abdominal	2	5,3
Infecção urinária	2	5,3
Sinusite	2	5,3
Agitação / insônia	1	2,6
Estomatite	1	2,6
Exantema	1	2,6
Gastrite medicamentosa	1	2,6
Halitose	1	2,6
Impetigo bolhoso	1	2,6
Infecção vias aéreas	1	2,6
Intolerância a sulfato ferroso	1	2,6
Monilíase	1	2,6
Otite media aguda	1	2,6
Vacinação contra Raiva humana	1	2,6
Taquicardia	1	2,6
Tosse/ coriza	1	2,6
Urticária	1	2,6
Virose	1	2,6
<i>Total</i>	38	100,0

Tabela 3. Medicamentos envolvidos nos 38 atendimentos do PS-Pediatria, HC-Unicamp em 2001, nos quais foi feita a suspeita de eventos adversos a medicamentos

Medicamentos	Frequência		Código ATC
	n	%	
<i>Antiinfeciosos de uso sistêmico (Classe J)</i>			
Amoxicilina	9	17,3	J01CA04
Antibiótico não especificado	3	5,8	J01
Amoxicilina + clavulanato de potássio	2	3,8	J01CR02
Cefalexina	2	3,8	J01DA01
Vacina oral contra pólio	2	3,8	J07BF
Penicilina G benzatina	1	1,9	J01CE08
Sulfametoxazol + trimetoprima	1	1,9	J01EE01
Ácido nalidíxico	1	1,9	G04AB01
Vacina antirrábica	1	1,9	J07
Vacina tríplice bacteriana (DPT)	1	1,9	J07AJ
Vacina contra hepatite B	1	1,9	J07BC01
Vacina tríplice viral (SRC)	1	1,9	J07BD52
Vacina DTP, contra hepatite B e pólio	1	1,9	J07C
Soro heterólogo antirrábico	1	1,9	J06AA06

<i>Sistema Nervoso (Classe N)</i>			
Carbamazepina	2	3,8	N03AF01
Ácido valpróico	1	1,9	N03AG01
Cloridrato de levopromazina	1	1,9	N05AA02
Fenobarbital	1	1,9	N03AA02
Dipirona	1	1,9	N02BB02
Nitrazepam	1	1,9	N05CD02
<i>Preparados hormonais sistêmicos (Classe H)</i>			
Dexametasona	1	1,9	H02AB02
Prednisona	1	1,9	H02AB07
<i>Produtos antiparasitários (Classe P)</i>			
Mebendazol	1	1,9	P02CA01
Metronidazol	1	1,9	P01AB01
Cloridrato de levamisol	1	1,9	P02CE01
<i>Trato alimentar e metabolismo (Classe A)</i>			
Hidróxido de magnésio	1	1,9	A02AA04
<i>Sangue e órgãos hematopoiéticos (Classe B)</i>			
Sulfato ferroso	2	3,8	B03AA07
Hidróxido de ferro	1	1,9	B03AA
<i>Sistema cardiovascular (Classe C)</i>			
Digoxina	1	1,9	C01AA05

<i>Sistema músculo-esquelético (Classe M)</i>				
Diclofenaco potássico		1	1,9	M01AB05
<i>Sistema respiratório (Classe R)</i>				
Loratadina		1	1,9	R06AX13
Salbutamol		1	1,9	R03AC02
<i>Outros</i>				
Anestésico tópico		1	1,9	D04AB
Dexametasona tópica		1	1,9	D07AB19
Óleo mineral		1	1,9	A06AG06
Pomada não especificada		1	1,9	-
<i>Total</i>		52	100,0	

Tabela 4. Tipos dos possíveis eventos adversos a medicamentos, PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001

Evento adverso suspeito	Frequência	
	n	%
Reação Adversa	26	68,4
Ineficácia Terapêutica	12	31,6
<i>Total</i>	38	100,0

4.1.1. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade <15 anos, PS/PED, HC, UNICAMP, 2001, para os quais foi feita suspeita de Reações Adversas a medicamentos

Em apenas 6 fichas de atendimento foi encontrado como diagnóstico uma Reação Adversa a Medicamentos. Entretanto, a análise das fichas mostrou que em mais 20 fichas havia elementos que permitiram suspeitar que o paciente apresentou uma RAM.

Tabela 5. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001 para os quais foi feita a suspeita de Reação Adversa a Medicamentos

	Faixa etária		Sexo			
			Masculino		Feminino	
	N	%	n	%	n	%
< 1	7	26,9	6	23,1	1	3,8
1 5 anos	15	57,7	10	38,5	5	19,2
5 10 anos	3	11,5	1	3,8	2	7,7
10 15 anos	1	3,8	-		1	3,8
TOTAL	26	100,0	17	65,4	9	34,6

Tabela 6. Medicamentos envolvidos nas 26 suspeitas de reações adversas a medicamentos nos atendimentos do Pronto Socorro de Pediatria, HC-Unicamp, 2001

Medicamentos	n	%
Amoxicilina	5	12,2
Vacina contra Poliomielite	4	9,8
Vacina dupla adulto	4	9,8
Antibiótico não especificado	3	7,3
Vacina contra Hepatite B	3	7,3
Sulfato ferroso	3	7,3
Vacina contra Raiva Humana	2	4,9
Amoxicilina + clavulanato de potássio	2	4,9
Vacina tríplice viral	1	2,4
Vacina não especificada	1	2,4
Sulfametoxazol + trimetoprima	1	2,4
Soro heterólogo contra Raiva Humana	1	2,4
Salbutamol	1	2,4
Penicilina G-benzatina	1	2,4
Óleo mineral	1	2,4
Nitrazepam	1	2,4
Metronidazol	1	2,4
Mebendazol	1	2,4
Loratadina	1	2,4
Hidróxido de magnésio	1	2,4
Hidróxido de ferro	1	2,4
Dipirona	1	2,4
Cloridrato de levamisol	1	2,4
TOTAL	41	100,0

O quadro 3 mostra que 6 fichas de atendimento tinham diagnóstico de RAM: 4 reações vacinais, 1 gastrite medicamentosa por antibiótico não especificado, e 1 intolerância a sulfato ferroso.

Em apenas um caso o paciente para o qual foi feita a suspeita de RAM foi internado (Quadro 3, paciente 18). A criança apresentou quadro de febre alta, com náuseas, vômitos, e no dia seguinte, adenopatia cervical. No serviço de origem foi levantada a hipótese de amigdalite, sendo prescrita penicilina G-benzatina. Minutos após a administração da penicilina a criança apresentou rash cutâneo em mãos, pés e tronco, além de edema de mãos e pés. Foi encaminhada para um Pronto Socorro da cidade de origem, onde foi diagnosticada Síndrome de Kawasaki e encaminhada para Unicamp sendo internada com o diagnóstico de “Exantema - Doença de Kawasaki”.

Foi aplicado o algoritmo de NARANJO para as 26 suspeitas de RAM, de acordo com as informações registradas nas fichas, e chegou-se à categoria de causalidade “possível” em todos os casos.

Quadro 3. Distribuição dos pacientes com suspeita de reações adversas a medicamentos atendidos no PS-PED, HC, Unicamp, 2001, *segundo sexo, idade, diagnósticos, medicamentos, manifestações clínicas e o tipo de reação adversa*

Paciente/ Sexo/idade	Diagnósticos	Medicamentos	Manifestações clínicas e TIPO RAM*
1. f 5 ^a	Dermatite de contato	Antibiótico não especificado	Micropápulas ao redor da boca (tipo B)
2. m 1 ^a	Diarréia aguda	Amoxicilina + clavulanato K Sulfato ferroso, prednisona	Vômitos, diarréia (tipo A)
3. m 1 ^a	Otite média aguda com diarréia	Amoxicilina	Vômitos, diarréia (tipo A)
4. f 1 ^a	Diarréia aguda, otite média aguda	Amoxicilina	Diarréia (tipo A)
5. m 3 ^a	Dor abdominal a esclarecer	Levamisol, sulfato ferroso Vermífugo não especificado	Dor abdominal (tipo A)
6. f 2 ^a	Escabiose e vômitos	Antibiótico não especificado	Vômito sanguinolento (sic**)

7. m 5 ^a	Gastrite associada a medicamento	Antibiótico não especificado	Febre, vômitos, constipação, gastrite (tipo A)
8. m 7m	Intolerância a sulfato ferroso	Sulfato ferroso	Dor abdominal (tipo A)
9. m 1 ^a	Não especificado	Amoxicilina	Diarréia, inapetência (tipo A); Exantema, eritema generalizado, hiperemia de orofaringe (tipo B)
10.m 3 ^a	Não especificado	Óleo mineral, hidróxido de magnésio	Vômitos, diarréia, dor abdominal (tipo A)
11.f 5 ^a	Não especificado	Loratadina, amoxicilina	Vômitos (tipo A); Cefaléia
12.f 4 ^a	Pneumonia, diarréia	Amoxicilina + clavulanato K	Dor abdominal, diarréia (tipo A)
13.f 4m	Reação vacinal	Vacina dupla adulto, contra Poliomielite, contra Hepatite B	Febre, choro incoercível, roncos pulmonares (tipo A)
14.m 1 ^a	Reação vacinal	Vacina tríplice viral	Edema, febre, adenomegalia submandibular, cervical, inguinal (tipo A)

15.m 6m	Reação vacinal	Vacina não especificada	Febre (tipo A)
16.m 6m	Reação vacinal	Vacina dupla adulto, contra Poliomielite, contra Hepatite B	Tremores membros inferiores, irritabilidade, cianose perioral (tipo A)
17.f 2 ^a	Diarréia aguda	Amoxicilina	Diarréia (tipo A)
18.m 2 ^a	Síndrome Kawasaki	Penicilina G benzatina	Rash cutâneo mãos, pés e tronco, edema, hiperemia de lábios, língua e conjuntiva (TIPO B)
19.m 9m	Reação urticariforme e infecção de vias áreas superiores	Salbutamol Dipirona	Lesões eritematosas em abdome (TIPO B)
20.m 2 m	Taquicardia a esclarecer	Vacina dupla adulto	Vômitos, palidez, sudorese (TIPO A)
21.f 2 ^a	Urticária alérgica	Metronidazol Sulfametoxazol + trimetoprima	Urticária gigante em nuca e face (TIPO B)
22.f 11 ^a	Vacinação contra Raiva Humana	Soro heterólogo e vacina contra Raiva Humana	Pápulas eritematosas no pescoço (TIPO B)
23.m 2 ^a	Vômitos	Hidróxido de ferro	Vômitos, fezes amolecidas (TIPO A)
24.m 6m	Vômitos	Vacina dupla adulto, contra Poliomielite, contra Hepatite B	Febre e vômitos (TIPO A)
25.m 4 ^a	Vômitos	Vacina contra Poliomielite	Febre e vômitos (TIPO A)
26.m 6 ^a	Vômitos, diarréia aguda	Mebendazol	Vômitos e diarréia (TIPO A)

* Tipo de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) segundo sinais e sintomas registrados em literatura

** sic: Segundo informação colhida, com o paciente ou acompanhante.

4.1.2. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade < 15 anos, PS-PED, HC, UNICAMP, 2001, para os quais foi feita suspeita de ineficácia do tratamento

Tabela 7. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos no PS-Pediatria, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de ineficácia do medicamento

Faixa etária		SEXO				
		<i>Masculino</i>		<i>Feminino</i>		
	n	%	n	%	n	%
< 1	3	25,0	2	16,7	1	8,3
1 5 anos	2	16,7	1	8,3	1	8,3
5 10 anos	2	16,7	2	16,7	-	-
10 15 anos	5	41,7	3	25,0	2	16,7
<i>TOTAL</i>	12	100,0	8	66,7	4	33,3

