

Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar

Adverse drug reactions leading children to the Emergency Department

Nicolina Silvana Romano Lieber¹

Eliane Ribeiro^{II}

¹ Departamento de Prática de Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

^{II} Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Correspondência: Nicolina Silvana Romano Lieber. Departamento de Prática de Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 715 - São Paulo, SP, CEP 01246-904. E-mail: nicolina@usp.br

Resumo

Determinou-se incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) que levaram crianças a atendimento de emergência em um hospital universitário de São Paulo, SP. Foram analisadas, retrospectivamente, 23.286 fichas de atendimento (FA) em emergência pediátrica, a partir de código CID que indicasse possível RAM. Observaram-se 83 (0,36%) RAMs. A maioria ocorreu na faixa etária entre 1 a 5 anos com leve predominância no sexo masculino (51,8%). Os medicamentos mais implicados foram antibacterianos para uso sistêmico (53,0%), vacinas (9,6%) e analgésicos (7,2%). A maior parte das RAMs foram manifestações dérmicas (54,2%) ou gastrointestinais (22,9%). Duas RAMs foram consideradas graves (2,4%) e levaram a internação; enquanto 61,4% foram leves e 36,1% foram moderadas. A incidência foi inferior à literatura, provavelmente por ser estudo retrospectivo, utilizando-se o CID para seleção das FA. Observou-se que, no Brasil, as RAMs levam crianças a atendimento de emergência, com características semelhantes às de outros países. Intervenções são necessárias para melhorar o diagnóstico e a utilização de antimicrobianos, uma vez que foram os medicamentos mais implicados nas RAMs observadas. A pesquisa no setor de emergência hospitalar é importante para se conhecer as RAMs que ocorrem fora do contexto hospitalar, podendo contribuir para identificar aquelas de maior gravidade. A metodologia utilizada, apesar das limitações, requer poucos recursos humanos e materiais, sendo uma boa alternativa para um diagnóstico inicial, que deve ser sucedido por estudos mais elaborados e de maior sensibilidade para detectar essas reações e propor medidas dirigidas à sua prevenção.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Reação adversa a medicamento. Atendimento de emergência. Estudos de avaliação pós-comercialização. Uso de medicamentos.

Abstract

The aim of the study was to determine the incidence of adverse drug reactions (ADR) that led children to hospital emergency care in a university hospital in São Paulo, SP. Medical charts (MC) of patients seen at the pediatric emergency department were selected according to International Classification of Diseases (ICD) codes consistent with ADR. Of 23,286 cases studied, 2,409 records were selected. An ADR was observed in 83 (0.36%) MC. Most ADR occurred in children aged 1-5 years with a slight predominance in males (51.8%). The drugs most commonly involved were antibiotics for systemic use (53.0%), vaccines (9.6%) and analgesics (7.2%). Most ADR were dermatological (54.2%) or gastrointestinal (22.9%) manifestations. Two ADR were considered severe (2.4%) while 61.4% were mild and 36.1% were moderate. The incidence was lower than in the literature, probably because it is a retrospective study that used the ICD for selecting the data assessed. The characteristics of ADR are similar to those found in other countries. Interventions are needed to improve the diagnosis and the use of antibiotics, as they were the drugs most involved in the ADR observed. Research in hospital emergency is important to acknowledge ADR that occur outside the hospital setting and may help to identify the most severe ones. Despite limitations, the method requires few resources and materials, and is a good alternative to initial diagnosis. The present study should be followed by studies with higher sensitivity to detect these reactions in order to propose prevention measures.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Adverse drug reaction. Emergency care. Product surveillance. Drug utilization.

Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são definidas como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para a modificação de função fisiológica”¹ e constituem um tipo particular de evento adverso a medicamento (EAM)², que ocorrem apesar do uso correto desses insumos.

