

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA: CASOS
RELATADOS AO PROGRAMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

ADVERSE DRUG REACTION IN CHILDREN: CASES REPORTED TO THE
PHARMACOVIGILANCE PROGRAM AT HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE

Roberta Pereira Veiga¹, Thalita Jacoby², Isabela Heineck³

RESUMO

Objetivo: Apresentar os resultados das avaliações das notificações de reações adversas a medicamentos ocorridas em pacientes internados em unidades pediátricas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de abril de 2002 a outubro de 2003.

Métodos: Por meio de um estudo retrospectivo, analisou-se o arquivo de notificações de reações adversas a medicamentos da Unidade de Assistência Farmacêutica, que contém os registros de casos suspeitos provenientes da busca ativa e notificação espontânea quanto aos dados relevantes dos pacientes, medicamentos envolvidos e sintomas. Foi utilizada análise descritiva com medidas de frequência e tendência central.

Resultados: No período, ocorreram 4.709 internações em unidades pediátricas e 113 registros de reações adversas a medicamentos: 59,3% em pacientes masculinos, 63,7% em pacientes da Unidade de Oncologia. A maioria das notificações foi feita por profissionais de farmácia por busca ativa (56,6%). A classe de medicamentos mais comumente envolvida foi a de anti-infecciosos (47,8%), e o órgão mais frequentemente afetado foi a pele e anexos (27,4%). As reações foram classificadas como definidas em 9,7% dos registros (algoritmo de Naranjo).

Conclusão: A maioria dos relatos foi proveniente da busca ativa. As classes de medicamentos mais envolvidas com reações adversas a medicamentos foram as mais prescritas para pacientes pediátricos. Os resultados em relação aos órgãos/sistemas mais afetados estão de acordo com os relatos da literatura.

Unitermos: Reação adversa a medicamentos, farmacovigilância, pacientes pediátricos.

ABSTRACT

Objective: To report the results of evaluations carried out on adverse drug reactions notifications of pediatric cases from Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, within April 2002 and October 2003.

Methods: In a retrospective study, adverse drug reaction notifications filed in the Pharmaceutical Assistance Unit were analyzed. This file registers suspicious cases involving drug and symptoms proceeding from active surveillance and spontaneous notification. Descriptive statistics with measures of frequency and central tendency was performed.

Este estudo é resultado do trabalho de conclusão da disciplina de Estágio Curricular em Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

¹ Farmacêutica.

² Farmacêutica bioquímica. Coordenadora do Programa de Farmacovigilância e Farmacêutica Executiva do Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), RS.

³ Doutora. Professora, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Isabela Heineck, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS. E-mail: isabelah@farmacia.ufrgs.br.

Results: In the study period, 4,709 admissions to pediatric units and 113 registers of adverse drug reactions were recorded, 59.3% with males, 63.7% to the Oncology Ward. The majority of the notifications was made by pharmacy professionals through active surveillance (56.6%). The most implicated therapeutic group was of anti-infective drugs (47.8%) and the organ system most commonly affected was the skin (27.4%). The reactions had been classified as defined in 9.7% of the registers (Naranjo algorithm).

Conclusion: The majority of reports came from active surveillance. The most implicated therapeutic groups were those more prescribed to pediatric patients. The most commonly affected organs/systems were those more frequently reported in the literature.

Key words: Adverse drug reactions; pharmacovigilance; pediatric patients.

INTRODUÇÃO

Reações adversas a medicamentos (RAM) continuam sendo uma das maiores causas de morbimortalidade em pacientes hospitalizados (1,2). Estudos mostram que a incidência de RAM varia entre 1,5% e 35%, dependendo da definição de RAM, dos métodos de detecção (tipo de busca, notificação manual ou computadorizada), da patologia ou da classe do medicamento (3). Além disso, RAM encontram-se entre a 4ª e a 6ª causa de morte nos Estados Unidos (4), com custos anuais estimados entre US\$ 30 e 130 bilhões (1). O acompanhamento sistemático da ocorrência desses eventos proporciona aumento no número de notificações, dados mais completos sobre os casos e possibilita estimar incidências. Essas informações auxiliam no entendimento da extensão do problema e no desenvolvimento de estratégias para prevenção (1).

No desenvolvimento deste trabalho, RAM foram caracterizadas de acordo com a definição dada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): “qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento observado com doses terapêuticas habituais em seres humanos para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico”, definição que também é preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (2). Essa definição exclui falhas terapêuticas, envenenamento intencional ou acidental, abuso de drogas, efeitos adversos devidos a erros de administração ou não-cumprimento do tratamento.