Quadro 4. Sexo, idade, diagnóstico e patologia de base dos pacientes atendidos no PS-PED, HC, Unicamp, 2001, para os quais foi feita a suspeita de ineficácia do tratamento, e os medicamentos envolvidos

<i>Paciente/ Sexo/Idade</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Patologia de base</i>	<i>Medicamentos</i>
1. f 3 ^a	Infecção do trato urinário	-	Ácido nalidíxico
2. m 8 ^a	Febre	Enterovirose	Amoxicilina
3. m 4 ^a	Pneumonia	Insuficiência renal	Penicilina G-procaína
4. m 10a	Crises convulsivas parciais	Paralisia cerebral Epilepsia	Carbamazepina Ácido valpróico
5. f 11a	Aumento das crises convulsivas	Paralisia cerebral Epilepsia	Carbamazepina Nitrazepam
6. f 11a	Quadro gripal, arroxamento dos dedos	Pneumonia Síndrome Down	Cefalexina, Amoxicilina Dexametasona Penicilina G-procaína
7. f 11m	Lesões eritematosas	Monilíase	Dexametasona
8. m 11m	Impetigo bolhoso		Pomada não especificada
9. m 6m	Febre	Pneumonia	Amoxicilina Diclofenaco potássico
10. m 1a	Estomatite, febre		Amoxicilina
11. m 7a	Insônia, agitação	Autismo	Levopromazina
12. m 10a	Sinusite, infecção de vias aéreas superiores		Amoxicilina

4.2. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade <15 anos, CCI, HC, UNICAMP, 2001, por eventos adversos a medicamentos

Durante o ano de 2001 o CCI, HC, Unicamp realizou um total de 3.382 atendimentos, sendo que 1067 (31,5%) atendimentos envolviam medicamentos. Em 1486 (43,9%) casos, os pacientes tinham idade < 15 anos, sendo que 524 (35,3%) atendimentos pediátricos envolviam medicamentos. Estas 524 fichas foram examinadas, sendo 490 fichas de atendimentos telefônicos, e 34 atendimentos realizados pelo CCI no PS/Unicamp.

Tabela 8. Distribuição dos atendimentos de pacientes com idade < 15 anos por eventos adversos a medicamentos, CCI, HC, Unicamp, 2001, quanto ao tipo

Tipo de atendimento	n	%
<i>Telefônico</i>		
Hospitais e clínicas	438	82,6
Centros de saúde	27	5,1
Consultórios/ ambulatorios	6	1,1
Domicílios	16	3,0
Outros	3	0,6
<i>Subtotal</i>	490	92,5
<i>CCI/PS/HC/Unicamp</i>		
Pronto Socorro	33	7,2
Internação	1	0,4
<i>Subtotal</i>	34	7,5
<i>Total</i>	524	100,0

4.2.1. Análise das fichas de atendimento telefônico de pacientes com idade <15 anos, CCI, HC, UNICAMP, 2001, por eventos adversos a medicamentos

No contexto dos eventos adversos a medicamentos, o CCI atende por telefone pacientes, acompanhantes e profissionais de saúde que pedem orientação quanto a eventos adversos e ou ao tratamento adequado para os sinais e sintomas apresentados.

A tabela 9 mostra as *ocorrências* dos eventos adversos a medicamentos, isto é, qual foi o tipo de evento adverso registrado na ficha. No Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, SINITOX, as ocorrências de eventos adversos a medicamentos são descritas como:

- Intoxicação: se houve exposição a um produto em dose maior que a terapêutica e o paciente apresenta manifestações clínicas;
- Exposição: se o paciente foi exposto a um produto mas não apresenta sintomas;
- Reação Adversa quando o paciente apresenta sintomatologia inesperada e indesejada decorrente do uso de medicamento em dose comprovadamente para tratamento, profilaxia ou diagnóstico;
- Diagnóstico diferencial: quando o CCI é consultado para avaliar a possibilidade de uma intoxicação;
- Não intoxicação / exposição: quando se tem exposição ao produto sem sintomatologia relacionada.

Tabela 9. Tipo de ocorrência dos eventos adversos a medicamentos registrados nos atendimentos telefônicos envolvendo pacientes com idade < 15 anos, CCI, HC, Unicamp, 2001

Ocorrência	N	%
Intoxicação	203	41,4
Exposição	262	53,5
Reação adversa	2	0,4
Diagnóstico diferencial	14	2,9
Não intoxicação/exposição	4	0,8
Outras	3	0,6
Desconhecida	2	0,4
<i>Total</i>	<i>490</i>	<i>100,0</i>

Dentre as 490 fichas de atendimento telefônico foram analisadas as 247 fichas relativas a pacientes com manifestações clínicas. Nestas fichas foram analisados os 2 medicamentos mais freqüentemente envolvidos, uma vez que os demais medicamentos na sua maioria apresentaram freqüência igual a 1. Foi também analisada a circunstância em que ocorreu o evento

adverso. No Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – (SINITOX, 1994) as *circunstâncias* são definidas como:

- acidental: quando se tem um caso de intoxicação ou exposição não intencional;
- uso terapêutico quando se faz utilização de medicamentos com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins diagnósticos nas indicações e doses adequadas;
- erro de administração quando o paciente faz uso ou recebe de responsável ou profissional de saúde, medicamento de forma incompatível com a prescrição médica;
- prescrição médica inadequada quando o evento é ocasionado por erro do profissional prescritor quanto à indicação, e/ou via de administração, e/ou dose, ou por caligrafia ilegível;
- automedicação e indicação leiga quando o evento é resultado da administração ou do uso de medicamentos sem prescrição ou orientação de um profissional prescritor;
- tentativa de suicídio casos de intoxicação por uso intencional de produto com finalidade de atentar contra a própria vida.

Tabela 10. Distribuição dos pacientes atendidos no CCI, HC, Unicamp, 2001, atendimentos telefônicos, segundo circunstâncias, os 2 medicamentos mais frequentes e as manifestações clínicas

Circunstâncias		Medicamentos mais frequentes				Manifestações clínicas
<i>Tipo</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Nome</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Acidental	364	74,3	Salbutamol	18	4,9	Taquicardia, sudorese, agitação, prurido, urticaria, generalizadas, sonolência, assintomáticos.
			Permanganato k	16	4.3	Irritação oral, sialorréia, assintomáticos.
Erro administração	49	10,0	Paracetamol	5	10.2	Assintomáticos
			Cisaprida	3	6.1	Assintomáticos
Tentativa suicídio	29	5,9	Amitriptilina	4	13.8	Rebaixamento consciência, miose, sonolência.
			Carbamazepina	4	13.8	Sonolência, confusão mental, crises convulsivas, náuseas, vômitos, midríase.

Uso terapêutico	15	3,1	Fenobarbital	3	20	Sonolência, coma, convulsão.
			Bromoprida	2	13.3	Movimentos involuntários cabeça e olhos.
Prescrição médica	5	1,0	Fenobarbital	1	20	Vômitos, tontura, sonolência.
			Metoclopramida	1	20	Miose, nistagmo, opistótono.
Auto medicação	5	1,0	Fenobarbital	1	20	Miose, bradicardia, hipotensão, coma.
Indicação leiga	3	0,6	Nafazolina	1	33.3	Palidez, hipotermia, sonolência, bradicardia.
Outras	20	4,1				
<i>Total</i>	490	100,0				

4.2.2. Análise das fichas de atendimento de pacientes com idade <15 anos, atendidos no CCI, HC, UNICAMP, 2001, por eventos adversos a medicamentos

Tabela 11. Faixa etária e sexo dos pacientes atendidos pelo CCI no PS/Unicamp, 2001, por evento adverso a medicamento

	Faixa etária		Sexo			
			Masculino		Feminino	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< 1	4	11,8	2	5,9	2	5,9
1 5 anos	15	44,1	10	29,4	5	14,7
5 10 anos	7	20,6	5	14,7	2	5,9
10 15 anos	8	23,5	5	14,7	3	8,8
<i>TOTAL</i>	34	100,0	22	64,7	12	35,3

Na avaliação das fichas dos pacientes atendidos no CCI foram encontradas somente ocorrências de intoxicação e exposição a medicamentos.

Tabela 12. Distribuição dos pacientes atendidos no CCI, HC, Unicamp, 2001, atendimentos no PS, *segundo ocorrência*

Ocorrência	n	%
Intoxicação	26	76,5
Exposição	8	23,5
Total	34	100,0

Na tabela 13, os pacientes foram distribuídos pela circunstância dos eventos. Os erros de administração de medicamento foram : paciente 4, mãe deu por engano 1 colher de benzoato de benzila; paciente 19, a mãe mudou os horários das doses do anti-convulsivante por conta própria; paciente 29 recebeu penicilina cristalina em dose 10 vezes maior que a prescrita. Os casos notificados como automedicação foram: paciente de 14 anos estava com cefaléia e decidiu medicar-se com 2 comprimidos de medicamento ignorado. Os casos de indicação leiga foram: paciente 27, com suspeita de ter sido medicada com nafazolina pela mãe por quadro de infecção de vias áreas superiores; paciente 28 recebeu nafazolina por iniciativa da mãe. As prescrições consideradas inadequadas foram: paciente 32, recebeu prescrição de rofecoxib para tratar queixa de dor em MMII, mas a avaliação clínica posterior levantou suspeita de problema neurológico; paciente 30 teve a dose de periciazina aumentada de 9 para 30 gotas, apresentou

importante quadro extrapiramidal, quadro suspeitado no PS-Pediatria como sendo encefalite por herpes.

Pode-se observar que 20 são do sexo masculino, sendo que 8 deles estão na faixa etária de 1 a 4 anos e 7 casos nesta faixa de idade são do sexo feminino mostrando quase nenhuma diferença de sexo. Dos 16 casos acidentais, 11 ocorreram nesta faixa etária de 1 a 4 anos com 25 medicamentos envolvidos, sendo que 2 eram ignorados, em 4 casos foi por anticonvulsivante, 2 por anticoncepcional, 1 foi por anticoncepcional mais antiinflamatório, 1 caso para antiemético, 1 antidepressivo, 1 ansiolítico, 1 antialérgico, 1 antibiótico, 1 antiparasitário, 1 antiinflamatório. As 5 tentativas de suicídio foram na faixa etária de 11 a 15 anos, 3 casos com sexo masculino, os medicamentos envolvidos foram 2 anticonvulsivantes, 2 por sulfato ferroso e um medicamento ignorado.

Tabela 13. Distribuição dos medicamentos envolvidos nos atendimentos no CCI, HC, Unicamp, 2001, segundo idade, sexo, medicamentos, manifestações clínicas, circunstância e ocorrência.