Revisão da literatura estimou que a incidência de RAMs em pacientes hospitalizados pode variar de 1,2% a 24,1%. Os autores também verificaram uma incidência de reações adversas fatais entre 0,23% e 0,41% e apontaram as RAMs entre a 4ª e a 6ª causa de morte nos Estados Unidos³. Estima-se que esses incidentes ocorram entre 2 a 5% das crianças⁴.

Em geral, as pesquisas relativas a problemas com medicamentos são conduzidas durante a hospitalização ou buscam a frequência das reações que são graves para requerer hospitalização. Entretanto, estas últimas não expressam a frequência de visitas a setores de emergência, porque muitas delas não resultam em internação⁵.

Estudo prospectivo realizado em hospital das Ilhas Canárias mostrou uma incidência de 1,73% das visitas realizadas ao pronto socorro associadas a uma RAM⁶. Estudo semelhante, realizado na Índia, mas com resultados diversos, observou, num período de 6 meses, uma incidência de 4,2% dos atendimentos no setor de emergência hospitalar como sendo um EAM, dos quais 90% eram RAMs⁷.

Meta-análise de estudos de RAMs em pacientes pediátricos mostrou uma incidência média de 1,46% (0,7 a 2,7%) de RAMs ambulatoriais⁸, enquanto revisão sistemática mais recente verificou que a incidência de RAMs em pacientes pediátricos ambulatoriais variava entre 0,75% e 11,1%⁹. Em serviço de emergência, na França, observou-se uma incidência de 0,93% de RAM em crianças, levando a atendimento¹⁰.

No Brasil, em 2009, foram notificados 26.540 casos de intoxicação por medicamentos (26,4% do total de intoxicações). Destes, 11.242 (42,4%) ocorreram em crianças até 14 anos de idade¹¹. Parte das ocorrências, 2.792 (10,5%), foi notificada como tendo ocorrido por uso terapêutico¹². Entretanto, apesar dessa magnitude, são escassos em nosso meio trabalhos relativos a visitas a pronto socorro ou a admissão hospitalar de crianças por problemas com medicamentos.

As ocorrências mais graves, em particular aquelas agudas, tendem a ser atendidas em hospitais. Justifica-se, então, sua pesquisa na emergência hospitalar, uma vez que esta é a interface entre a atenção primária à saúde e o atendimento hospitalar. O setor de emergência pode ser um bom observatório, onde as reações mais relevantes podem ser identificadas e analisadas.

O objetivo deste trabalho foi determinar a incidência de RAMs que levaram crianças a atendimento de emergência hospitalar.

Material e Métodos

Foi realizado estudo descritivo, retrospectivo e transversal das fichas de atendimentos no Setor de Emergência Pediátrica de um hospital universitário em São Paulo, que atende diariamente, em média, 250 crianças com idade até 15 anos.

Nas fichas foram pesquisados EAMs, ou seja, qualquer dano ou lesão, leve ou grave, causado pelo uso terapêutico de medicamento, ou pela falta do uso quando necessário². Os eventos foram classificados de duas formas:

- se na ficha do pronto atendimento havia algum relato de uso inadequado do medicamento ou algum desvio de seu uso terapêutico, como, por exemplo, tentativa de suicídio, os eventos foram chamados de erros de medicação; e
- quando o relato excluía desvios na utilização do medicamento, havia uma relação temporal entre uso e efeito e havia uma plausibilidade farmacológica para a ocorrência da manifestação clínica,

os eventos foram classificados como reações adversas a medicamentos.

Para este trabalho, foram analisadas apenas as fichas com suspeita de RAM.

Considerou-se a frequência de eventos adversos esperada em serviços de emergências pediátricas apresentada na literatura entre 0,86% a 10,6%¹³.

Buscou-se um período para a coleta dos dados no setor de emergência que permitisse atender a um nível de confiança de 95%. Elegeram-se aleatoriamente os atendimentos do mês de maio de 2006 para o início da coleta.

