

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso**

**Diarreia associada ao uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos de
um hospital universitário público de Porto Alegre**

Tássia Vila Nova

Porto Alegre, Abril de 2021.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso

**Diarreia associada ao uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital
universitário público de Porto Alegre**

Trabalho apresentado como requisito parcial para aprovação na Atividade de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluna: Tássia Regina da Silva Vila Nova
Professora orientadora: Isabela Heineck

Porto Alegre, Abril de 2021.

*“Que nada nos defina, que nada nos sujeite.
Que a liberdade seja a nossa própria
substância, já que viver é ser livre.”*

- Simone de Beauvoir

AGRADECIMENTOS

Agradeço a mim mesma por ter sido uma mulher forte e determinada!

Agradeço à minha mãe, Miriam, por ser minha base! Sem o incentivo e o apoio incondicional, eu não teria chegado até aqui. Obrigada por tudo e por tanto, mas, principalmente, por me ensinar desde pequena que estudar era o melhor caminho. Devo o que sou a ti!

Aos meus avós, que, infelizmente, não se encontram mais presentes em vida, que me ensinaram sobre disciplina e amor incondicional. De todo amor que eu tenho, metade vocês que me deram!

Ao meu namorado, Marcus, por ter estado ao meu lado durante todos esses anos me apoiando, e principalmente entendendo e compreendendo minhas ausências! Te amo!

A todos meus amigos, obrigada sempre pelo apoio. Fran, Camila, Daiana, Laura, Rosiane. Vocês são maravilhosas! Gratidão!

À minha melhor amiga, farmacêutica, irmã, confidente da vida, Katielly! Obrigada por estar ao meu lado. Pu, eu te amo!

À grande amiga que a UFRGS me deu, Simone. Gratidão pela lealdade nessa trajetória, por segurar minha mão e não soltar nos momentos mais difíceis! Neivaaa do céuuu, obrigada! Te amo muito!

À minha orientadora, professora Isabela, pela dedicação e pela atenção que demonstrou. Grande exemplo de pesquisadora e de ser humano!

Em especial, meu muito obrigada à UFRGS e a sua comunidade. Às oportunidades e vivências que a universidade federal me proporcionou, mudando minha visão de vida e me tornando um ser humano melhor.

Diarreia associada ao uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital universitário público de Porto Alegre

Tássia Vila Nova¹, Luísa Rodrigues Furtado Leitzke², Gabriele Lenhart³,
Samantha Zamberlan³, Isabela Heineck⁴.

¹ Aluna de Graduação da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Farmacêutica, RS, Brasil.

³ Farmacêutica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Professora associada e orientadora nos Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica e em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Isabela Heineck

Departamento de Produção e Controle de Medicamentos

Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio

Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752 – Santa Cecília

90610-000 – Porto Alegre,

RS – Brasil

Telefone: (51) 33165527

E-mail: isabela.heineck@ufrgs.br

RESUMO

Introdução: a diarreia representa uma das principais reações relacionados ao uso de antibióticos no âmbito hospitalar, principalmente em crianças. O objetivo deste trabalho foi analisar a incidência de diarreia associada aos antimicrobianos na população pediátrica, relacionando com a posologia dos antibióticos prescritos.

Metodologia: estudo observacional de coorte prospectivo, e descritivo realizado em hospital terciário. Durante seis meses, foram incluídas crianças em uso de antimicrobianos. Após a coleta de dados, as suspeitas de RAM foram avaliadas, e uma análise descritiva foi feita para caracterização da população e do uso de antimicrobianos. A avaliação da dose administrada foi realizada em todos os pacientes que apresentaram diarreia, levando em consideração a dose em mg/kg/dia.

Resultados: 305 pacientes foram acompanhados, sendo identificadas 98 suspeitas de RAM em 56 (18,36%) pacientes. Dentre estas, 61,22% das suspeitas foram referentes à diarreia, em pacientes na maioria lactentes e do sexo masculino. Em média, a duração da internação destes pacientes foi de $21,88 \pm 32,11$ dias. Cada paciente com diarreia utilizou em média $3,14 \pm 1,49$ antimicrobianos diferentes ao longo do seu período de internação, e o tempo total estimado de uso foi de $12,41 \pm 5,74$ dias. Cefalosporinas (31,67%) e penicilinas (25,0%), foram as responsáveis por grande parte das suspeitas, sendo cefepime o antimicrobiano mais frequentemente envolvido com as suspeitas de RAM (13,33%). Observou-se sobredose para antimicrobianos em 11 (31,43%) pacientes.

Conclusões: as taxas de ocorrência de diarreia encontradas foram maiores que as relatadas em literatura. A média de antimicrobianos utilizados e o tempo médio de internação foram maiores na população que apresentou suspeita. Os valores de sobredose de antimicrobianos também foram relevantes. A identificação precoce destas reações pode prevenir e minimizar eventuais riscos à saúde dos pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Antibacterianos. Pediatria. Diarreia. Reação Adversa a Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: diarrhea represents one of the main reactions related to the use of antibiotics in the hospital, especially in children. The aim of this study was to analyze the incidence of diarrhea associated with antimicrobials in the pediatric population, relating it to the dosage of the prescribed antibiotics.