Paciente/ sexo/idade	Medicamento	n	%	Manifestações clínicas apresentadas	Ocorrências	Circunstâncias
1. m 1a	Ácido acetilsalicílico	1	2,9	Assintomático	Exposição	Acidental
2. f 1a	Acido valpróico	1	2,9	Assintomático	Exposição	Acidental
3. m 3m	Amoxicilina Carbocisteína	1	2,9	Crise convulsiva, hipotonia, taquicardia, comatoso	Intoxicação	Uso Terapêutico
4. m 2a	Benzoato de benzila	1	2,9	Assintomático	Exposição	Erro administração
5. f 1a	Bromoprida	1	2,9	Opistótono, olhar fixo, tremores	Intoxicação	Acidental
6. m 3a	Carbamazepina	3	8,8	Ataxia, nervosa	Intoxicação	Acidental
7. m 3a				Agitação psicomotora, sonolência.	Intoxicação	Acidental
8. f 11a				Fala pastosa, sonolência, anisocoria	Intoxicação	Tentativa suicídio
9. m 5a	Cefalexina	1	2,9	Sonolência	Intoxicação	Acidental
10. m 7a	Clonazepam	1	2,9	Sonolência, tontura	Intoxicação	Acidental
11. m 5a	Cloridrato ciproetidina	1	2,9	Agitação, insônia	Intoxicação	Uso Terapêutico

12.m 1a	Cloridrato nortriptilina	1	2,9	Tremores generalizados	Intoxicação	Acidental
13.m 14a	Medicamento	2	5,9	Vômitos, sonolência	Intoxicação	Tentativa suicídio
14.m 13a	ignorado			Sonolência	Intoxicação	Auto medicação
15.f 3a	Dexclorfeniramina	1	2,9	"sem queixa compatível" *	Exposição	Acidental
16.f 10a	Diazepam	1	2,9	Sonolência	Intoxicação	Acidental
17.f 1a	Femproporex	1	2,9	Irritabilidade	Intoxicação	Acidental
18.m 3a	Fenobarbital	2	5,9	Sonolência	Intoxicação	Erro administração
19.f 12a				Sonolência, vômitos	Intoxicação	Tentativa suicídio
20.m 4a	Ibuprofeno	1	2,9	Assintomático	Exposição	Acidental
21.m 4a	Levamisol	1	2,9	Assintomático	Exposição	Acidental
22.f 9a	Levonorgestrel +	2	5,9	Dor abdominal, vômitos	Intoxicação	Acidental
23.f 8a	etinilestradiol Diclofenaco			Assintomática	Intoxicação	Acidental
24.f 4a	Levonorgestrel + etinilestradiol	1	2,9	Assintomático	Intoxicação	Acidental
25.f 10m	Metoclopramida	1	2,9	Hipertonia, rigidez nuca Irritabilidade	Intoxicação	Uso Terapêutico
26.f 4a	Metronidazol	1	2,9	Assintomático	Exposição	Auto medicação

27.f 3m	Nafazolina	2	5,9	Dispnéia, estertoração, taquicardia, cianose extremidades, rendilhado cutâneo	Intoxicação	Indicação leiga
28.m 7m				Hipotermia, pelos eriçados, sudorese fria	Intoxicação	Indicação leiga
29.m 1a	Penicilina cristalina	1	2,9	Assintomático	Exposição	Erro administração
30.m 7a	Periciazina	2	5,9	Agitação, hipertonia dos membros, rigidez, roda denteada	Intoxicação	Prescrição médica
31.m 10a				Sonolência, cefaléia Hipoatividade, inapetência	Intoxicação	Uso Terapêutico

32.m 9a	Rofecoxib	1	2,9	Cefaléia, tontura, sonolência Náuseas, vômitos, nistagmo, ambliopia, fala pastosa	Intoxicação	Prescrição médica
33.m 12a	Sulfato ferroso	2	5,9	Tontura, náuseas/vômitos Dor abdominal	Intoxicação	Tentativa suicídio
34.m 13a				Dor abdominal	Intoxicação	Tentativa suicídio
TOTAL		34	100,0			

* sintomas sem nenhuma relação com mecanismo farmacológico do medicamento segundo registrado na ficha por orientação do médico da pediatria.

Entre as 34 fichas de atendimento de pacientes do CCI, no PS, em nenhuma ficha a ocorrência do evento foi uma RAM. Entretanto, na análise de 4 fichas de atendimento foi possível suspeitar de RAM por ter sido notificadas e pela história de uso terapêutico do medicamento.

Tabela 14. Distribuição dos pacientes atendidos pelo CCI, HC, Unicamp, 2001, PS/Unicamp para os quais foi levantada suspeita de RAM, segundo sexo, idade, medicamento, manifestações clínicas e a classificação da RAM

Paciente/ Sexo/idade	Medicamento	Manifestação clínica apresentada	Tipo RAM
1. m 5a	Cloridrato ciproeptadina	Agitação, insônia	A
2. f 10m	Metoclopramida	Hipertonia, rigidez nuca, irritabilidade	A
3. m 10a	Periciazina	Sonolência, cefaléia, hipoatividade, inapetência	A
4. m 3m	Amoxicilina Carbocisteína	Crise convulsiva, hipotonia, taquicardia, coma	B

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa tem como principal limitação ser um estudo retrospectivo a partir do arquivo de fichas de atendimento. Além da possibilidade de ter havido extravio de alguma ficha, a qualidade do registro da informação dificultou muito o trabalho. Muitas fichas estavam incompletas, com abreviações não padronizadas e letra ilegível.

A qualidade dos registros nas fichas do PS-Pediatria obrigou a várias mudanças no protocolo, nos métodos, e até nos objetivos propostos, no decorrer da pesquisa. Entretanto, foi possível fazer um “retrato” da abordagem da questão dos eventos adversos a medicamentos em pacientes pediátricos nesta instituição hospitalar de ensino, sem a introdução de um possível viés que seria alguma mudança na prática da equipe de saúde caso viesse a ser conhecida a realização de uma pesquisa desta natureza.

O levantamento das fichas do PS-Pediatria mostrou que muitas vezes não há registro da hipótese diagnóstica, da conduta tomada e nem mesmo do motivo que levou as crianças a serem encaminhadas a um serviço de

emergência pediátrica. Apesar de tratar-se de atendimentos pediátricos, praticamente nenhuma das fichas do PS-Pediatria apresentava registro do peso e da altura da criança, impossibilitando a avaliação da dose prescrita. Sendo um levantamento retrospectivo, não foi possível completar as informações da ficha com a evolução ou seguimento dos casos.

Foram também encontrados problemas no levantamento de dados a partir do banco estatístico do CCI, de modo que os dados tiveram que ser confirmados manualmente, em alguns casos a informação na ficha não condizia com a informação notificada no banco estatístico, e algumas fichas não foram encontradas. Porém, mesmo assim, foi possível cumprir os objetivos propostos para o levantamento neste serviço.

De um modo geral, os estudos de eventos adversos a medicamentos recebem, em nosso meio, pequena atenção de pesquisadores e profissionais de saúde. Sendo a Farmacovigilância uma atividade nova no nosso país, ainda não existe o hábito de notificar eventos adversos a medicamentos.

Não foi encontrado na literatura médica indexada nenhum trabalho brasileiro sobre eventos adversos a medicamentos entre crianças. Muitas vezes os eventos adversos não são identificados, e se for feita uma suspeita de evento adverso a medicamento, os profissionais de saúde dificilmente têm acesso à informação independente sobre o perfil de segurança dos medicamentos que permita confirmar/afastar a hipótese feita. A bibliografia especializada é de difícil acesso, é escassa em português, e a assinatura das

bases de dados é muito cara tornando o seu uso restrito. Assim, faltam estudos nacionais sobre a frequência com que crianças procuram serviços de emergência por eventos adversos a medicamentos, inclusive nos serviços de atendimento toxicológico.

Este estudo foi possível devido ao livre acesso ao banco de informações e aos dados de ambos os serviços abordados. Os resultados obtidos permitiram estimar a frequência de eventos adversos a medicamentos entre os pacientes com idade < 15 anos que procuraram atendimento no Serviço de Emergência do HC, Unicamp ao longo do ano de 2001, uma vez que foram avaliadas uma amostra representativa do universo de fichas de atendimento do PS-Pediatria, e todas as fichas de atendimento do CCI referentes a crianças com história de exposição a medicamentos. Deste modo foram avaliadas as fichas dos dois serviços que possivelmente poderiam ter feito atendimento de crianças com eventos adversos a medicamentos durante 2001.

5.1. Pronto Socorro de Pediatria

Todos os medicamentos destinados ao uso pediátrico deveriam ser testados em crianças quanto à eficácia e à segurança. Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dependentes da idade precisam ser conhecidas, bem como as possíveis reações adversas e a faixa de dose eficaz.

Por razões técnicas, econômicas e éticas este ideal tem sido a exceção e não a regra. A maioria dos medicamentos usados em crianças não tem a adequada recomendação quanto ao ajuste da dose em função da idade (KOREN *et al.*, 2003). A literatura médica tem documentado as reações adversas ligadas ao uso em pediatria de medicamentos para indicações não autorizadas (*off-label*) e de medicamentos não autorizados para uso em crianças (*unlicensed*) (TURNER *et al.*, 1998).

A leitura das 1902 fichas de atendimento do PS-Pediatria permitiu identificar que em 6 delas (0,3%) o diagnóstico registrado envolvia um evento adverso a medicamentos. Entretanto, após análise das fichas, foi possível levantar a suspeita de eventos adversos a medicamentos em mais 32 fichas, totalizando 38 (2,0%) casos com suspeita de eventos adversos a medicamentos. Este fato mostra que há falta de registro dos eventos adversos a medicamentos nos documentos relativos ao atendimento dos pacientes.

Na amostra de 38 fichas com suspeita de eventos adversos a medicamentos, os diagnósticos mais freqüentes foram as doenças respiratórias (pneumonia, 10,5%; sinusite, 5,3%; infecções de vias áreas, 2,6%; tosse, 2,6%) (Tabela 2), o que explica a maior freqüência de medicamentos da classe J (51,9%), antimicrobianos de uso sistêmico, principalmente da amoxicilina (17,3%). A classe J inclui as vacinas e o soro para profilaxia da raiva humana (8 registros, 15,4%) (Tabela 3).

O segundo grupo de medicamentos mais freqüentes entre os 38 pacientes com suspeita de eventos adversos a medicamentos, foi a classe N (13,5%) com 4 registros de uso de anticonvulsivantes (7,7%). Chama a atenção que apenas uma vez aparece o registro do uso da dipirona, nenhuma vez o uso de paracetamol ou de ácido acetilsalicílico. Sendo as doenças infecciosas os diagnósticos mais freqüentes, seria de esperar que as crianças estivessem fazendo uso desses medicamentos que além de analgésicos, são antitérmicos. Trata-se de medicamentos de venda livre, com elevada freqüência de uso, e com potencial de produzirem reações adversas. O registro de seu uso é importante. (WOODS *et al.*, 1987; MUÑOZ *et al.*, 1998).

Apenas duas modalidades de eventos adversos puderam ser suspeitadas no PS-Pediatria: reações adversas a medicamentos (68,4%) e ineficácia terapêutica (31,6%) (Tabela 4). É possível que outras tenham ocorrido, mas não foram registradas. Por exemplo, podem ter ocorrido uso inadequado de medicamentos e interações medicamentosas com resultados prejudiciais ao paciente. Focalizando as reações adversas, observou-se que os 6 casos registrados de eventos adversos eram todos de reações adversas, portanto, foi observada uma freqüência de reações adversas de 0,3%. Terem sido suspeitadas outras 20 reações adversas, totalizando 1,4% de RAM na amostra de fichas do PS-Pediatria, documenta a falta de atenção dada às RAM, ou pelo menos, a falta do registro dessa possibilidade na ficha de atendimento.

A frequência de 1,4% de suspeitas de reações adversas encontradas entre as 1902 fichas de atendimento de crianças em um serviço de emergência, não deve refletir a frequência de RAM na população infantil atendida pelo SUS, pois muito provavelmente em muitos casos as crianças que apresentam alguma RAM não procuram um Pronto Socorro, e sim, a unidade básica de saúde onde receberam a prescrição do medicamento causador da reação adversa.

IMPICCIATORE *et al.* (2001) fizeram uma meta-análise dos dados de três trabalhos que de modo prospectivo estudaram a frequência de RAM em crianças não hospitalizadas, e encontraram uma média de 1,46% (05%CI: 0,70, 3,03), valor próximo ao encontrado no presente estudo. MUÑOZ *et al.* (1998) durante 25 meses revisaram de modo retrospectivo os diagnósticos dos atendimentos dos serviços de urgência de um hospital de atenção terciária na Espanha, pediátrico e de adultos. Entre 47.107 consultas pediátricas, em 451 (0,96%) casos foi feita a suspeita de RAM, e destes casos, 4 foram internados, presumivelmente por RAM.