Para o cálculo do período total de análise, examinou-se a incidência da variável mês a mês e o erro esperado no intervalo de confiança fixado. O período de observação foi estabelecido comparando-se os desvios entre duas proporções populacionais. O teste de hipótese¹⁴ validou a suficiência da observação por 3 meses consecutivos. Assim, foram objeto de estudo as fichas de atendimento dos meses de maio, junho e julho de 2006.

Das fichas foram coletadas informações relativas a dados demográficos, medicamentos utilizados, sinais e sintomas relatados e diagnósticos. Estes últimos, classificados de acordo com o Código Internacional de Doenças – CID 10¹⁵, foram copiados da forma como estavam nas fichas de atendimento. A descrição de cada código foi analisada por dois pesquisadores, de forma independente, classificando-os como compatíveis ou não com um possível EAM, mesmo que não estivesse explícito que essa fosse a razão do comparecimento àquele serviço. Em caso de discordância buscou-se o consenso.

Todas as CIDs agrupadas no capítulo XII (Doenças da pele e do tecido subcutâneo - L00-L99) foram selecionadas como compatíveis, bem como outras que descreviam manifestações cutâneas. Também se buscaram as CIDs agrupadas no Capítulo XIX (Lesões, envenenamento e outras consequências de causas externas – S00-T98) e no Capítulo XX (Causas externas de morbidade

e de mortalidade - V01-Y98). Foram excluídas as fichas cuja CID se referisse nominalmente a doença infecciosa ou parasitária e traumas. As demais foram examinadas uma a uma. Das CID descartadas tomou-se ainda para exame uma amostra aleatória de 10% entre aquelas relativas a sintomas inespecíficos, como Náusea e Vômitos (R11) ou Tosse (R05).

As RAM foram consideradas graves segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde¹⁶. Quando exigiram mudança na terapêutica ou exigiram tratamento específico, foram consideradas moderadas. Foram consideradas leves aquelas que não requereram tratamento específico ou antídoto e para as quais não foi necessária a suspensão do fármaco.

Os medicamentos foram classificados utilizando-se a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC)*¹⁷.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário – USP. Não há conflito de interesses.

Resultados

Foram examinados os códigos CID de um universo de 23.286 atendimentos ocorridos no período estudado, dos quais 2.463 atendiam ao critério de inclusão. Um total de 54 fichas não foi localizado, resultando numa perda de 2,2%. Assim, foram selecionadas 2.409 fichas de atendimento. A análise

das fichas mostrou 136 atendimentos com suspeita. Em 96 delas observou-se um evento adverso a medicamento (0,4% do total de atendimentos), 11 foram descartadas como EAM e 28 não puderam ser classificadas devido à falta de informações. Dos 96 EAMs, 13 (0,06%) foram considerados erros de medicação (tentativas de suicídio, ingestão acidental, falta de adesão ao tratamento, entre outros) e 83 (0,36%) foram consideradas RAMs e analisadas para este trabalho.

A caracterização das crianças que sofreram uma RAM, segundo sexo e faixa etária, está apresentada na Tabela 1. Os medicamentos implicados nas reações adversas observadas são apresentados na Tabela 2. Em 77,1% dos casos havia apenas um medicamento envolvido. Em duas situações não foi possível estabelecer qual o medicamento implicado, pois a criança utilizava 2 medicamentos distintos e a RAM era compatível com ambos.

Segundo a gravidade, das 83 RAMs, 51 (61,4%) foram leves, 30 (36,1%) exigiram algum tipo de intervenção como suspensão (8), troca do medicamento (6), prescrição de um medicamento antídoto ou específico para a sintomatologia (13) ou, ainda, intervenções combinadas como suspensão ou troca do medicamento e a prescrição de antídoto (3), e foram consideradas moderadas. Duas (2,4%) levaram à internação, tendo sido consideradas graves. Uma delas foi atribuída à amoxicilina e a outra à metoclopramida. Quinze reações adversas à

Tabela 1 – Distribuição do sexo e faixa etária de crianças atendidas num Setor de Emergência Pediátrica Hospitalar, entre maio e julho de 2006, com reação adversa a medicamento.