Methodology: an observational, prospective and descriptive cohort study carried out in a tertiary hospital. For six months, children using antimicrobials were included. After data collection, suspected ADRs were assessed, and a descriptive analysis was carried out to characterize the population and the use of antimicrobials. The assessment of the administered dose was carried out in all patients who had diarrhea, taking into account the dose in mg / kg / day.

Results: 305 patients were followed up, with 98 suspected ADRs in 56 (18.36%) patients. Among these, 61.22% of the suspicions were related to diarrhea, in patients mostly infants and males. On average, the length of hospital stay for these patients was 21.88 ± 32.11 days. Each patient with diarrhea used an average of 3.14 ± 1.49 different antimicrobials throughout their hospital stay, and the total estimated time of use was 12.41 ± 5.74 days. Cephalosporins (31.67%) and penicillins (25.0%) were responsible for most of the suspicions, with cefepime being the antimicrobial most frequently involved in suspected ADRs (13.33%). An overdose for antimicrobials was observed in 11 (31.43%) patients.

Conclusions: the rates of occurrence of diarrhea found were higher than those reported in the literature. The average number of antimicrobials used and the average length of stay were higher in the population that was suspected. Antimicrobial overdose values were also relevant. The early identification of these reactions can prevent and minimize possible health risks for pediatric patients.

Keywords: Antibacterials. Pediatrics. Diarrhea. Adverse Reaction to Medicines.

INTRODUÇÃO

A segurança de medicamentos em crianças é um grande desafio para os profissionais, instituições e sistemas de saúde. As doses de muitos medicamentos são extrapoladas, a partir de doses definidas para adultos. Este fato associado às evidências científicas limitadas sobre a eficácia e a segurança de medicamentos nesta população, levam as crianças a serem consideradas órfãs terapêuticas.^{1,2}

Para pacientes pediátricos, é fundamental o conhecimento sobre os fatores que podem atuar na resposta aos medicamentos, como a toxicidade dos fármacos, a presença de disfunção renal e/ou hepática e as possíveis interações medicamentosas. Esses fatores, além do desenvolvimento fisiológico alcançado em cada faixa etária, influem na farmacocinética e farmacodinâmica. As diferenças entre a composição corporal e a especificidade bioquímico-fisiológica podem interferir na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos. Portanto, as crianças respondem aos medicamentos de maneira diferente dos adultos.³

Estima-se que em comparação aos pacientes adultos, a possibilidade de erros e de possíveis danos em crianças hospitalizadas seja três vezes maior. O maior risco de erros de medicação em pediatria se deve a múltiplos fatores. A necessidade de cálculos de dose personalizados com base na idade, peso e superfície corporal das crianças envolve múltiplas operações matemáticas em todas as fases do tratamento medicamentoso (prescrição, dispensação, preparação, administração e monitoramento), o que conduz a erros de medicação.⁴ Destaca-se, de acordo com estudos anteriores, que os erros relacionados à dose são os mais comuns em crianças, no que se refere à prescrição ou à administração dos medicamentos.

Os antibióticos são os medicamentos mais prescritos entre as crianças, estando associados a uma variedade de efeitos colaterais. Os mais comuns envolvem o trato gastrointestinal, como náuseas e diarreia. Estes sintomas geralmente estão relacionados ao tratamento com antibióticos de amplo espectro, devido às alterações relacionadas com a motilidade, permeabilidade, nocicepção e microbiota. A diarreia associada a antibióticos (DAA) é a manifestação gastrointestinal mais comumente relatada em crianças. É definida como tendo pelo menos 3 movimentos intestinais soltos ou fluidos por dia durante ou após o

tratamento com antibióticos, na ausência de outras causas (infecção, intoxicação alimentar, uso de laxantes e reguladores intestinais). A DAA, pode levar à diminuição da adesão ao tratamento e a um aumento das despesas médicas.⁵

Em crianças hospitalizadas a incidência de reação adversa a medicamentos (RAM) é ainda mais alta, variando de 0,6% a 16,8% dependendo do número e das classes de medicamentos utilizados.⁶

O uso incorreto e abusivo de antibióticos pode levar ao aumento da resistência bacteriana, de morbidade, mortalidade, prolongar a hospitalização e aumentar os custos do tratamento. Desta maneira, o papel da farmacovigilância torna-se fundamental, pois a partir de uma compreensão mais detalhada das reações adversas e dos fatores de risco para o seu desenvolvimento, é possível propor ações que visem prevenir, antecipar e notificar adequadamente esses eventos.^{2,4,5,6}

Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar a incidência de diarreia associada aos antimicrobianos na população pediátrica, relacionando com a posologia dos antibióticos prescritos.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e prospectivo, tendo por base uma unidade pediátrica de um hospital universitário terciário situado na região metropolitana de Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul. Esse hospital faz parte da Rede Sentinela, que foi criada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2001, com o objetivo de realizar diagnósticos e notificação de agravos à saúde relacionados ao trabalho e a identificação de casos e investigações epidemiológicas. Possui aproximadamente 900 leitos e taxa de ocupação média de 73,4% (pacientes internados). Reservados à pediatria são aproximadamente 60 leitos que acolhem pacientes clínicos e, também, a uma grande diversidade de especialidades clínicas e cirúrgicas.