No presente estudo, dos 26 casos suspeitos de RAM encontrados no levantamento do PS-PEDIATRIA, 65,4% dos pacientes eram do sexo masculino (Tabela 5). Este dado é interessante pois em pacientes adultos ser do sexo feminino é fator de risco para RAM, por fatores como maior número de medicamentos utilizados, diferenças quanto à percepção dos eventos adversos, diferenças hormonais influenciando a ação farmacológica

(RADEMAKER, 2001; DRICI e CLEMENT, 2001). Quanto à idade, 84,6% das suspeitas de RAM foram em menores de 5 anos, sendo que 27% das suspeitas de RAM foram observadas em menores de 1 ano. MENNITI-IPPOLITO *et al.* (2000) mostraram uma tendência linear de incidência de RAM em relação à idade da criança, sendo a incidência significativamente maior em crianças com menos de 1 ano de idade. Os fatores de risco para RAM entre crianças não são diferentes daqueles entre adultos, mas podem ser potencializados por características farmacocinéticas dependentes da idade, entre outros.

Entre 26 pacientes com suspeita de RAM, 18 receberam medicamentos para tratamento, 7 receberam vacinas diversas, e 1 recebeu soro heterólogo e vacina contra raiva humana. Dos medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, a amoxicilina foi o mais freqüente (5 casos, 12,8%) (Tabela 6). Na sua maioria as suspeitas de RAM foram de reações leves. Entre as suspeitas de RAM, a mais grave foi a do único paciente que foi hospitalizado (Quadro 4, paciente 18). A hipótese diagnóstica na internação foi de Síndrome de Kawasaki. Os sintomas apresentados pelo paciente eram compatíveis com esse diagnóstico (STIEHM, 1996), mas também compatíveis com reação adversa à penicilina (DUKES, 2000). O fato de o quadro ter-se iniciado minutos após a administração da penicilina, não pode ser desprezado. O diagnóstico diferencial de possível reação adversa a medicamento não foi registrado na ficha do Pronto Socorro nem no prontuário de internação. Outro paciente (Quadro 4, paciente 7) teve seu

diagnóstico registrado na ficha como RAM, gastrite medicamentosa, porém o medicamento responsável não foi registrado, somente a informação que a criança é alérgica à amoxicilina.

Dos 18 pacientes com suspeita de RAM por medicamentos de uso terapêutico, 13 tiveram manifestações do trato gastrointestinal, como vômitos, diarreia e dor abdominal, 4 tiveram manifestações cutâneas de natureza provavelmente imunoalérgica, e 1 paciente teve tanto manifestações cutâneas como gastrointestinais.

As reações vacinais seguiram o padrão esperado, predominando febre, irritabilidade, vômitos. Em um estudo feito pelo Instituto Pasteur, DERROUGH e KITCHIN, 2002, levanta a possibilidade de se ter um aumento de reações adversas a vacinas devido às administrações inadvertidas, sobrepondo os esquemas nacionais de vacinação e as profilaxias desnecessárias.

As reações à vacina e ao soro para profilaxia da raiva humana são detectadas em serviços de atendimento à saúde e encaminhadas ao serviço de emergência do HC/Unicamp, referência regional neste tipo de profilaxia, sendo que o soro anti-rábico é feito somente no CCI/HC/Unicamp. Por ser serviço de referência, o CCI recebe encaminhamento de pacientes para tratamento e para as devidas notificações. Até há pouco tempo as reações adversas por vacinas e soros anti-rálicos eram registradas em ficha de notificação de raiva humana, não entrando na estatística do CCI, pois não

fazem parte do atendimento oficial de um Centro de Controle de Intoxicações, e sendo uma prestação de serviço do CCI/Unicamp à comunidade e às autoridades sanitárias.

Um tratamento *eficaz* é aquele que traz mais benefícios que prejuízos para os pacientes, *nas condições ideais* em que os pacientes têm inteira adesão à orientação médica. A falta de eficácia pode ser devida a problemas técnicos ligados à fabricação do produto, e pode ser reduzida ou anulada por interação do medicamento com outro medicamento, ou com alimentos. Por outro lado, um tratamento é *efetivo* quando traz mais benefícios que prejuízos para os pacientes que recebem a prescrição *no contexto da prática clínica habitual*, no qual o paciente pode aceitar ou rejeitar o tratamento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1991). Um tratamento pode ser ineficaz por falta de adesão, por prescrição e/ou utilização inadequadas, entre outros, ou por combinação de vários fatores (MEYBOOM *et al.*, 2000).

A ineficácia / inefetividade dos tratamentos que utilizam medicamentos é um problema freqüente no contexto da atenção primária à saúde. O acompanhamento do paciente e a notificação de que a farmacoterapia instituída foi ineficaz, é uma informação importante para que as autoridades sanitárias possam melhorar a qualidade dos medicamentos comercializados. Na recente ampliação da abrangência da Farmacovigilância proposta pela OMS, a estimativa dos aspectos

quantitativos dos riscos e benefícios do uso de medicamentos é uma meta importante.

Não foi possível levantar, a partir das fichas, dados suficientes que permitissem identificar a causa de ineficácia terapêutica. Vale ressaltar que no nosso meio, uma causa importante de ineficácia é a não adesão, e esta tem como causa importante a dificuldade de acesso ao medicamento. Como a maior frequência de ineficácia terapêutica ocorreu entre pacientes masculinos com idade entre 10 e 14 anos, pode ter havido não adesão por falta de cooperação dos pacientes, podendo ter havido recusa em tomar o medicamento e de seguir outras orientações que tenham sido dadas.

5.2. Centro de Controle de Intoxicações

Através dos atendimentos telefônicos o CCI presta informação especializada para serviços de saúde, na sua maioria hospitais, clínicas e centros de saúde (87,7%) (Tabela 8). Comparativamente, o número de atendimentos telefônicos foi, em 2001, cerca de 15 vezes maior que o número de atendimentos feitos pelo CCI no PS/HC/Unicamp. Entre as intoxicações na infância, as intoxicações por medicamentos são as mais frequentes (BORTOLETTO e BOCHNER, 1999; RODRIGUES, 2003), mas como para a maioria das intoxicações por medicamentos não existem antídotos, tudo leva a crer que os médicos atendem os pacientes nos

serviços de origem e não encaminham ao serviço especializado, exceto os casos mais graves que requerem tratamento intensivo, preferindo receber orientação por telefone sobre a ocorrência.

5.2.1. Atendimentos telefônicos do CCI

A maioria dos atendimentos telefônicos (74,3%) foram por circunstância acidental. A idade mais freqüente das crianças que apresentaram sintomas decorrentes desta causa, foi menor que 5 anos (72,1%), fato já bem documentado na experiência nacional e mundial (BORTOLETTO e BOCHNER, 1999).

Chamam a atenção os 29 casos de tentativa de suicídio, sendo os medicamentos mais freqüentemente envolvidos a amitriptilina e a carbamazepina (Tabela 11). Resta saber se foram medicamentos utilizados por outras pessoas no domicílio e as crianças tiveram acesso a eles, ou se as crianças eram usuárias desses medicamentos, e a tentativa de suicídio poderia ter sido uma reação adversa a esses medicamentos, conforme já descrito para os inibidores específicos da recaptção da serotonina.

5.2.2. Atendimentos do CCI no PS

Nos 34 atendimentos do CCI no PS/HC/Unicamp, foram registrados dois tipos de ocorrências: intoxicação e exposição.

A circunstância acidental verificou-se em 16 pacientes, dos quais 11 tiveram intoxicação e 5, apenas exposição. É interessante observar que entre as crianças que chegaram ao CCI com exposição acidental a medicamentos, 8 eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Não se observou, portanto, o que está relatado na experiência de outros centros, a maior frequência de meninos entre os intoxicados devido ao perfil psicológico dos meninos de serem mais curiosos e atirados.

Um problema freqüente e potencialmente grave é o erro na dosagem administrada ao paciente pediátrico (ROWE *et al*, 1998). Os erros de administração de medicamentos podem ser por erros na transcrição, na dispensação e na administração. Um estudo prospectivo de coorte em 1120 pacientes pediátricos mostrou que 74% foram erros de prescrição médica no cálculo das doses, 10% foi letra ilegível, 13% por erro da administração, 0,97% na dispensação e em 0,65% houve falha no monitoramento da criança. Em 115 pacientes houve potenciais eventos adversos ao medicamento e em 26 (0,24%) casos houve o diagnóstico de evento adverso ao medicamento, sendo que em 19% os eventos poderiam ser evitados (KAUSHAL, 2001).

KOZER *et al*. (2002) chamam a atenção para os erros com administração de doses 10 vezes maior ou 10 vezes menor. A prescrição de fármacos potentes faz com que as doses pediátricas possam ser menores que 1 mg/kg de peso corporal, criando a possibilidade de haver confusão

com a conversão de unidades, tanto na prescrição como na administração. Como exemplo os autores citam digoxina, morfina, anfotericina B, adrenalina, entre outros.

No presente trabalho, entre os pacientes atendidos no CCI, um paciente de 1 ano de idade recebeu, por erro de administração, uma dose de penicilina G 10 vezes maior que a prescrita (Tabela 14, paciente 29) e outro paciente (Tabela 14, paciente 30), por prescrição médica inadequada, recebeu periciazina em dose três vezes maior que a necessária, e o paciente de 7 anos de idade apresentou manifestações extrapiramidais.

Outro problema ligado ao uso de medicamentos em crianças, é a automedicação com medicamentos de venda livre destinados a pacientes adultos. Foi o caso de dois lactentes atendidos pelos CCI (Tabela 14, pacientes 27 e 28) que receberam nafazolina por iniciativa da mãe, e a ocorrência foi categorizada como intoxicação. Medicamentos de venda livre são erroneamente vistos como medicamentos seguros já que não necessitam de prescrição para compra.

CHOONARA *et al.* 1996, em estudo retrospectivo de 37 pacientes que morreram nos EUA onde estava envolvido uso de medicamentos, mostraram que os pacientes de alto risco incluem-se na faixa abaixo de 3 anos. De novembro de 1997 até dezembro de 2000 o FDA recebeu 7111 notificações de eventos adversos a medicamentos por crianças com idade abaixo de 2 anos.

As intoxicações (73,5%) foram o evento adverso mais freqüente. Dois casos haviam sido registrados como RAM, porém na análise das fichas foi descartada a possibilidade de RAM (Tabela 14, pacientes 6, 7) pois os níveis séricos do medicamento, carbamazepina, estavam aumentados. Na avaliação de todas as 34 fichas de atendimento no CCI levantaram-se 4 casos sugestivos de RAM (Tabela 14, pacientes 3, 11, 25, 31). A maioria das circunstâncias notificadas nos atendimentos do CCI, que levaram a um evento adverso por exposição a medicamento, foi acidental. No Brasil, entre 1993 e 1996, 27% das intoxicações foram por medicamentos (BORTOLETTO & BOCHNER, 1999).