Table 1 – Distribution, by age and sex, of children with adverse drug reactions seen in a pediatric emergency department, May - July 2006.

Idade	Sexo		Total N (%)
	Feminino N (%)	Masculino N (%)	
Menores que 1 mês	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)
1 mês a 11 meses	12 (54,5)	10 (45,5)	22 (100,0)
1 a 5 anos	13 (38,2)	21 (61,8)	34 (100,0)
6 a 10 anos	5 (35,7)	9 (64,3)	14 (100,0)
11 a 15 anos	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100,0)
Total	40 (48,2)	43 (51,8)	83 (100,0)

Tabela 2 – Medicamentos implicados em reações adversas a medicamentos que levaram a atendimento no Setor de Emergência Pediátrica Hospitalar, no período de maio a julho de 2006, segundo a classificação ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*.

Table 2 – *Drugs associated with adverse drug reactions that led to care in a pediatric emergency department according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification - May - July 2006.*

Grupo Terapêutico	ATC	N (%)
Antibacterianos para uso sistêmico (J01)		43 (51,8)
Amoxicilina	J01CA04	27 (32,5)
Cefalexina	J01DB01	5 (6,0)
(sulfametoxazol + trimetoprima)	J01EE01	3 (3,6)
amoxicilina + clavulanato	J01CR02	2 (2,4)
Ceftriaxona	J01DD04	2 (2,4)
Outros (cefaclor, cefuroxima, eritromicina, não especificado)		4 (4,8)
Vacinas (J07)		8 (9,6)
Vacina DPT	J07	4 (4,8)
Outras vacinas (BCG, Hepatite B, Tetravalente, não especificada)		4 (4,8)
Analgésicos (N02)		6 (7,2)
Dipirona	N02BB02	3 (3,6)
Paracetamol	N02BE01	2 (2,4)
Ácido acetilsalicílico	N02BA01	1 (1,2)
Produtos antiinflamatórios e antireumáticos (M01)		3 (3,6)
Nimesulide	M01AX17	2 (2,4)
Diclofenaco potássico	M01AB05	1 (1,2)
Medicamentos que afetam a função gastrointestinal (A03)		4 (4,8)
Bromoprida	A03FA04	2 (2,4)
Metoclopramida	A03FA01	2 (2,4)
Corticoides para uso sistêmico (H02)		3 (3,6)
Dexametasona	H02AB02	1 (1,2)
Prednisolona	H02AB06	2 (2,4)
Medicamentos para doença pulmonar obstrutiva (R03)		1 (1,2)
Oftalmológicas (S01)		1 (1,2)
Antihistamínico para uso sistêmico (R06)		1 (1,2)
Vitaminas (A11)		1 (1,2)
Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico (D06)		1 (1,2)
Preparações antianêmicas (B03)		1 (1,2)
Antihistamínico (D04)		1 (1,2)
Preparações nasais (R01)		1 (1,2)
Antieméticos e antinauseantes (A04)		1 (1,2)
Preparações para tosse e resfriado (R05)		1 (1,2)
Todos os outros produtos terapêuticos (V03)		1 (1,2)
Combinações de medicamentos		2 (2,4)
Amicacina + penicilina cristalina	J01GB06 + J01CE01	1 (1,2)
Ibuprofeno + prednisolona	M01AE0 + H02AB06	1 (1,2)
Não classificados		3 (3,6)
Total		83 (100,0)

amoxicilina foram consideradas leves e 11 moderadas. A maior parte delas (70%) foi manifestação dérmica, como exantema ou urticária e as demais foram gastrointestinais, predominantemente diarreia.