Poucos estudos têm sido encontrados na literatura sobre RAM em pacientes pediátricos (5). Artigos apontam uma variação da incidência de efeitos adversos entre 4,5 e 9,8% (6). Não foram encontrados dados de levantamentos semelhantes realizados no Brasil. Kaushal et al. (7) confirmaram que a incidência de RAM é significativamente maior em pacientes pediátricos. E parece ser especialmente durante o primeiro ano de

vida, em terapias intensivas neonatais (6,8). Fatores como imaturidade fisiológica (8) e diferenças no metabolismo dos medicamentos estariam relacionadas a um aumento da susceptibilidade de reações a certos medicamentos (5).

Somente um terço dos medicamentos usados para tratamento de crianças tem sido estudado adequadamente e possui apropriada informação sobre o uso nessa população (9). Como crianças não são envolvidas em ensaios clínicos de pré-comercialização, em razão de problemas éticos, legais, econômicos, científicos e práticos, as informações sobre medicamentos lançados no mercado permanecem bastante limitadas (8,9). Por essa razão, a vigilância de medicamentos pós-comercialização é indispensável (5,8).

Levantamentos bibliográficos mostram que a participação de crianças em ensaios clínicos auxilia para um melhor conhecimento da farmacocinética e fornece importantes informações a respeito da dose e da segurança de medicamentos usados nesses pacientes (10). Nos últimos 5 anos, as novas leis federais norte-americanas têm incentivado um aumento no número de medicamentos envolvidos em ensaios clínicos pediátricos. De acordo com o *Best Pharmaceutical for Children Act* de janeiro de 2002, indústrias que conduzirem estudos voluntários em crianças podem obter 6 meses adicionais de patente sobre seus produtos (11). A Academia Americana de Pediatria estabeleceu normas e critérios éticos para esses ensaios, mas tais iniciativas não foram ainda adotadas em nosso país (6).

Whong et al. (6) observaram dificuldade, por parte dos profissionais, em definir e identificar efeitos adversos e interações de medicamentos (1). Além da dificuldade em discernir a contribuição do medicamento e da doença na queixa do paciente, os profissionais têm dúvidas sobre “o que notificar”. O FDA orienta que sejam reportadas suspeitas graves - morte, risco de vida, anomalias congênitas, incapacitação, internação ou pro-

longamento da hospitalização - ou casos que necessitem de intervenção para prevenir prejuízos permanentes (12). Após análise das notificações, o FDA tem emitido advertências, feito alterações em bulas, requerido estudos pós-comercialização e ordenado a retirada de produtos do mercado. No Brasil, as notificações são feitas via Internet ao Programa de Farmacovigilância da ANVISA por notificação voluntária (profissionais da área de saúde ou pacientes) ou pelos Hospitais Sentinela, dentre eles, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A ANVISA solicita que seja feita notificação de qualquer suspeita de reação adversa a medicamento. Esses dados auxiliam na geração de novas informações sobre a segurança dos medicamentos em uso no país.

Em 2001, o HCPA, visando à adequação do Serviço de Farmácia aos padrões estabelecidos pela *Joint Commission on International Accreditation* (JAHCO) e também seguindo as recomendações da *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP), implantou a Unidade de Assistência Farmacêutica (UNAF), à qual está vinculado o Programa de Farmacovigilância. Um dos enfoques desse Programa está na relação causa-efeito entre o uso de um medicamento e o surgimento de efeitos indesejáveis, através do acompanhamento de ocorrência de RAM (13).

O Programa de Farmacovigilância do HCPA está baseado na busca ativa e notificação voluntária de suspeitas de RAM. Para coleta dos dados, foi elaborado um formulário que permite o registro de dados do paciente, dos medicamentos suspeitos e da reação. Esse formulário foi apresentado em reuniões nos diversos setores do hospital e colocado à disposição da equipe de saúde para notificação voluntária. Essas notificações são encaminhadas à UNAF, que realiza ainda a busca ativa de RAM em pacientes que utilizam alguns medicamentos selecionados para serem monitorizados. Os dados completos de notificação e avaliação são arquivados na UNAF, e os pertinentes são enviados à ANVISA.

Este trabalho teve por objetivo a análise de dados dos registros das suspeitas de RAM envolvendo pacientes pediátricos, em uso dos medicamentos sob vigilância pela UNAF e provenientes das notificações espontâneas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas as suspeitas decorrentes da notificação por busca ativa e notificação espontânea das RAM encaminhadas ao Programa de Farmacovigilância da UNAF, entre abril de 2002 e outubro de 2003. Dessa forma, este estudo retrospectivo foi desenvolvido com base em uma amostra de conveniência. Os dados anali-

sados envolveram pacientes de ambos os sexos, com idades entre 0 e 18 anos, provenientes das unidades pediátricas do HCPA - Unidade de Oncologia Pediátrica, Unidades de Internação Pediátrica (duas), Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTI Pediátrica) e Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTI Neonatal). O HCPA possui 125 leitos nessas unidades, em um total de 744 leitos.