Segundo notificações anuais para o Centro de Informação Toxicológica da Suíça, em 1998, 12.348 casos eram de eventos adversos em crianças menores que 16 anos (54,5%). As circunstâncias acidentais são subclassificadas de acordo com o lugar onde ocorreu ou causa do incidente, por exemplo, acidentes domésticos, ocupacionais, ambientais. A maioria das ocorrências de casos de intoxicação em crianças é por causa acidental, sendo 39% em crianças menores que 5 anos. Crianças nesta faixa etária ingerem uma larga variedade de produtos, pastilhas, gotas para nariz e ouvidos, pomadas e supositórios (ANUAL REPORT, 1998)

Analisando o perfil das crianças que, no presente estudo, sofreram acidentes com medicamentos, observa-se que não houve preferência por sexo, e que se concentraram na faixa etária de 1 a 3 anos. A causa

fundamental destes acidentes é geralmente o fácil acesso aos medicamentos. (HERRANZ e CLERIGUÉ, 2003)

5.2.3. Atividades de Farmacovigilância em atendimentos de urgência no HC, Unicamp

Os dados levantados neste trabalho mostram que nem no PS-Pediatria e nem no CCI as reações adversas foram adequadamente identificadas, ou pelo menos, não foram adequadamente registradas. A cifra de 1,4% de RAM no PS-Pediatria somente foi obtida após leitura atenta de 1902 fichas de atendimento. O mesmo procedimento de leitura cuidadosa das 34 fichas de atendimento do CCI permitiu identificar 4 casos com suspeita de RAM, ou seja 11,8% dos atendimentos feitos pelo CCI no PS/HC. Assim, a porcentagem de suspeitas de RAM entre os atendimentos presenciais do CCI, foi maior, embora esses quatro casos tivessem sido codificados como intoxicação após uso terapêutico. Assim, nem no PS-Pediatria e nem no CCI os profissionais faziam Farmacovigilância no ano de 2001. A maior porcentagem de RAM entre os atendimentos do CCI decorre da forma de encaminhamento dos pacientes para esse serviço.

Discute-se no cenário nacional e internacional se as atividades de Farmacovigilância devem ser executadas apenas em Centros criados com esta finalidade, ou se as atividades de Farmacovigilância poderiam também

ser atribuição da rede de CCI já existente. O assunto merece algumas considerações.

A Farmacovigilância, seja na abrangência original de ocupar-se das reações adversas a medicamentos, seja na abrangência ampliada para incluir qualquer problema ligado a medicamentos, tem como objetivo final a promoção da utilização racional de medicamentos, contribuindo para a melhoria da qualidade da atenção à saúde (WHO, 2002). Uma equipe multiprofissional de atenção à saúde que estiver preocupada com as reações adversas e com os demais problemas ligados a medicamentos, certamente prescreverá de modo mais racional, fará uma boa atenção farmacêutica, administrará medicamentos de modo consciente e cuidadoso, definirá a padronização de medicamentos com muito critério, e não deixará de monitorizar o uso dos medicamentos. Exercer a Farmacovigilância é, portanto, trazer para a prática profissional a preocupação com o melhor resultado possível das intervenções farmacoterapêuticas, fazendo com que o paciente receba o medicamento mais eficaz, mais seguro e de menor custo, parâmetros definidores da utilização racional de medicamentos.

Os Centros de Controle de Intoxicações e os Centros de Informação sobre Medicamentos têm muitos aspectos em comum com um centro de Farmacovigilância, tanto em aspectos organizacionais como do ponto de vista científico. O Uppsala Monitoring Centre (2000) recomenda que se o país já conta com Centros de Controle de Intoxicações e de Informação sobre

Medicamentos, a implantação de atividades de Farmacovigilância seja feita em conjunto com essas atividades pré-existentes, ou que pelo menos haja estreita colaboração com esses centros. Por exemplo, os livros, os periódicos e as bases de dados que essas três atividades utilizam são, em grande parte, comuns e, havendo colaboração, evita-se a duplicação dessas fontes de referência, sempre muito caras. Entretanto, é preciso não perder de vista que a finalidade da Farmacovigilância é racionalizar o contexto terapêutico, e a abrangência das atividades dos CCI extrapola, e muito, os limites da utilização de medicamentos para tratar, prevenir ou diagnosticar problemas da saúde humana.

Medicamento é o principal agente tóxico nas intoxicações em seres humanos no Brasil, ocupando o primeiro lugar nas estatísticas do SINITOX desde 1993. É verdade que 27% dos casos de intoxicação registrados pelo SINITOX de 1993 a 1996 foram por medicamentos, mas é também verdade que 73% das intoxicações foram por conta de animais peçonhentos, animais não peçonhentos, produtos químicos industriais, pesticidas agropecuários, pesticidas domésticos, raticidas, domissanitários, produtos de toalete, plantas e alimentos, entre outros. Dos 57.748 casos de intoxicação por medicamentos no período citado, 40% foram causas acidentais, envolvendo, principalmente, crianças com idade menor que 5 anos, e 44% foram tentativas de suicídio, ou seja, a grande maioria das intoxicações por medicamentos não aconteceu em contexto terapêutico.

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas - SINITOX - tem como principal atribuição coordenar o processo de coleta, compilação, análise e divulgação dos casos de intoxicação e envenenamento registrados por uma Rede composta de 31 Centros de Informação e Controle de Intoxicações, localizados em 17 estados brasileiros. O resultado deste trabalho é divulgado desde 1985 através da publicação "Estatística Anual dos Casos de Intoxicação e Envenenamento". Com base nos dados que consolida, o SINITOX desenvolve um programa educativo para prevenção de intoxicações. Nessa linha, são distribuídas gratuitamente publicações sobre acidentes domésticos, intoxicações por plantas tóxicas e prevenção de intoxicações em geral. Outros estudos baseados na "Estatística Anual dos Casos de Intoxicação e Envenenamento" também são desenvolvidos. O mais recente refere-se às "Intoxicações Por Praguicidas: Um Problema de Saúde Pública" (SINITOX, 2003).

Na atividade de um CCI, a meta final é a prevenção do dano, pela eliminação das condições de risco. Na atividade de Farmacovigilância a meta final é a obtenção do resultado benéfico para o qual o medicamento foi prescrito ou utilizado, com o menor risco possível.

Seria um desserviço à causa da Farmacovigilância no Brasil se a equipe multiprofissional de atenção à saúde, isto é, médicos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros, bem como os usuários dos medicamentos, confundissem os eventos adversos a medicamentos, em particular as

reações adversas que acontecem no contexto da intervenção farmacoterapêutica, com intoxicações e envenenamentos, objeto de estudo da Toxicologia, e, portanto, objeto da atenção prioritária dos centros de controle de intoxicações. Cuidados devem ser tomados para não desvincular a Farmacovigilância do seu grande objetivo final que é a racionalização da farmacoterapia, e transferi-la para o âmbito das circunstâncias acidentais, intencionais, ou não, que predominam nos eventos toxicológicos. Entretanto, colocados os marcos conceituais e doutrinários, é desejável que um centro de controle de intoxicações também se dedique à identificação dos problemas ligados a medicamentos que acontecem em contexto terapêutico, e em particular às reações adversas a medicamentos, notificando-os às autoridades sanitárias.

Resumindo, se um evento adverso a medicamentos ocorreu em contexto terapêutico, este evento é do âmbito de Farmacovigilância, mesmo que seja uma intoxicação. Se o evento adverso a medicamentos aconteceu em contexto não terapêutico, é do âmbito de Toxicologia.

Há ainda a questão das chamadas queixas técnicas, isto é, problemas de falhas na qualidade dos produtos medicinais. Nestes casos se o problema técnico causou dano a algum paciente, seja por ineficácia, seja por qualquer outro tipo de evento adverso, o problema é do âmbito da Farmacovigilância. Se, por outro lado, o problema técnico foi detectado

antes de causar algum dano a algum paciente, o problema deveria ser do âmbito da Vigilância Sanitária de produtos.

6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

Em relação às crianças ocorre um grande índice de subnotificações de Reações Adversas a Medicamentos, bem como vítimas de possíveis Ineficácias Terapêuticas devido ao uso, não incomum, de doses ajustadas dos adultos para tratamento pediátrico.

Apesar do estudo retrospectivo, foi possível traçar o perfil dos dois serviços incluídos na pesquisa, no que se refere ao levantamento de eventos adversos a medicamentos.

Mesmo sem análise detalhada dos casos, foi possível identificar possíveis eventos adversos que levaram a uma consulta aos serviços de atendimento de emergência.

Quanto mais jovens as crianças, mais susceptíveis a eventos adversos por medicamentos, não só pelo desenvolvimento metabólico, mas pelo perfil psicológico desta faixa etária, em fase de descoberta e inconseqüência.

A precariedade de preenchimento de fichas de notificação e registro de procedimentos, por parte dos profissionais de saúde dificultam as pesquisas de pacientes, tanto em estudos retrospectivos como prospectivos. O levantamento das fichas do PS mostrou que muitas vezes não havia registro da hipótese diagnóstica, a conduta tomada e nem mesmo o motivo que levou as crianças a serem encaminhadas a um serviço de emergência pediátrica.

Além do fator “preenchimento das fichas” temos que levar em consideração a dificuldade que a população que procura este tipo de serviço, na sua maioria de baixa renda e escolaridade, em oferecer informações precisas sobre uso de medicamentos, doses usadas, sintomatologia observada na criança.

Visto os novos fármacos que chegam ao mercado diariamente, um programa de orientação ao uso de medicamentos para prescritores e usuários se faz urgente. As notificações deveriam ser estimuladas para os diversos profissionais de saúde.

Estratégias de prevenção são imprescindíveis para se evitar erros de administração de medicamentos e prescrições inadequadas como farmacêuticos de setores, responsáveis pela distribuição dos medicamentos; prescrições e registros de administração informatizados evitando letras ilegíveis e erros de cálculos; dose única.

Os enfermeiros devem ser incluídos nas equipes de Farmacovigilância pois têm maiores condições de observar eventos adversos devido ao monitoramento direto dos pacientes, antes, durante e após uso de medicamentos, no entanto, não estão habituados a este tipo de observação. Tanto os profissionais médicos e farmacêuticos deveriam estar em sintonia com os enfermeiros no monitoramento de tratamento com fármacos.

Os centros de atendimento toxicológico têm recursos para levantar a suspeita de RAM e investigar causalidade, desde que preparados funcionalmente para isto. As terminologias específicas das duas áreas, Toxicologia e Farmacovigilância pode ser gerar dificuldades, inicialmente, superadas pela adaptação quanto aos conceitos.

As Reações Adversas a Medicamentos devem ser levantadas como diagnóstico diferencial sempre que houver intercorrências com o uso de medicamentos, principalmente se for possível avaliar se foi dose terapêutica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKKE, O.M.; MANOCCHIA, M.; DE ABAJO, F.; KAITIN, K.I.; LASAGNA, L. - Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. **Clin Pharmacol Ther.** **58(1)**:108-17, 1995.

BANNER W JR. - Off label prescribing in children. **BMJ**, **324(7349)**:1290-1. 2002.

BÉGAUD, B.; ARIAS, L.H.M. - **Diccionario de Farmacologia**. Barcelona: Ed. Masson S.A., 1997, 61p.

BORTOLETTO, M.E.; BOCHNER, R. - Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. **Cad Saude Pública**, **15(4)**:859-69, 1999.

BURT, R.A.P.- Pharmacovigilance: Three suggestions for improving the quantity and quality of adverse events reports. **Drug Information Journal**, **34**:229-38, 2000.

CHOONARA, I.; GILL, A.; NUNN, A. - Drug toxicity and surveillance in children. **Br J Clin Pharmacol**, **42(4)**:407-10, 1996.

CIOMS WORKING GROUP IV - **Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals**. São Paulo: WHO - Geneva, 1998. 160p.

COBERT, B.L.; BIRON, P. - **Pharmacovigilance from A to Z: Adverse drug event surveillance**. Massachusetts: Ed. Blackwell Science, 2000. 235p.

COX, A.R.; ANTON, C.; GOH, C.H.; EASTER, M.; LANGFORD, N.J.; FERNER, R.E.. - Adverse drug reactions in patients admitted to hospital identified by discharge ICD-10 codes and by spontaneous reports. **Br J Clin Pharmacol**, **52(3)**:337-9, 2001.

DENNEHY, C.E.; KISHI, D.T.; LOUIE, C. - Drug-related illness in emergency department patients. **Am J Health Syst Pharm**, **53(12)**:1422-6, 1996.

DERROUGH, T.F.; KITCHIN, N.R.E.- Occurrence of adverse events following inadvertent administration of childhood vaccines. **Vaccine**, **21(1-2)**:53-9, 2002

DRICI, M.D.; CLÉMENT, N. - Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. **Drug Saf**, **24(8)**:575-85, 2001.