Duas reações atribuídas à amoxicilina com clavulanato foram dérmicas e moderadas.

Todas as reações vacinais foram picos febris considerados leves, à exceção de uma convulsão pós vacina DPT, que foi

considerada moderada pelos critérios utilizados neste trabalho.

Considerando-se todas as RAMs observadas, a maior parte foram manifestações dérmicas (54,2%) como exantema e/ou urticária ou gastrointestinais (22,9%), como vômitos, diarreia ou náusea.

Discussão

A incidência de reações adversas observadas, em 0,36% dos atendimentos, mostrou-se inferior à observada na literatura, possivelmente devido a fatores na metodologia, população e coleta de dados. Outros trabalhos realizados com objetivo semelhante utilizam conceitos diversos para definir as ocorrências que estão pesquisando. Algumas vezes a definição inclui, por exemplo, overdoses intencionais²⁰ ou utilização diferente da indicada para o produto²¹. Revisão da literatura aponta que a variedade de termos utilizada para definir incidentes com medicamentos propicia divergências nos resultados das publicações e, na prática diária, pode confundir os profissionais, os quais muitas vezes não sabem como classificar um evento que presenciam ou que irão notificar. Com isso, impede-se o conhecimento do verdadeiro impacto provocado por essas ocorrências, tornando-se obstáculo a uma visão real do problema²⁰.

O uso do código CID para a seleção das fichas a serem analisadas contribuiu para a baixa incidência observada. Pode-se supor que os resultados estejam subestimados, uma vez que é possível que haja no universo de fichas analisadas outros eventos, cujos códigos utilizados para descrevê-los não permitiram sua identificação. Também não foi possível analisar todas as fichas com suspeita de RAM dada a dificuldade de localizar algumas ou pela falta de informações nesses documentos, o que pode ter subestimado os resultados encontrados. Problemas de falta de informação em fichas de atendimento em pronto socorro já haviam sido apontados em trabalho semelhante realizado em hospital canadense²¹. Além disso, em estudos retrospectivos, falta o contato com o

paciente para a complementação dos dados registrados e a qualidade das informações nem sempre permite fazer avaliações. De maneira geral, os estudos retrospectivos apresentam incidência menor que os estudos prospectivos¹³.

A maior proporção de reações adversas foi observada em crianças de 1 a 5 anos de idade. Este fato não surpreende, dado que dos atendimentos realizados naquele serviço, no período estudado, 42,3% foram de crianças nessa faixa etária.

Houve uma leve predominância de RAM no sexo masculino. O mesmo foi observado na Espanha²², em hospital canadense²¹ e em estudo que utilizou dados do VigiBase, banco de dados do Centro de Monitoramento de Medicamentos da OMS, em Uppsala, na Suécia²³. Em adultos, entretanto, a predominância de reações adversas tem sido observada no sexo feminino²⁴⁻²⁶.

De maneira geral, os estudos indicam as mulheres adultas como mais suscetíveis a RAM e sugerem que o risco está associado ao número de medicamentos utilizado, à classe terapêutica, ao tipo de reação adversa, à idade e à condição fisiológica feminina, como menor massa corporal, clearance hepático reduzido, diferenças na metabolização, entre outros fatores²⁷. Alguns autores citam também diferenças metabólicas entre os sexos e relativas a classes de medicamentos. Por exemplo, os meninos apresentaram maior prevalência de hipersensibilidade a antiinflamatórios não esteroidais do que as meninas. Lembrem, porém, que essa diversidade precisa ser mais estudada²⁸. Outros estudos mencionam que não está claro se os meninos têm, de maneira geral, problemas de saúde mais graves e que requerem o uso de medicamentos favorecendo uma RAM. Sugerem que, de forma alternativa, a população masculina jovem possa ser fisiologicamente mais sensível à ocorrência desses eventos²³. Essas desigualdades talvez possam explicar porque neste e em outros estudos as RAM tenham ocorrido predominantemente no sexo masculino.