Foram inseridas na pesquisa crianças entre 0 e 18 anos, hospitalizadas por mais de 48 horas e que fizeram uso de algum antimicrobiano por mais de 24 horas. Excluiu-se da população de estudo as crianças internadas nos setores de emergência, unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), centro cirúrgico, pós-operatório e oncologia; devido à sua complexidade de cuidados, necessidades médicas e, também, pela possibilidade de estarem clinicamente instáveis. Os pacientes internados antes ou depois de sua passagem pela UTIP, centro cirúrgico e pós-operatório foram incluídos.

A coleta de dados foi realizada no período entre 22 de agosto de 2019 a 22 de fevereiro de 2020 sendo a amostra de conveniência de acordo com os critérios de inclusão do estudo. A análise documental, com acompanhamento prospectivo dos prontuários de pacientes com suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso de antimicrobianos, foi feita a partir de formulário para o registro das variáveis sociodemográficas e farmacoterapêuticas obtidas através da consulta às prescrições.

Por intermédio do formulário de administração da prescrição, no sistema informatizado da instituição, foram coletados dados referentes aos medicamentos prescritos e, de fato, pacientes pediátricos em uso de antimicrobianos foram identificados duas vezes na semana (com dias cumulativos, desde o último dia do relatório anterior até o dia atual) através de relatórios de uso de antimicrobianos gerados por sistema próprio do hospital.

Após inclusão no estudo, o paciente foi acompanhado até o fim do tratamento com antimicrobianos. Foram revisadas as evoluções médicas e de enfermagem, de forma a acompanhar o progresso clínico e alterações na prescrição médica buscando a identificação de suspeitas de RAM envolvendo antimicrobianos. A evolução do paciente, seu histórico de medicamentos em uso na internação, juntamente com a prescrição dos antimicrobianos foram atualizados em cada revisão do paciente. Se detectada suspeita de RAM esse paciente seguiu em acompanhamento até resolução completa da RAM e o término do tratamento antimicrobiano.

A equipe de pesquisadores realizou a triagem dos casos suspeitos de RAM. Em seguida, o algoritmo de Naranjo foi aplicado para avaliar as suspeitas de RAM e classificá-las com base no grau de imputabilidade. De acordo com os escores gerados após a aplicação do algoritmo, as mesmas foram classificadas em definidas, prováveis, possíveis ou duvidosas.⁷

A diarreia associada aos antimicrobianos foi definida como a presença de três ou mais ocorrências de fezes amolecidas/líquidas por dia durante pelo menos dois dias consecutivos, desde o início do antibiótico até a descontinuação do mesmo.⁸

A avaliação da dose administrada foi realizada em todos os pacientes que apresentaram diarreia. Dentre os critérios analisados, para a adequação do uso de antimicrobianos em pacientes pediátricos, foi levado em consideração a dose em mg/kg/dia. As inadequações de dose foram agrupadas de acordo com os antimicrobianos, para quando a dose prescrita se encontrava acima da dose recomendada. Sendo as doses calculadas através da multiplicação da dose prescrita pelo peso da criança. Os valores calculados foram comparados com a faixa geral e máxima de dose pediátrica para cada fármaco, de acordo com o *Drugs.com* e o *Uptodate*®, sendo consideradas inadequações de dose aqueles valores que extrapolavam os limites máximos estabelecidos.

As doenças de base e os diagnósticos dos pacientes foram classificados segundo a décima revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde (CID-10). Para a verificação das interações medicamentosas entre os fármacos prescritos utilizou-se a base de dados *Drugs.com* e o *Uptodate*® nas dúvidas clínicas.⁷

Os dados foram digitalizados em banco eletrônico no *Microsoft Excel*® 2019 e após a análise de consistência e a limpeza do mesmo, foi realizada a análise

descritiva para caracterização da população estudada no mesmo programa.

O estudo foi submetido através da Plataforma Brasil para os Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP – HCPA) e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e aprovado sob número do parecer 3.458.868.

RESULTADOS

Durante o período de estudo foram avaliados 305 pacientes e identificadas 98 suspeitas de reações adversas a medicamentos em 56 pacientes (18,36%). Entre as 98 RAM observadas, 60 (61,22%) foram referentes à diarreia, ocorridas majoritariamente, em pacientes lactentes (51,43%) do sexo masculino (57,14%) e sem histórico de prematuridade. (Tabela 1).

A média de duração da internação de pacientes com diarreia foi de $21,88 \pm 32,11$ dias, sendo que um paciente ficou internado por mais de cem dias. Por outro lado, a média de internação dos pacientes que não apresentaram diarreia à antimicrobianos foi de $14,74 \pm 17,12$ dias. A média de antimicrobianos utilizados por paciente também foi maior nos que apresentaram diarreia ($3,14 \pm 1,49$) em relação aos demais ($2,45 \pm 1,39$).

Tabela 1: Distribuição dos dados sociodemográficos dos pacientes pediátricos internados em um hospital público de ensino em uso de antimicrobianos e que apresentaram diarreia, Porto Alegre (RS) Brasil, 2019/2020 (n=35).