DUKES MNG; ARONSON, JK - **Meyler's Side Effects of Drugs**, 14th ed. Ed. Elsevier.

EDLAVITCH, S.A. - Postmarketing surveillance methodologies. **Drug Intell Clin Pharm**, **22(1)**:68-78, 1988.

EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. - Harmonisation in pharmacovigilance. **Drug Saf**, **10(2)**:93-102, 1994.

FAICH, G.A.; CASTLE, W.; BANKOWSKI, Z.; CIOMS ADR Working Group. - International adverse drug reaction reporting: The CIOMS project. **Drug Information Journal**, **24**:419-25, 1990.

Farmacovigilância. Plano de Trabalho da Unidade de Farmacovigilância.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/plano_farmacologia.htm>

Acesso em em 30 de julho de 2003.

Farmacovigilância. Busca Ativa. Vantagens e desvantagens. CVS -

Centro de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<http://www.cvs.saude.sp.gov.br/farm_van.html> Acesso em 30 de julho de 2003.

GOTTLIEB S. - Testing of drugs on children ruled unlawful by US judge.

BMJ. **325(26)**:920, 2002.

HERRANZ, M.; CLERIGUÉ, N. - Intoxicación en niños.

Methaemoglobinaemia. Poisoning in children. **An Sist Sanit Navar**, **26 (Supl 1)**:209-23, 2003.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J.L.; LAPEYRE-MESTRE, M. - Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **Br J Clin**

Pharmacol, **54(6)**:665-70, 2002.

- IMPICCIATORE, P., CHOONARA, I., CLARKSON, A., PROVASI, D.,
PANDOLFINI, C., BONATI, M. - Incidence of adverse drug reactions in
paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of
prospective studies. **Br J Clin Pharmacol**, **52(1)**:77-83, 2001.
- JONVILLE-BÉRA, A.P.; GIRAUDEAU, B.; BLANC, P.; BEAU-SALINAS, F.;
AUTRET-LECA, E. - Frequency of adverse drug reactions in children: A
prospective study. **Br J Clin Pharmacol**, **53(2)**:207-10, 2002.
- KAUSHAL, R.; BATES, D.W.; LANDRIGAN, C.; McKENNA K.J.; CLAPP, M.D.;
FEDERICO, F.; GOLDMANN, D.A. - Medication errors and adverse drug
events in pediatric inpatients. **JAMA**, **285(16)**:2114-20, 2001.
- KLAASSEN, C.D.; WATKINS III, J.B. - **Toxicologia. A Ciência Básica dos
Tóxicos de Casarett & Doull's**. 5nd ed. Portugal: Ed. McGraw-Hill, 1996. 864p.
- KOREN, G.; KEARNS, G.L.; REED, M.; PONS, G. - Use of healthy children as
volunteers in drug studies: the ethical debate. **Clin Pharmacol Ther**,
73(3):147-52, 2003.
- KOZER, E.; SCOLNIK, D.; KEAYS, T.; SHI, K.; LUK, T.; KOREN, G. - Large
errors in the dosing of medications for children. **N Engl J Med**, **346(15)**:1175-6.
2002.
- LAPORTE, J.R.; PORTA, M.; CAPELLA, D.; FRATI, M.E. - Voluntary
reporting of adverse reactions to drugs. **Med Clin** , **79(6)**:287-91, 1982.

LAPORTE, J.R.; PORTA M.; CAPELLA D. - Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. **Br J Clin Pharmacol**. **16(3)**:301-4, 1983.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G. - **Principios de epidemiología del medicamento**. 2ª Ed. Barcelona:Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. - MASSON S.A., 1993. 270p.

MARTIN T.C.; BRINKMAN, W. - The spectrum of accidental childhood poisoning in the Caribbean. **Rev Panam Salud Publica**, **12(5)**:313-6, 2002.

MEINERS, M.M.; BERGSTEN-MENDES, G. - Drug prescription for hospitalized pediatric patients: how can the quality be evaluated? **Rev Assoc Med Bras**, **47(4)**:332-7, 2001.

MEYBOOM, R.H.; HEKSTER, Y.A.; EGBERTS, A.C.; GRIBNAU, F.W.; EDWARDS, I.R. - Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. **Drug Saf**, **17(6)**:374-89, 1997.

MEYBOOM, R.H.; LINDQUIST, M.; FLYGARE, A.K.; BIRIELL, C.; EDWARDS, I.R. - The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. **Drug Saf**, **23(2)**:95-9, 2000.

MILLER, R.R. - Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. **Am J Hosp Pharm**, **30(7)**:584-92, 1973.

MOORE, T.J.; WEISS, S.R.; KAPLAN, S.; BLAISDELL, C.J. - Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. **Pediatrics**, **110(5):e53**, 2002.

MORALES-OLIVAS, F.J.; MARTINEZ-MIR, I.; FERRER, J.M.; RUBIO, E.; PALOP, V. - Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. **J Clin Epidemiol**, **53(10):1076-80**, 2000

MUÑOZ, M.J.; AYANI, I.; RODRIGUEZ-SASIAIN, J.M.; GUTIERREZ, G.; AGUIRRE, C. - Adverse drug reaction surveillance in pediatric and adult patients in an emergency room. **Med Clin**, **111(3):92-8**, 1998.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A. et al. - A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther.** **30(2):239-45**, 1981.

RADEMAKER, M. - Do women have more adverse drug reactions? **Am J Clin Dermatol**, **2(6):349-51**, 2001.

ROBERTS, J.C.; LEARY, P.M.; MANN, M.D.; GLASSTONE, M. - The pattern of childhood poisoning in the western Cape. **S Afr Med J.** **78(1):22-4**, 1990.

RODRIGUES, K. - Casos de envenenamento dobram no País. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 11 de julho de 2003. Suplemento Geral. p.A11.

ROMERO R.G.; GARCÍA J.J.G.; RUANO E.C.; CUBELLS C.L.; DIEZ J.A.A.; -
Voluntary intoxication as a form of attempted suicide. **An Esp Pediatr**, 53(3):
213-6, 2000.

ROWE, C.; KOREN, T.; KOREN, G. - Errors by paediatric residents in
calculating drug doses. **Arch Dis Child**, 79:56-58, 1998.

ROZENFELD, S. - Farmacovigilância: elementos para a discussão e
perspectivas - **Cad. Saúde Pública**, 14(2):237-63, 1998.

SMITH, K.M.; MCADAMS, J.W.; FRENIA, M.L.; TODD, M.W. - Drug-related
problems in emergency department patients. **Am J Health Syst Pharm**,
54(3):295-8, 1997.

SOMERAI, S.B., ROSS-DEGNAN, D. - Drug prescribing in pediatrics:
challenges for quality improvement. **Pediatrics**,. 86(5):782-4, 1990.

STIEHM, E.R. - **Immunologic disorders in infants and children**, 4th
Edition. United Kingdom: W.B.Saunders, 1996. 1084p.

STROM, B.L. - **Pharmacoepidemiology**. 2^a ed. Philadelphia: John Wiley e
Sons, 1994. 424p.

SUTCLIFFE, A.G.; LARCHER, V. - Testing new pharmaceutical products in
children. **BMJ**, 326(7380):64-5, 2003. Erratum in: **BMJ**. 2003 Feb
8;326(7384):321.

TANGE, S.M.; GREY, V.L.; SENEAL, P.E. - Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. **J Clin Pharmacol**, **34(3)**:200-14, 1994.

TROUTMAN, W.G.; WANKE, L.A. - Advantages and disadvantages of combining poison control and drug information centers. **Am J Hosp Pharm**, **40(7)**:1219-22, 1983.

TURNER, S.; GILL, A.; NUNN, T.; HEWITT, B.; CHOONARA, I. - Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, **347(9000)**:549-50, 1996.

WADE, O. - The concept of drug utilization studies. In: BERGMAN, U.; GRÍMSSON, A.; WAHBA, A. H. W.; WESTERHOLM, B., ed. - **Studies in drug utilization: methods and applications**. Copenhagen, WHO Regional Publications, 1979. (European Series, 8), p.3-15.

WARD, R.M.; BATES, B.A.; BENITZ, W.E.; BURCHFIELD, D.J.; RING, J.R.; WALLS, R.P.; WALSON, P.D.- Use of drugs not described in the package insert (Off-Label Uses). COMMITTEE ON DRUGS. **Pediatrics**, **110(1)**:181-3, 2002.

WOODS, C.G.; RYLANCE, M.E.; CULLEN, R.E.; RYLANCE, G.W. - Adverse reactions to drugs in children. **Br Med J (Clin Res Ed)**.**294(6576)**:869-70, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Adverse drug reaction terminology** (WHOART). Uppsala (Sweden): WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Swiss Toxicological Information**
Centre. ANNUAL REPORT 1998. ATC: WHO Collaborating Centre for Drug
Statistics Methodology. Oslo, C.C.D.S.M., 1997.

ZENK, K.E. - Challenges in providing pharmaceutical care to pediatric
patients. **Am J Hosp Pharm**, **51(5)**:688-94, 1994..

8. BIBLIOGRAFIA

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on drugs - **Uses of drugs not described in the package insert** (Off-Label Uses). **Pediatrics**, **110(1)**:181-3, 2002.

ANQUIST, K.W.; PANCHANATHAN, S.; ROWE, P.C.; PETERSON, R.G.; SIRNICK, A. - Diagnostic delay after dimennhydrinate use in vomiting children. **Can Med Assoc J**, **145(8)**:965-8, 1991.

AUTRET, E.; JONVILLE, A.P. - Pediatric pharmacologic surveillance. **Pediatric**, **45(11)**:763-7, 1990

BARNES J. - Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part I. Regulation and quality. **Br J Clin Pharmacol**, **55(3)**:226-33, 2003.

BAROUD, R. - Concepção e organização de um centro de controle de intoxicações. **Rev Saúde Púb**, **19**:556-65, 1985.

BENICHOU, C.; DANAN, G.; FLAHAULT, A. - Causality assessment of adverse reactions to drugs - II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. **J Clin Epidemiol**, **46(11)**:1331-6, 1993.

BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D.- **Bioestatística**. São Paulo: Ed.Pedagógica e Universitária Ltda, 1981. 349p.

- BLAYAC, J.P.; HARAMBURU, F.; LEREBOURS, S.; VIAL, T. - Information du prescripteur et aide à la prescription: rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. **La Presse Médicale**, **29(2)**:115-8, 2000.
- CAMPBELL, T.; COLLINS, K. A. - Pediatric toxicologic deaths. A 10-year retrospective study. **Am J Forensic Med Pathol**, **22**:184-7, 2001.
- CARROLL, M.C.; YUENG-YUE, K.A.; ESTERLY, N.B.; DROLET, B.A. - Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. **Pediatrics**, **108(2)**:485-92, 2001.
- CARROLL, M.C.; YUENG-YUE, K.A.; ESTERLY, N.B.; DROLET, B.A. - Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. **Pediatrics**, **108(2)**:485-92, 2001.
- CASTELO, A.; COLOMBO, A.L.; HOLBROOK, A.M. - Production and marketing of drugs in Brazil. **J Clin Epidemiol**, **44 (Suppl 2)**:21S-28S, 1991.
- CIRKO-BEGOVIĆ, A.; VRHOVAC, B.; BAKRAN, I. - Intensive monitoring of adverse drug reactions in infants and preschool children. **Eur J Clin Pharmacol**, **36**:63-5, 1989.
- CLARKSON, A.; INGLEBY, E.; CHOONARA, I.; BRYAN, P.; ARLETT, P. - A novel scheme for the reporting of adverse drug reactions. **Arch Dis Child**, **84(4)**:337-9, 2001.
- COHEN, S.N.; POLAND, R.L. - Ethics of drug research in children. In: YAFFE, S.J.; ARANDA, J.V. - **Pediatric pharmacology: Therapeutic principles in practice**. 2^a Ed. United Kingdom: W B Saunders, 1992. p.55-62.
- COTÉ, C.J.; NOTTERMAN, D.A.; KARL, H.W.; WEINBERG, J.A.; McCLOSKEY, C. - Adverse sedation events in pediatrics: A critical incident analysis of contributing factors. **Pediatrics**, **105(4)**:805-14, 2000.
- CRANSWICK, N.; MCGILLIVRAY, G. - Over-the-counter medication in children: friend or foe? **Aust Presc**, **24**:149-51, 2001.