Ao contrário de outros autores^{8,9}, neste caso, a polifarmácia não se mostrou um

fator associado a reações adversas, uma vez que, na maior parte das reações adversas observadas, relatou-se o uso de um único medicamento.

As classes terapêuticas mais associadas a reações adversas em crianças são, com variações na ordem, as mesmas encontradas neste estudo. Isto foi verificado para RAMs ambulatoriais^{9,29}, ou seja, ocorridas fora do ambiente hospitalar, e naquelas levando a visitas em serviço de emergência^{18,21,30,31}, como neste caso. Também foi observado nas notificações espontâneas feitas aos sistemas nacionais de farmacovigilância, como o espanhol²² e o sueco³². Na avaliação do Sistema Nacional de Vigilância de Danos que levaram a atendimento em serviço de emergência em hospitais dos Estados Unidos verificou-se que, em 91,5% dos casos, os eventos estiveram associados a um agente antimicrobiano e em 2,8% dos casos os eventos estavam associados a vacinas³³. Em todos os casos, os antimicrobianos estiveram entre os medicamentos cuja utilização mais resultou em RAM, o que não surpreende, uma vez que os estudos mostram que esses medicamentos são os mais comumente prescritos para crianças.

Um editorial afirma que os riscos associados ao uso de antibióticos continuam a aumentar e que, dependendo do antibiótico, 5 a 25% dos pacientes terão diarreia associada ao seu uso, aproximadamente 2% desenvolverão uma reação dermatológica e cerca de 1 em cada 5.000 usuários terá uma reação anafilática³⁴.

Estima-se que tenham ocorrido 142.505 visitas a serviços de emergência entre 2004 e 2006, nos EUA, devidas a eventos adversos a antimicrobianos. Estes medicamentos, para uso sistêmico, estiveram implicados em 19,3% de todas as visitas relativas a eventos adversos e 25,9% ocorreram em crianças até 14 anos de idade³⁵. No editorial supracitado comenta-se que estes achados são apenas a ponta do iceberg, uma vez que muitos pacientes têm reações leves que não os levam a pronto-socorro ou, simplesmente, param de tomar o antibiótico³⁴.

Alguns autores consideram que, pelo

fato dos riscos mais imediatos do uso de antimicrobianos serem considerados leves e de pouca frequência, as campanhas para reduzir seu uso inapropriado não incorporam mensagens relativas a esses problemas, mas têm seu foco na resistência antimicrobiana³⁵. Uma mudança de foco para esta outra perspectiva poderia melhorar as condições de utilização desses produtos.

Dentre os antibióticos, o uso da amoxicilina foi o mais referido e as reações observadas com mais frequência foram gastrointestinais e dérmicas, com predominância destas últimas. O mesmo foi observado na Holanda²⁹ e na Espanha²². Entretanto, neste último caso, as RAMs por amoxicilina com clavulanato foram mais frequentes que aquelas para a amoxicilina, ao contrário do verificado aqui. Na Itália foi analisado um banco de dados de notificações espontâneas de reações adversas para comparar o perfil de segurança desses dois antibióticos. A porcentagem de reações dérmicas foi maior para a amoxicilina do que para a amoxicilina com clavulanato, enquanto as reações gastrointestinais, hepáticas e hematológicas foram mais prevalentes para este último, o qual também apresentou a maior proporção de reações adversas graves. Os autores recomendam que, dada à gravidade das reações que a amoxicilina com clavulanato pode provocar, o risco-benefício de seu uso deve ser bem avaliado antes da prescrição, favorecendo-se a indicação da amoxicilina como antibiótico de primeira escolha para doenças infecciosas sem complicações³⁶.