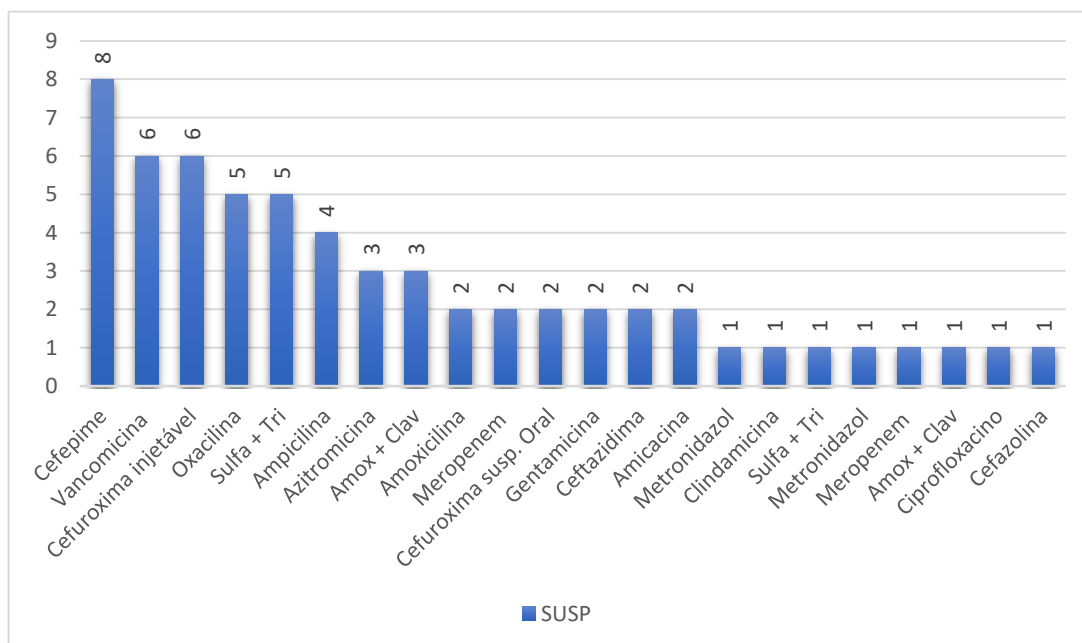
Variáveis	n	%
Faixa etária		
Prematuros	0	0
Recém-nascidos (0 a 27 dias)	0	0
Lactentes (28 dias a 28 meses)	19	52,78
Crianças (2 a 11 anos)	14	41,67
Adolescentes (12 a 18 anos)	2	5,56
Sexo		
Feminino	12	34,29
Masculino	23	65,71
Histórico de prematuridade		
Não	35	100

Fonte: Pesquisa HCPA

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
RAM: reação adversa a medicamento

O tempo estimado de uso de antibióticos (ATB) por esses pacientes foi de $12,41 \pm 5,74$ dias, e nos pacientes que não apresentaram essa reação adversa foi de $10,55 \pm 10,98$. Cada paciente com diarreia utilizou em média $3,14 \pm 1,49$ (média \pm DP) antimicrobianos diferentes ao longo do seu período de internação. Oito (22,85%) crianças receberam cinco ou mais antibióticos durante toda a sua internação devido à troca de esquemas terapêuticos, o que se justifica pela complexidade e gravidade de alguns pacientes.

Quanto às classes farmacológicas dos antimicrobianos, temos as cefalosporinas (31,67%) e penicilinas (25,0%), com mais da metade de suspeitas de causar diarreia. Dos antimicrobianos utilizados, cefepime na sua forma farmacêutica injetável foi responsável por 13,33% das suspeitas de RAM, seguido de vancomicina (10,0%) e cefuroxima (10,0%) (Figura 1). Até o final do estudo, todos os pacientes tiveram a reação debelada. Na maioria das reações, a conduta adotada após as ocorrências foi a troca da terapia antimicrobiana.



Observou-se sobredose para antimicrobianos em 11 (31,43%) pacientes (Tabela 2). Além disso, duas crianças faziam uso de estimulantes intestinais (enema glicerinado e lactulose) e um paciente utilizava medicamentos que em combinação, segundo a base de dados *Drugs®*, possuía um alto risco de causar diarreia como reação adversa (fluoxetina/carbonato de lítio). Saliendo que a interação entre fluoxetina e carbonato de lítio, pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, levando os pacientes a apresentar diversos sintomas como câibras estomacais, náuseas, vômitos e diarreia.

Tabela 2: prescrições dos pacientes da pediatria do HCPA em sobredose de antimicrobianos.

Figura 1: frequência dos antimicrobianos relatados suspeitos de causar diarreia como RAM nos pacientes internados na pediatria do HCPA. n=60

Faixa etária	Peso (Kg)	ATB	Dose calculada (mg)	Dose prescrita (mg)	Sobredose (mg)	Sobredose %
3	7,6	Sulfa+Tri	91,2	864	772,8	947,37
4	20,2	Sulfa+Tri	242,4	480	237,6	98,2
3	6,5	Sulfa+Tri	78	192	114	146,15
4	23,6	Cefepime	1180	3000	1820	154,23
4	17,7	Cefepime	885	910	25	2,82
3	7,3	Cefepime	365	390	25	6,85
4	26,2	Cefepime	1310	1600	290	22,14
4	19,6	Amicacina	392	570	175	45,40
5	37	Amicacina	740	750	10	1,35
2	4,3	Oxacilina	215	220	5	2,32

3	11,2	Vancomicina	672	980	308	45,83
---	------	-------------	-----	-----	-----	-------

Fonte: pesquisa HCPA.