CROTTY, J; VERHUKST, H.L. - Organization and delivery of poison information in the United States. **Pediatric Clin of North Am**, **17(3)**:741-53, 1970.

DHANANI, A; CASTOT, A - La pharmacovigilance européenne: aspects réglementaires. **La Presse Médicale**, **29(2)**:107-10, 2000

DHARNIDHARKA, V.R.; KANDOTH, P.N.; ANAND, R.K. - Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in-hospital intensive surveillance. **Indian Pediatr**, **30(6)**:745-51, 1993.

DHARNIDHARKA, V.R.; KANDOTH, P.N.; ANAND, R.K. - Adverse drug reactions in pediatrics with a study of in-hospital intensive surveillance. **Indian Pediatrics**, **30**:745-50, 1993.

Farmacovigilância. Busca Ativa. Vantagens e desvantagens. CVS - Centro de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/farm_van.html> Acesso em 30 de julho de 2003)

Farmacovigilância. Plano de Trabalho da Unidade de Farmacovigilância. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/plano_farmacologia.htm> Acesso em 30 de julho de 2003)

FIGUEIRAS, A.; NAPCHAN, B.M.; BERGSTEN-MENDES, G - **Farmacovigilância - Ação na reação.** São Paulo: Ed.CVC - Centro de Vigilância Sanitária, 2002. p33-50.

FIOCRUZ - Manual de Preenchimento da Ficha de Notificação e de Atendimento - Centros de Assistência Toxicológica, Rio de Janeiro, CICT, 1996.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Manual de preenchimento da ficha de notificação e de atendimento** - Centros de Informação Científica e Tecnológica - CICT, Rio de Janeiro, 1996.

- GENTRY, C.A.; RODVOLD, K.A. - How important is therapeutic drug monitoring in the prediction and avoidance of adverse reactions ? **Drug Safety**, **12(6)**:359-63, 1995.
- GENTRY, C.A.; RODVOLD, K.A.- How important is therapeutic drug monitoring in the prediction and avoidance of adverse reactions? **Drug Saf**, **12(6)**:359-63, 1995.
- GHARAIBEH, M.N.; GREENBERG, H.E.; WALDMAN, S.A. - Adverse drug reactions: a review. **Drug Information Journal**, **32**:323-38, 1998.
- GOVAERTS, M - Poison control in Europe. **Pediatric Clin of North Am**, **17(3)**:729-39, 1970.
- GREEN, T.P.; MIRKIN, B. - Clinical pharmacokinetics: pediatric considerations. In: **Pharmacokinetic Basic For Drug Treatment**, 1985. p.269-281.
- GUPTA, A.; WALDHAUSER, L.K. - Adverse drug reactions from birth to early childhood. **Pediatric Clin of North Am**, **44(1)**:79-89, 1997.
- HARAMBURU, F.; POUYANNE, P.; IMBS, J.L.; BLAYAC, J.P.; BÉGAUD, B; et les Centres régionaux de pharmacovigilance. - Incidence et prévalence des effets indésirables des médicaments. **La Presse Médicale**, **29(2)**:111-5, 2000.
- HENNEKENS, C. H.; BURING, J.E. - **Epidemiology in Medicine**. USA: Library of Congress Catalog Card, 1987. 383p.
- HEY, E. - Unlicensed and off label drug in neonates. [Letters To The Editor]. **Arch Dis Child**, **82(1)**:F77, 2000.
- HOREN B., MONTASTRUC J.L., LAPEYRE-MESTRE M. - Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **Br J Clin Pharmacol**, **54(6)**:665-70, 2002.
- IMBS, J.L. - Pharmacovigilance: pourquoi et comment ? **La Presse Médicale**, **29(2)**:101, 2002.

- JICK, H.; MIETTINEN, OS; SHAPIRO, S.; LEWIS, G.P.; SISKIND, V.; SLONE, D. - Comprehensive drug surveillance. **JAMA**, **213(9)**:1455-60, 1970.
- KARCH, F.E.; LASAGNA L. - Adverse drug reactions. A critical review. **JAMA**, **234 (12)**: 1236-41, 1975.
- KARCH, F.E.; LASAGNA, L. - Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, **21(3)**:247-54, 1977.
- KAUFFMAN, R.E.; KEARNS, G.L. - Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. **Clin Pharmacokinet**, **23(1)**:10-29, 1992.
- KOCH-WESER, J.- Definition and classification of adverse drug reactions. **Drug Informativo Bulletin**, p72, 1968.
- KOREN G., BARZILAY Z., GREENWALD M. - Tenfold errors in administration of drug doses: a neglected iatrogenic disease in pediatrics. **Pediatrics**, **77(6)**:848-9, 1986.
- KOREN, G. - Trends of medication errors in hospitalized children. **J Clin Pharmacol**, **42(7)**:707-10, 2002.
- LAPORTE, J.R.; PORTA, M.; CAPELLA, D.; FRATI, M.E.- La notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos. **Med Clin**, **79**: 287-91, 1982.
- LAPORTE, J.R.; PORTA, M.; CAPELLA, D. - Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. **Br J clin Pharmacol**, **16**:301-4, 1983.
- LAWSON, D.H.; WILSON, G.M. - Detecting adverse drug reactions. **British Journal of Hospital Medicine**, Royal Infirmary and Western Infirmary. Glasgow, 790-8, 1974.

LAZAROU, J., POMERANZ, B.H., COREY, P.N. - Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, **279(15)**:1200-5, 1998.

LILIENFELD, D.E.; STOLLEY, P.D. - **Foundations of Epidemiology**. Third edition. New York: Oxford University Press, 1994. 371p.

MAKSYMOWYCH, W. P. - Mandatory pharmacovigilance. **CMAJ**, **168(6)**: 2003. Disponível em: <<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/6/672-a>> Acesso em 27/04/2003.

MCKENZIE, M.W.; STEWART, R.B.; WEISS, C.F.; CLUFF, L.E. - A pharmacist-based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. **Am J Hosp Pharm**, **30**: 898-903, 1973.

MENNITI-IPPOLITO, F.; RASCHETTI, R.; DA CAS, R.; GIANQUINTO, C.; CCANTARUTTI, L. - Active monitoring of adverse drug reactions in children. **The Lancet**, **355**:1613-14, 2000.

MEYBOOM, R.H.; EGBERTS, A.C.; EDWARDS, I.R.; HEKSTER, Y.A.; DE KONING, F.H.; GRIBNAU, F.W. - Principles of signal detection in pharmacovigilance. **Drug Saf**, **16(6)**:355-65, 1997.

MEYBOOM, R.H.; LINDQUIST, M.; EGBERTS A.C.G.; EDWARDS, I.R. - Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. **Drug Saf**, **25(6)**:459-65, 2002.

MIREMONT G, HARAMBURU F, BEGAUD B, PERE JC, DANGOUMAU J. - Adverse drug reactions: physicians' opinions versus a causality assessment method. **Eur J Clin Pharmacol**, **46(4)**:285-9, 1994.

MITCHELL, A.A.; LACOUTURE, P.G.; SHEEHAN, J.E.; KAUFFMAN, R.E., SHAPIRO, S. - Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. **Pediatrics**, **82**:24-9, 1988.

- MORRISON-GRIFFITHS, S., WALLEY, T.J.; PARK, B.K.; BRECKENRIDGE, A.M.;
PIRMOHAMED, M. - Reporting of adverse drug reactions by nurses. **Lancet**,
361(9366):1347-8, 2003.
- NARANJO, C.A.; BUSTO U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.;
JANECEK, E.; DOMECCO, C.; GREENBLATT, D.J. - A method for estimating the probability
of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol Ther**, **30(2)**:239-45, 1981.
- NUNES, A.M.C. - Importância do sistema de farmacovigilância para o uso racional de
medicamentos em pediatria. **Boletim do Centro de Informações de Medicamentos**,
UFMS, nº.07. 1997.
- OLSSON, S. - Vigilância internacional de medicamentos. **Boletim SOBRAVIME**, **5**:7-10,
1995.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - **Calidad de la atención: seguridad del
paciente**. 55ª Asamblea Mundial de la Salud, Marzo, 2002.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Calidad de la atención: seguridad del
paciente**. PAÍS, 2002
- PEARSON, T.F.; PITTMAN, D.G.; LONGLEY, J.M.; GRAPES, Z.T.; VIGLIOTTI, D.J.; MULLIS,
S.R. - Factors associated with preventable adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm**,
51(18):2268-72, 1994.
- PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA - Drug Surveillance - Problems And Challenges.
A Report From Boston Collaborative Drug Surveillance Program Of Boston University
Medical Care. Symposium No Pediatric Pharmacology. - Vol.19, N.01, February 1972.
- POUYANNE, P.; HARAMBURU, F.; IMBS, J.L.; BEGAUD, B. - Admissions to hospital caused
by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance
Centres. **BMJ**, **320(7241)**:1036, 2000.

PRINCE, B.S.; GOETZ, C.M.; RIHN, T.L.; OLSKY, M. - Drug-related emergency department visits and hospital admissions. **Am J Hosp Pharm**, **49(7)**:1696-700, 1992.

SCHNEEWEISS, S.; GOTTLER, M.; HASFORD, J.; SWOBODA, W.; HIPPIUS, M.;
HOFFMANN, A.K.; RIETHLING, A.K.; KRAPPWEIS, J. - First results from an intensified monitoring system to estimate drug related hospital admissions. **Br J Clin Pharmacol**, **52(2)**:196-200, 2001.

SHANNON, M. - Ingestion of toxic substances by children. **N Engl J Med**. **342(3)**:186-91, 2000.

SHENFIELD, G.M.; ROBB, T.; DUGUID, M. - Recording previous adverse drug reactions--a gap in the system. **Br J Clin Pharmacol**. **51(6)**:623-6, 2001.

SHENFIELD, G.M.; ROBB, T.; DUGUID, M. - Recording previous adverse drug reactions--a gap in the system. **Br J Clin Pharmacol**, **51(6)**:623-6, 2001.

SOUMERAI, S.B.; ROSS-DEGNAN, D. - Drug prescribing in pediatrics: challenges for quality improvement. **Pediatrics**. **86(5)**:782-4, 1990.

STOUKIDES, C.A.; D'AGOSTINO, P.R.; KAUFMAN, M.B. - Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. **Am J Hosp Pharm**. **50(4)**:712-4, 1993.

STROM, B.L. - Overview of different logistical approaches to postmarketing surveillance. **J Rheumatol**, **17(Suppl.)**:9-13, 1988.

STROM, B.L.; GIBSON, G.A.. - A systematic integrated approach to improvement of drug prescribing in an acute care hospital: a potential model for applied hospital pharmacoepidemiology. **Clin Pharmacol Ther**, **54(2)**:126-33, 1993

TAFRESHI, M.J.; MELBY, M.J.; KABACK, K.R.; NORD, T.C. - Medication-related visits to the emergency department: a prospective study. **Ann Pharmacother**, **33(12)**:1252-7, 1999.

TOMSON, Y.; WESSLING, A.; TOMSON, G. - General practitioners for rational use of drugs. Examples from Sweden. **Eur J Clin Pharmacol**, **47(3)**:213-9, 1994.