No período de 1987 a 2001, 40% das reações adversas na Suécia, na população pediátrica, estavam relacionadas a vacinas. Entre os 10 medicamentos mais envolvidos com RAM estavam uma vacina ou uma combinação de vacinas, incluindo a dupla DT (difteria-tétano), vacina para *Haemophilus influenza B* e a DPT (difteria-tétano-pertussis). As reações mais graves foram febre e convulsões febris³². No Sistema Espanhol de Farmacovigilância, as reações vacinais foram precedidas por reações a antimicrobianos para uso sistêmico e medicamentos para o trato respiratório, o que foi atribuído

a diferenças nos padrões de utilização de medicamentos entre aqueles dois países. Setenta por cento das reações febris estavam relacionadas a vacinas²².

A vacina combinada contra a difteria, coqueluche e tétano (DPT) é a mais frequentemente associada a eventos adversos entre as de uso rotineiro. De fato, entre as 8 reações vacinais identificadas neste trabalho, 4 foram associadas a essa vacina. Avaliação dos eventos adversos pós-vacina DPT notificados no Estado de São Paulo, no período de 1984 a 2001, entre menores de 7 anos de idade, identificou 10.059 desses eventos. Os mais frequentes foram febre menor que 39,5°C, reação local, evento hipotônico hiporresponsivo e convulsão³⁷. Neste trabalho, todas as crianças apresentaram febre, uma mostrou também irritabilidade e houve uma convulsão. A identificação dos eventos é importante para a manutenção da confiança e adesão aos programas de imunização.

A maior parte das RAMs foi considerada leve, sem necessidade de nenhuma intervenção. A proporção de reações graves encontrada foi inferior ao de estudos semelhantes^{19,21}, provavelmente porque naqueles a definição do evento estudado era mais abrangente do que a usada neste trabalho.

Os sintomas mais frequentemente observados foram semelhantes aos observados em outros estudos de RAM em crianças^{18,19,23}, provavelmente porque as classes terapêuticas envolvidas também tenham sido semelhantes.

Este estudo mostra que, no Brasil, as RAMs levam crianças a atendimento de emergência. A frequência no serviço estudado foi inferior à verificada na literatura. Entretanto, as características dos indivíduos

acometidos, dos sintomas verificados e dos medicamentos envolvidos foram similares aos verificados em outros países. Uma vez que os que antimicrobianos parecem ser os medicamentos que mais causam RAM em crianças, intervenções educativas são necessárias para melhorar o diagnóstico e o controle de infecções e diminuir as consequências do uso desnecessário dessa classe terapêutica.

A pesquisa no setor de emergência hospitalar é importante para se conhecer eventos relativos a medicamentos que ocorrem fora do contexto hospitalar e pode contribuir para identificar aqueles de maior gravidade.

É difícil a comparação com outros estudos, particularmente no Brasil, devido à escassez de trabalhos que investiguem RAM em crianças levando a atendimento de emergência em nosso meio. Como já foi comentado, a diversidade de definições e metodologia dos trabalhos publicados também dificulta as comparações. Estudos retrospectivos permitem pouca precisão na determinação dos eventos observados. Entretanto, apesar das limitações, a metodologia utilizada requer poucos recursos humanos e materiais para sua execução. Mostrou-se também boa alternativa para um diagnóstico inicial do serviço, podendo ser sucedida por estudos mais elaborados. Estudos prospectivos, por exemplo, podem incluir entrevistas com prescritores e pacientes, obtendo-se informações complementares que vão melhorar o conhecimento sobre as RAMs que levam crianças a atendimento de emergência e suas características, para que possam ser propostas medidas dirigidas à sua prevenção.

Referências

1. World Health Organization. *International drug monitoring: the role of national centers*. Genebra; 1972. (WHO-Technical Reports Series, 498).
2. World Health Organization. WHO Department of Essential Drugs and Medicines. *The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products*. Genebra; 2002.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
4. Leary PM. Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management. *Drug Saf* 1991; 6: 171-82.

5. Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? *Pharmacotherapy* 2002; 22: 915-23.
6. Artiles MG, Alvarez ES, Sánchez-Colomer MG. Reacciones adversas y problemas relacionados con medicamentos em um serviço de urgência. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73: 511-8.
7. Saha L, Pandhi P, Malhotra S, Sharma N. Adverse drug event (ADE) related medical emergency department visits and hospital admissions: a prospective study from a North Indian Referral Hospital. *JCDR* 2008; 4: 600-4.
8. 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* 2001; 52: 77-83.
9. Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saúde Mater Infant* 2004; 4: 342-9.
10. Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 207-10.
11. Ministério da Saúde/Fundação Oswaldo Cruz. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas; 2009. Disponível em http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab07_brasil_2009.pdf. [Acessado em 12 de agosto de 2011]
12. Ministério da Saúde/Fundação Oswaldo Cruz. SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas; 200. Disponível em http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/media/tab06_brasil_2009.pdf. [Acessado em 12 de agosto de 2011]
13. Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department. *J Pharm Pract* 2005; 18: 329-35.
14. Costa AFB, Epprecht EK, Carpinetti LCR. *Controle estatístico de qualidade*. 2ª ed. São Paulo: Ed. Atlas; 2005.
15. Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças – Décima Revisão. CID-10*; 2008. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>. [Acessado em 10 de março de 2009]
16. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring - Uppsala Monitoring Centre (UMC) Disponível em <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22680>. [Acessado em 5 de abril de 2010]
17. World Health Organization. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Disponível em <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/> [Acessado em 9 de outubro de 2009].
18. Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in outpatient setting: a 11-year national analysis. *Pediatrics* 2009; 124: 744-51.
19. Planchamp F, Nguyen KA, Vial T, Nasri S, Javouhey E, Gillet Y, et al. Active drug monitoring of adverse drug reactions in pediatric emergency department. *Arch Pediatr* 2009; 16: 106-11.
20. Rissato MAR, Romano-Lieber NS, Lieber RR. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. *Cad Saúde Pública* 2008; 24: 1965-75.
21. Sikdar KC, Alaghebandan R, MacDonald D, Barrett B, Collins KD, Gadag V. Adverse drug events among children presenting to a hospital emergency department in Newfoundland and Labrador, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 132-40.
22. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076-80.
23. Star Kristina, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide – an exploratory study using VigiBase. *Dru Saf* 2011; 34: 415-28.
24. Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. Reacciones adversas medicamentosas em pacientes que consultaron a instituciones prestadoras de servicios em Pereira, Colômbia. *Rev Salud Publica* 2006; 8: 200-8.
25. Stoukides CA, Dágostino PR, Kaufman MB. Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 712-4.
26. Dall'Agnol RSA, Albring DV, Castro MS, Heineck I. Problemas relacionados com medicamentos em serviço de emergência de hospital universitário do sul do Brasil. Estudo piloto. *Acta Farm Bonaerense* 2004; 23: 540-5.
27. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermat* 2001; 2: 349-51.
28. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res* 2007; 55: 81-95.
29. Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, Jong-van den Berg LTW. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 159-65.
30. Toledo AS. *Eventos adversos a medicamentos em crianças – avaliação de fichas de atendimento de urgência, Hospital de Clínicas, UNICAMP, 2001* [dissertação de mestrado]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; 2003.
31. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr* 2008; 152: 416-21.e2.

32. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 493-9.
33. Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 197-206.
34. Linder JA. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 744-6.
35. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 735-43.
36. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemoth* 2007; 60: 121-6.
37. Freitas FRM, Sato HK, Aranda CMSS, Arantes BAF, Waldman EA. Eventos adversos pós-vacina contra a difteria, coqueluche e tétano e fatores associados à sua gravidade. *Rev Saúde Pública* 2007; 41: 1032-41.

Recebido em: 23/03/2011

Versão final apresentada em: 02/09/2011

Aprovado em: 08/09/2011