Um percentual considerável de pacientes (44,4%) não apresentava no prontuário registro de doença de base. As mais prevalentes foram microcefalia (5,56%) e fibrose cística (5,56%). Os principais diagnósticos foram broncopneumonia (14%), febre não especificada (14%), pneumonia bacteriana não especificada (8%) e septicemia não especificada (6%). Contudo, mais da metade dos prontuários não explicitavam a hipótese diagnóstica dos pacientes (58,0%).

DISCUSSÃO

O cuidado à saúde desenvolve-se em um sistema complexo e multidisciplinar que pode predispor a ocorrência de reações adversas aos medicamentos (RAM), as quais devem ser identificadas e caracterizadas para compreender o impacto na saúde pública.⁹

Um estudo apontou que 1 em cada 10 crianças hospitalizadas em um país de alta renda sofrerá uma RAM, e que pelo menos 1 entre 500 crianças experimentará uma RAM a cada ano¹⁰. A elevada taxa de RAMs em crianças se deve a diversos fatores. A imaturidade fisiológica determina alterações nos parâmetros farmacocinéticos, exigindo que as doses para estes pacientes sejam calculadas com base no peso, área de superfície corporal, idade, bem como, função hepática e renal, entre outros.¹³

Em diversos estudos realizados na Europa, na América Latina e na Ásia os antibióticos são frequentemente relacionados à RAM. Esses eventos acabam acarretando complicações na recuperação, aumento de taxas de infecções e do tempo médio de internação.^{2,10} O predomínio de consumo de antimicrobianos na infância justifica-se pelo perfil de morbidades característicos dessa faixa etária.¹¹ Na Alemanha, foi observado que em um período de dois anos, mais de 30% das crianças receberam dois ou mais antimicrobianos.

A diarreia associada ao uso de antimicrobianos é um efeito adverso leve e autolimitado, mas pode, eventualmente, causar desequilíbrio eletrolítico/hídrico grave, internação hospitalar e colite pseudomembranosa associada a *Clostridium difficile* em 10–25% dos casos. A manifestação gastrointestinal mais comumente relatada, é definida como a presença de pelo menos 3 movimentos intestinais soltos ou líquidos por dia durante ou após o tratamento com antibióticos, excluindo outras etiologias (infecções, intoxicação alimentar, uso de laxantes e doenças gastrointestinais crônicas). Pode resultar em menores taxas de adesão ao tratamento com antibióticos, preocupações familiares e aumento dos custos de saúde.

Os resultados encontrados mostram que dentre os 305 pacientes relacionados na pesquisa, 56 (18,36%) apresentaram RAM, dos quais 35 (62,5%) apresentaram diarreia associada ao uso de antimicrobianos. Considerando que o presente estudo incluiu pacientes hospitalizados e que fatores como diagnóstico,

gravidade da doença e comorbidades, além de possíveis erros de dosagem possam influenciar nos resultados, se esperava encontrar taxas elevadas de RAM, tendo em vista a farmacoterapia intensa e uso simultâneo de medicamentos.^{13,14,15,16}

A incidência de diarreia em lactentes (51,43%) está de acordo com estudos que apontam predominância na população pediátrica menor de dois anos de idade^{16,17,18}. Entretanto, em relação ao histórico de prematuridade difere do relatado por Santos et al (2004), que observou, em uma revisão sistemática, uma maior incidência em crianças prematuras quando algum dos seguintes fatores está presente: idade gestacional inferior a 28 semanas, apneia, uso de ventilação mecânica, nutrição parenteral total, insuficiência renal e/ou hepática.¹⁶

Observou-se, que a frequência dos episódios de diarreia foi maior entre os pacientes com maior tempo de hospitalização e maior exposição a antibióticos (número e tempo de uso) em comparação com os demais pacientes do estudo que não apresentaram essa reação adversa. O aumento da hospitalização pode ser consequência da RAM ou estar relacionado com a gravidade do quadro do paciente.

Por outro lado, quadros mais graves também podem levar a maior prescrição de antimicrobianos, aumentando as chances da ocorrência de RAM. Como consequência desse aumento no tempo de internação, os custos com o tratamento e com a hospitalização do paciente podem elevar-se. A maior permanência dos pacientes no hospital também pode ser considerada um fator de risco para ocorrência de diarreia, somada a utilização de polifarmácia, nutrição enteral e a presença de doenças pré-existentes.

Entre os antibióticos utilizados, Cefepime foi o antimicrobiano responsável pela maior parte de suspeitas de diarreia (13,33%), seguido de Vancomicina (10, %) e Cefuroxima (10,0%), na forma injetável. Damrongmanee et al (2007) relatou maior incidência de diarreia associada a antibióticos como amoxicilina e amoxicilina/clavulanato²².