TROUTMAN, W.G.; WANKE, L.A.. - Advantages and disadvantages of combining poison control and drug information centers. **Am J Hosp Pharm**, **40(7)**:1219-22, 1983

TURNER, S.; LONGWORTH, A.; NUNN, A.J.; CHOONARA, I. - Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ**, **316(7128)**:343-5, 1998.

WELSCH, M.; ALT, M.; RICHARD M. H.; IMBS, J.L. - The réseau de pharmacovigilance français: structure et missions. **Presse Med**, **29(2)**:102-6, 2000.

WHYTE, J.; GREENAN, E. - Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. **Acta Paediatric Scand** **66**: 767-75, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Drug utilization studies. Methods and uses.** Denmark: WHO, 1993, 218p (WHO Regional Publications, Europe Series).

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The selection of essential drugs: report of a who: expert committee.** Geneva, Who, 1977.

WU, F.L.; YANG, C.C.; SHEN, L.J.; CHEN, C.Y. - Adverse drug reactions in a medical ward. **J Formos Med Assoc**. **95(3)**:241-6, 1996.

9. ANEXOS

Anexo 1: Protocolo do levantamento feito no PS/Pediatria

Anexo 2: Ficha de atendimento do Pronto Socorro

Anexo 3: Ficha de atendimento do CCI

9.1. Anexo 1



**Eventos adversos a medicamentos em pacientes
pediátricos atendidos no
Serviço de Emergência de um hospital universitário.
HC / UNICAMP - 2001**

Responsável: Enfa. Adriana Safioti de Toledo
Orientadora: Profa. Dra. Gun B. Bergsten-Mendes

Protocolo nº:

Identificação:

Nome: _____ HC: _____

Local: () urbano () rural Idade: _____ Sexo: () M () F

Peso: _____ Altura: _____ IMC*: _____ Data consulta: _/ _/ _

<i>Diagnóstico (em ordem de importância)</i>	
1.	
2.	
3.	
<i>História Clínica que levou à suspeita de Evento Adverso</i>	
<i>Descrição da reação</i>	
<i>Conduta</i>	

Prescritor: _____

Medicamentos suspeitos de causar Evento Adverso						
Nome comercial	Princípio ativo	ATC	Início	Término	Esquema	Indicação

Outros medicamentos associados						
Nome comercial	Princípio ativo	ATC	Início	Término	Esquema	Indicação

CLASSIFICAÇÃO DE NARANJO EM CASO DE SUSPEITA DE RAM	
Pontuação	Categoria
	DEFINIDA (≥ 9)
	PROVÁVEL (5 – 8)
	POSSÍVEL (1 – 4)
	DUVIDOSA (≤ 0)

9.1. Anexo 3

PROJETO CCI / UNICAMP / ANDEF / SINDAG																																		
INSTITUIÇÃO : _____ GEET Nº <input type="text"/> <input type="text"/> DIA <input type="text"/> <input type="text"/> MES <input type="text"/> <input type="text"/> ANO <input type="text"/> <input type="text"/>																																		
No FICHA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																		
EXPOSIÇÃO																																		
1 AGUDA	2 SUB-AGUDA	3 SUB-CRÔNICA																																
4 CRÔNICA	5	6 OUTRA																																
ATENDIMENTO		CIRCUNSTÂNCIA																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">TELEFÔNICO</th> <th style="text-align: left;">DIRETO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11 HOSPITAL/CLINICAS</td> <td>21. PS</td> </tr> <tr> <td>12 CENTRO DE SAÚDE</td> <td>22. INTERNAÇÃO</td> </tr> <tr> <td>13 CONSULTORIO/AMBUL.</td> <td>23. AMBULATORIO</td> </tr> <tr> <td>14 INDUSTRIA</td> <td>28 OUTROS</td> </tr> <tr> <td>15 DOMICILIO</td> <td>30 TELEF. + HOSPITAL</td> </tr> <tr> <td>18 OUTROS</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	TELEFÔNICO	DIRETO	11 HOSPITAL/CLINICAS	21. PS	12 CENTRO DE SAÚDE	22. INTERNAÇÃO	13 CONSULTORIO/AMBUL.	23. AMBULATORIO	14 INDUSTRIA	28 OUTROS	15 DOMICILIO	30 TELEF. + HOSPITAL	18 OUTROS		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>01 ACIDENTAL</td> <td>10 VIOLENCIA</td> </tr> <tr> <td>02 OCUPACIONAL</td> <td>11 TENT. SUICIDIO</td> </tr> <tr> <td>03 PRESC.MÉDICA</td> <td>12 TENT. HOMICIDIO</td> </tr> <tr> <td>04 ERRO ADMINIST.</td> <td>13 TENT. ABORTO</td> </tr> <tr> <td>05 AMBIENTAL</td> <td>14 DUVIDOSA</td> </tr> <tr> <td>06 AUTO-MEDICAÇÃO</td> <td>15 ABSTINÊNCIA</td> </tr> <tr> <td>07 INDICAÇÃO LEIGA</td> <td>16 USO TERAPÉUTICO</td> </tr> <tr> <td>08 ABUSO</td> <td>18 OUTRAS</td> </tr> <tr> <td>09 MAUS TRATOS</td> <td>19 DESCONHECIDO</td> </tr> </tbody> </table>		01 ACIDENTAL	10 VIOLENCIA	02 OCUPACIONAL	11 TENT. SUICIDIO	03 PRESC.MÉDICA	12 TENT. HOMICIDIO	04 ERRO ADMINIST.	13 TENT. ABORTO	05 AMBIENTAL	14 DUVIDOSA	06 AUTO-MEDICAÇÃO	15 ABSTINÊNCIA	07 INDICAÇÃO LEIGA	16 USO TERAPÉUTICO	08 ABUSO	18 OUTRAS	09 MAUS TRATOS	19 DESCONHECIDO
TELEFÔNICO	DIRETO																																	
11 HOSPITAL/CLINICAS	21. PS																																	
12 CENTRO DE SAÚDE	22. INTERNAÇÃO																																	
13 CONSULTORIO/AMBUL.	23. AMBULATORIO																																	
14 INDUSTRIA	28 OUTROS																																	
15 DOMICILIO	30 TELEF. + HOSPITAL																																	
18 OUTROS																																		
01 ACIDENTAL	10 VIOLENCIA																																	
02 OCUPACIONAL	11 TENT. SUICIDIO																																	
03 PRESC.MÉDICA	12 TENT. HOMICIDIO																																	
04 ERRO ADMINIST.	13 TENT. ABORTO																																	
05 AMBIENTAL	14 DUVIDOSA																																	
06 AUTO-MEDICAÇÃO	15 ABSTINÊNCIA																																	
07 INDICAÇÃO LEIGA	16 USO TERAPÉUTICO																																	
08 ABUSO	18 OUTRAS																																	
09 MAUS TRATOS	19 DESCONHECIDO																																	
OCORRÊNCIA																																		
1 INTOXICAÇÃO	2. APENAS EXPOSIÇÃO	3. REAÇÃO ADVERSA																																
4. DIAGN. DIFERENCIAL	5 NÃO INTOXICAÇÃO/EXPOSIÇÃO	8. OUTRAS																																
9. DESCONHECIDA																																		
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE																																		
NOME: _____																																		
RUA _____	Nº _____	BAIRRO _____																																
CIDADE _____	EST _____	CEP _____ FONE (____) _____																																
IDADE <input type="text"/> <input type="text"/> ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> MESES	OCUPAÇÃO _____	SEXO 1. MASCULINO 2. FEMININO 3. IGNORADO																																
LOCAL DE EXPOSIÇÃO	VIA DE EXPOSIÇÃO																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">URBANO</th> <th style="text-align: left;">RURAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11 RESIDENCIA</td> <td>21 RESIDENCIA 99. DESCON.</td> </tr> <tr> <td>12 LOCAL DE TRAB.</td> <td>22 LOCAL TRAB.</td> </tr> <tr> <td>13 SERV. SAÚDE</td> <td>23 SERV. SAÚDE</td> </tr> <tr> <td>14 ESCOLA</td> <td>24 ESCOLA</td> </tr> <tr> <td>15 AMBIENTE EXT.</td> <td>25 AMBIENTE EXT.</td> </tr> <tr> <td>18 OUTRO</td> <td>28 OUTRO</td> </tr> <tr> <td>19 DESCONHECIDO</td> <td>29 DESCONHECIDO</td> </tr> </tbody> </table>	URBANO	RURAL	11 RESIDENCIA	21 RESIDENCIA 99. DESCON.	12 LOCAL DE TRAB.	22 LOCAL TRAB.	13 SERV. SAÚDE	23 SERV. SAÚDE	14 ESCOLA	24 ESCOLA	15 AMBIENTE EXT.	25 AMBIENTE EXT.	18 OUTRO	28 OUTRO	19 DESCONHECIDO	29 DESCONHECIDO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>1 INGESTÃO</td> <td>6 VAGINAL</td> </tr> <tr> <td>2 CUTÂNEA</td> <td>7 RETAL</td> </tr> <tr> <td>3 RESPIRATÓRIA</td> <td>8 MORDEDURA/PICADA</td> </tr> <tr> <td>4. OCULAR</td> <td>9 DECONHECIDA</td> </tr> <tr> <td>5. PARENTERAL</td> <td>0 OUTRA</td> </tr> </tbody> </table>		1 INGESTÃO	6 VAGINAL	2 CUTÂNEA	7 RETAL	3 RESPIRATÓRIA	8 MORDEDURA/PICADA	4. OCULAR	9 DECONHECIDA	5. PARENTERAL	0 OUTRA						
URBANO	RURAL																																	
11 RESIDENCIA	21 RESIDENCIA 99. DESCON.																																	
12 LOCAL DE TRAB.	22 LOCAL TRAB.																																	
13 SERV. SAÚDE	23 SERV. SAÚDE																																	
14 ESCOLA	24 ESCOLA																																	
15 AMBIENTE EXT.	25 AMBIENTE EXT.																																	
18 OUTRO	28 OUTRO																																	
19 DESCONHECIDO	29 DESCONHECIDO																																	
1 INGESTÃO	6 VAGINAL																																	
2 CUTÂNEA	7 RETAL																																	
3 RESPIRATÓRIA	8 MORDEDURA/PICADA																																	
4. OCULAR	9 DECONHECIDA																																	
5. PARENTERAL	0 OUTRA																																	
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS/LABORAT.	INTERNAÇÃO	DIAS																																
1 SIM 2 NÃO	1 SIM 2 NÃO 3 IGNORADO	<input type="text"/> <input type="text"/>																																
ANÁLISES TOXICOLÓGICAS	EVOLUÇÃO																																	
1 SIM 2 NÃO	1 ALTA-CURADO 2 ALTA-RETORNO AMBULAT. 3 SEQUELA 4 ÓBITO 8 OUTRA 9 DESCONH.																																	
TOXICANTE/DESCRIÇÃO																																		
NOME COMERCIAL / ESPECIE	PRINCÍPIO ATIVO	CÓDIGO																																
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																																
PREENCHIMENTO _____ <input type="text"/> <input type="text"/>		REVISÃO <input type="text"/>																																

OBSERVAÇÕES E SEGUIMENTO

NOME _____ FONE (____) _____

ENDEREÇO/INSTITUIÇÃO _____ CEP _____

BAIRRO _____ CIDADE _____

PRÓPRIO MÉDICO ENFERMEIRO PARENTE VETERINÁRIO OUTRO

OBS: SOMENTE INFORMAÇÕES **NÃO** CONSTANTES EM OUTRO LOCAL DESTA FICHA

HORA DA NOTIFICAÇÃO _____ : _____ DIA/HORA EXPOSIÇÃO ____ / ____ / ____ : _____

HISTÓRIA:

QUADRO CLÍNICO

ORIENTAÇÕES DADAS

FONTE DE DADOS:

DISCUTIDO COM:

EVOLUÇÃO