Segundo Fanhani e Beltrão et al (2011), as cefalosporinas são os antibióticos mais prescritos em todo o mundo. No Brasil, seu uso atinge cerca de 70% das prescrições de antibióticos em ambiente hospitalar.²⁴ O cefepime é uma cefalosporina de quarta geração, caracterizada por possuir ação de amplo espectro, podendo desta maneira justificar seu extenso uso no ambiente hospitalar. Além de ser indicada para o tratamento de infecções presentes na prática clínica das instituições hospitalares para tratamento de bacteremia ou sepsis, meningite

bacteriana, endocardites e peritonite associada a diálise peritoneal ²⁵.

As classes farmacológicas responsáveis pela maior parte das suspeitas foram: β -lactâmicos (Penicilinas e Cefalosporinas), ambos com 26,6% das suspeitas. Segundo relato de Jesus et al (2018), em um estudo de perfil de utilização de antimicrobianos, as cefalosporinas foram as mais frequentes 43,4%; seguidas das penicilinas 16,3%¹⁹. A provável razão para essas variações pode ser devido à padronização dos medicamentos de cada instituição, aos quadros clínicos atendidos e aos protocolos adotados, como também à mudança das tendências de antimicrobianos utilizados.

A predominância de infecções agudas do trato respiratório superior é condizente com o clima da região sul. Além disso, o período de estudo incluiu os meses de inverno, nos quais as internações por quadros respiratórios são mais representativas²⁶.

Comorbidades como a microcefalia (5,56%) e a fibrose cística (5,56%) podem ter colaborado para os casos de diarreia, pois exigem múltiplos medicamentos, alguns usados em dosagens maiores do que as normalmente recomendadas. A farmacocinética dos antibióticos é alterada nos indivíduos com fibrose cística e as dosagens devem ser ajustadas, visto que, bactérias transportadas por estes pacientes geralmente demonstram sensibilidade diminuída a agentes antibacterianos devido à exposição frequente a antibióticos; maior depuração corporal total; e altas concentrações são mais difíceis de alcançar em infecções pulmonares do que no soro.²¹ Já os pacientes com microcefalia apresentam danos neurológicos que podem levar ao surgimento de rigidez dos músculos do corpo, conhecida cientificamente como espasticidade, interferindo na motilidade gastrointestinal, causando distúrbios funcionais como a diarreia²⁰

No que diz respeito às doses dos antibióticos utilizados pelos pacientes que apresentaram diarreia, calculadas a partir do *Uptodate*® (2021), foram identificadas 11 prescrições com sobredose, o que corresponde a 31,43% de prescrições referentes aos pacientes que apresentaram diarreia. Este resultado foi muito superior ao identificado por outros estudos, como o de Cardinal e Fernandes et al (2014), cujos erros de dose corresponderam a 2,56% ²⁸, e o de Marques et al (2008), com 6,9% de erros.²⁹ Uma possível razão para a discrepância observada na dose dos antimicrobianos pode ser a desatualização do dado sobre o peso dos pacientes. Salienta-se a necessidade de atualização contínua desse dado, visto que

as doses pediátricas consideram o peso do paciente como base de cálculo.

As três prescrições de sulfametoxazol + trimetoprima apresentaram doses muito superiores a usual e merecem destaque. Paganotti et al (2013)²⁷, observaram que 84% das prescrições de sulfametoxazol + trimetoprima apresentaram doses elevadas. Este resultado pode relacionar-se com a patologia, protocolos hospitalares e frequência de dose ou até mesmo a erros de digitação na prescrição. Segundo o *Uptodate*® a dose para bebês ≥ 2 meses, crianças e adolescentes é de 6 a 12 mg/kg/dia em doses divididas a cada 12 horas; ou dose única máxima de 160 mg. Nas infecções graves a dose pode ser aumentada em 50%, como no caso da meningite bacteriana. Observou-se que em doentes não diagnosticados com meningite foram administradas as doses compatíveis com essa patologia, as quais corresponderam ao dobro da dose máxima recomendada. Apesar de não ser considerada uma dose tóxica, a exposição desnecessária a dose superior a recomendada pode ter potencializado efeitos gastrointestinais nesses pacientes, como a diarreia.

Uma limitação do estudo está ligada a possível subnotificação das reações, uma vez que muitas podem ter sido resolvidas espontaneamente. Em alguns casos, as prescrições de antimicrobianos foram baseadas na clínica do paciente, uma vez que, nem sempre, foram encontradas culturas bacterianas com isolamento do patógeno e respectivo teste de sensibilidade para se avaliar a adequabilidade quanto à prescrição.

A identificação de interações que aumentam a predisposição para o aparecimento de reações adversas a antimicrobianos na pediatria pode melhorar a efetividade e a segurança do tratamento farmacológico. Os antimicrobianos são agentes farmacológicos com uma característica própria e única, que os diferencia dos demais fármacos existentes. Atuando na célula microbiana, podem modificar a microflora do hospedeiro e do ambiente. Desse modo, eles podem trazer consequências danosas para a população pediátrica e todo o ecossistema hospitalar.

CONCLUSÃO

Com base nos dados do presente estudo de caráter exploratório, foi possível concluir que, parte considerável da amostra apresentou inadequação quanto ao uso de antibacterianos, considerando dose e intervalo de utilização. As reações adversas gastrointestinais foram as mais prevalentes e, entre elas, destaca-se a diarreia.

Em ambiente hospitalar, a vigilância para situações que habitualmente propiciam diarreia é uma ferramenta de extrema importância, visto que, uma microbiota intestinal “equilibrada” é fundamental para manter o hospedeiro saudável.

O estabelecimento do ecossistema microbiano intestinal, bem como a sua composição, desempenha um papel primordial no desenvolvimento metabólico e imunológico das crianças.

Cabe salientar que a ação ativa de farmacêuticos clínicos no auxílio diagnóstico dessas reações em conjunto com a equipe médica, colabora para uma suspeita mais precoce e uma ação mais rápida, direcionada e eficaz. Desta forma, seremos capazes de identificar problemas relacionados ao uso de medicamentos, prevenindo e minimizando eventuais riscos à saúde dos pacientes, principalmente, na população pediátrica. Por fim, a promoção do uso racional de antibióticos é a alternativa para impedir que a resistência bacteriana deixe a sociedade sem alternativas terapêuticas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vásquez-Alvarez, AO Brennan-Bourdon, LM, Rincón-Sánchez, AR et al. **Maior segurança de medicamentos por meio de farmacovigilância intensiva em pacientes pediátricos hospitalizados.** BMC Pharmacol Toxicol 18, 79 (2017).
2. ROSLI R, Dali AF, Aziz NA, Ming LC, Manan MM. **Reported Adverse Drug Reactions in Infants: A Nationwide Analysis in Malaysia.** Front Pharmacol. 2017 fev. 10; 8:30.
3. EMYINUMARU, Fernanda et al. **Perfil e adequação do uso de antibacterianos em crianças internadas em hospital geral do sul do Brasil.** Rev. paul. pediat., São Paulo, v. 37, n. 1, p. 27-33, jan. 2019
4. BELELA, Aline Santa Cruz; PEDREIRA, Mavilde da Luz Gonçalves; PETERLINI, Maria Angélica Sorgini. **Erros de medicação em pediatria.** Rev. bras. enferm., Brasília, v. 64, n. 3, p. 563-569, jun. 2011.
5. PATRICIO ROCHA, Beatriz; DA SILVA LEITE, Joandra maisa; DE OLIVEIRA MOURA, Alana kalina. **Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar.** Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, [S. l.], p. 1-19, 20 mar. 2020.
6. VEIGA, Roberta Pereira; JACOBY, Thalita; HEINECK, Isabela. **Reação adversa a medicamentos em pediatria: casos relatados ao programa de farmacovigilância do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** Clinical & Biomedical Research, [S.l.], v. 24, n. 2-3, mar. 2020.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions.** Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30(2):239-45.
8. LIEBER, Nicolina Silvana Romano; RIBEIRO, Eliane. **Reações adversas a medicamentos crianças levando a atendimento na emergência hospitalar.** Rev. bras. epidemiol., São Paulo, v. 15, n. 2, pág. 265-274, junho de 2012.
9. DE JESUS, I. S.; RODRIGUES, H. M. S.; GONÇALVES, S. dos S.; CARNEIRO, J. A. O.; LEMOS, G. da S.; LEMOS, L. B. **Eventos adversas associados a antimicrobianos em pacientes internados em um hospital público.** Revista Eletrônica de Farmácia, [S. l.], v. 15, n. e, 2018.
10. M. Shamna, C. Dilip, M. Ajmal, P. Linu Mohan, C. Shinu, C.P. Jafer, Yahiya Mohammed. **A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital.** Saudi Pharmaceutical Journal, Volume 22, Issue 4, 2014, Pages 303-308,
11. ABRANTES, Patrícia de Magalhães et al. **A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG.** Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro, v. 13, supl. p. 711-720, Apr. 2008.

12. Kennedy Obebi Cliff-Eribo, Helen Sammons & Imti Choonara (2016) **Revisão sistemática de estudos pediátricos de reações adversas a medicamentos de bancos de dados de farmacovigilância**, Opinião de especialista sobre segurança de medicamentos, 15:10, 1321-1328
13. Vázquez-Alvarez AO Brennan-Bourdon LM, Rincón-Sánchez AR, Islas-Carbajal MC, Huerta-Olvera SG. **Improved drug safety through intensive pharmacovigilance in hospitalized pediatric patients**. BMC Pharmacol Toxicol. 2017 Dec 8;18(1):79.
14. Linhares, noleto Julyane **Uso de antibióticos na pediatria**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2016
15. Brogan, TV, Thurm, C., Hersh, AL, Gerber, JS, Smith, MJ, Shah, SS, Courter, JD, Patel, SJ, Parker, SK, Kronman, MP, Lee, BR, & Newland, JG (2018). **Variabilidade no uso de antibióticos em UTIP**. *Pediatric Critical Care Medicine*, 19 (6), 519-527.
16. SANTOS, Djanilson Barbosa dos; COELHO, Helena Lutécia Luna. **Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos**. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife, v. 4, n. 4, p. 341-349, Dec. 2004
17. SANTANA, Vanessa Lima de. **Reações adversas a antibióticos em crianças hospitalizadas – uma revisão sistemática**. 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, 2018.
18. Baù M, Moretti A, Bertoni E, Vazzoler V, Luini C, Agosti M, Salvatore S. **Fatores de risco e proteção para sintomas gastrointestinais associados ao tratamento com antibióticos em crianças: um estudo populacional**. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Janeiro de 2020; 23 (1): 35-48.
19. Baniyadi S, Fahimi F, Shalviri G. **Developing an adverse drug reaction reporting system at a teaching hospital**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Apr;102(4):408-11.
20. PAULA, G. L.; LINS, M. G. M. ; SILVA, E. J. C. E. ; MOURA, I. S. C. ; OLIVEIRA, D. M. S. ; MARTINS, O. S. S. ; LESSA, R. C. A. ; FERREIRA, E. S. ; ANTUNES, M. M. C. . **Motilidade gástrica em crianças com agravo cerebral precoce e dificuldades alimentares por síndrome da zika congênita**. 2018
21. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. **Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics**. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Mar;43(3):223-30.
22. Damrongmanee A, Ukarapol N. **Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting**. *J Med Assoc Thai*. 2007 Mar;90(3):513-7. PMID: 17427529.
23. Baù M, Moretti A, Bertoni E, Vazzoler V, Luini C, Agosti M, Salvatore S. **Fatores de risco e proteção para sintomas gastrointestinais associados ao tratamento com antibióticos em crianças: um estudo populacional**. *Pediatr Gastroenterol Hepatol*

24. FANHANI HR, BELTRÃO L. **Uso inadequado de cefalosporinas e atuação de Controle de Infecção Hospitalar.** SaBios Rev Saúde e Biol [Internet]. 2011; 6:70–82.
25. KLASCO, R K. USP DI **Drug Information for Health Care Professional** [Database on the Internet] [Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX;2015.
26. TONELLO, P.; ANDRIGUETTI, L.H.; PERASSOLO, M.S.; ZIULKOSKI, A.L. Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do sul do Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, Araraquara, v. 34, n. 1, p. 101-8; 2013.
27. Paganotti, Andréa & Reis, Roberta & Crozatti, Márcia & Silva, Antonio & Fegadolli, Claudia. (2013). Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada **Prescrição de antibióticos a crianças atendidas no inverno em Unidade de Saúde de município paulista.** Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada. 34. 441-447.
28. CARDINAL L, FERNANDES C. **Intervenção farmacêutica no processo de validação da prescrição médica.** Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo [Internet]. 2014; 5:14–9.
29. MARQUES TC, AI E. **Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro.** Rev Bras Ciências Farm [Internet]. 2008;44(2):305–14.

ANEXO 1 - Instruções aos autores da revista Clinical and Biomedical Research.

Instruções aos Autores

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS)

[<http://www.who.int/ictpr/en/>] e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE)

[http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores.

O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Instruções aos Autores

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em 'Artigos Originais') e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Caso

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve

Instruções aos Autores

limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de cinco referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando

Instruções aos Autores

o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 466/2012 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Instruções aos Autores

OS NOMES DE TODOS OS AUTORES DO MANUSCRITO DEVEM SER INDICADOS NO SISTEMA COM OS RESPECTIVOS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS.

Resumo e Palavras-chave: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos.

As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto¹. texto¹⁻³, texto^{4,6,9}.

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Instruções aos Autores

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “*Vancouver Style*”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Instruções aos Autores

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.

abr 2018

ANEXO 2 – Parecer cosubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL_

Pesquisador: Isabela Heineck

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12796619.5.3001.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.458.868

Apresentação do Projeto:

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

Objetivo da Pesquisa:

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

Objetivos específicos:

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

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.458.868

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados:

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido;

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (equipe);

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (responsáveis);

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

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



Continuação do Parecer: 3.458.868

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

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

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

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



Continuação do Parecer: 3.458.868

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1372831.pdf	08/07/2019 19:27:05		Aceito
Outros	Delegacao_novo.pdf	08/07/2019 19:23:33	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Resposta_HCPA.pdf	08/07/2019 19:14:36	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Resp_HCPA.pdf	08/07/2019 19:14:06	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_HCPA.pdf	08/07/2019 19:13:32	Isabela Heineck	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido_HCPA.pdf	08/07/2019 19:12:41	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	31/05/2019 08:38:44	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Ficha_coleta.pdf	31/05/2019 08:33:59	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	13/05/2019 21:48:22	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_equipe.pdf	13/05/2019 21:47:52	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis.pdf	13/05/2019 21:47:36	LUIZA RODRIGUES FURTADO LEITZKE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.pdf	09/05/2019 10:20:39	Isabela Heineck	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_utilizacao_de_dados.pdf	22/04/2019 21:42:26	Isabela Heineck	Aceito
Outros	Delegacao.pdf	22/04/2019 21:40:28	Isabela Heineck	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

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



Continuação do Parecer: 3.458.868

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 17 de Julho de 2019

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTOALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br