Na busca ativa, profissionais de farmácia da UNAF acompanharam pacientes em uso de anfotericina, cefepime, digoxina, gentamicina, imipenem, meropenem, nifedipina e vancomicina, com o objetivo de identificar RAM associadas a esses e a outros medicamentos administrados concomitantemente. Os medicamentos acompanhados pela busca ativa foram definidos pelo Serviço de Farmácia e pela Comissão de Medicamentos (COMEDI). Para essa seleção, foram considerados aspectos como segurança e controle na dispensação. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes, e a equipe de saúde foi consultada quando houve necessidade de um maior esclarecimento.

As suspeitas provenientes da busca ativa e notificação espontânea foram documentadas em formulário padrão que permite o registro de informações sobre o paciente (idade, sexo, peso, unidade de internação, etc.), o medicamento suspeito (dose, via de administração, início e fim do uso, etc.), os demais medicamentos utilizados na data da RAM, a reação (data, detalhes clínicos), a evolução clínica e a conduta seguida quanto à utilização do medicamento suspeito de provocar a reação.

Para o estabelecimento da causalidade das reações, foi utilizado o algoritmo de Naranjo. Esse instrumento auxilia a determinar o grau de certeza da relação causa-efeito entre o medicamento e as RAM, classificando-as como definida, provável, possível ou duvidosa (14).

Para classificação dos sistemas afetados, foi utilizada a descrição encontrada no CID-10, e para os medicamentos, a classificação anatômica - terapêutica - química (ATC) proposta pela OMS (15). Os dados foram organizados em uma planilha do *software* Excel. Foi utilizada a análise descritiva com frequências e tendências centrais.

Este estudo, cadastrado sob o número 04133, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA em 27 de maio de 2004.

RESULTADOS

De acordo com dados do sistema de informação do HCPA, o número de internações nas unidades em estudo, durante o período considerado, foi de 4.709.

Foram feitas 218 notificações nos 19 meses de estudo, sendo que 35,8% delas envolviam pacientes pediátricos. O número de RAM por notificação variou entre 1 e 8, sendo encontrada uma razão de 1,4. Houve um registro de RAM a cada 41,7 internações, resultando em uma incidência de 2,4%.

Nesse período, foram realizadas 78 notificações referentes a pacientes pediátricos, algumas apresentaram mais de um medicamento suspeito como causador e/ou intercorrência observada, gerando 113 registros de suspeitas de RAM. Desses registros de suspeitas de reação, 59,3% envolviam pacientes do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 7 anos (0-18 anos) (tabela 1). A média do tempo de internação para pacientes pediátricos no período foi de 10 dias, enquanto que a média para pacientes que apresentaram reação foi de 42 dias. O tempo médio da admissão ao desenvolvimento de uma reação foi de 22 dias.

Tabela 1. Distribuição das RAM por faixa etária e por sexo em pacientes pediátricos

Idade (anos)	%	Sexo (nº registros)	
		Masculino	Feminino
< 1	9,7	5	6
1-4	27,4	27	4
5-9	28,3	19	13
10-14	11,5	3	10
15-18	23,0	13	13
Total	100	67	46

A maioria dos registros (63,7%) correspondia a pacientes da Unidade de Oncologia, seguido por Unidades de Internação (25,7%), UTI Pediátrica (7,1%) e UTI Neonatal (3,5%). Os responsáveis pelo maior número de notificações foram os profissionais de farmácia (estagiários e farmacêuticos), com 56,6% das notificações, sendo que todas foram identificadas por busca ativa. Das 49 (43,4%) notificações espontâneas, 29,2% foram feitas por profissionais de medicina (médicos e residentes) e 14,2% por profissionais de enfermagem (técnicos, auxiliares e enfermeiros) (tabela 2).

O grupo de medicamento mais envolvido com suspeitas de RAM foi o dos anti-infecciosos de uso sistêmico (47,8%), seguido pelo de medicamentos com ação sobre o SNC (22,1%) (figura 1). Dos 38 medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, os mais encontrados foram: anfotericina (15,0%), vancomicina (13,3%), morfina (8,0%) e metoclopramida (6,2%). No sistema

Tabela 2. Incidência de RAM nas unidades em estudo e principais notificadores

Unidade	Nº RAM/ Nº Internações (%)	Nº RAM	Busca ativa			Notificação espontânea
			F	M	E	
Oncologia	7,3	72	33	28	11	
Internação	1,3	29	22	5	2	
UTI Pediátrica	1,4	8	7	-	1	
UTI Neonatal	0,4	4	2	-	2	
Total	2,4	113	64	33	16	

F = profissionais de farmácia; M = profissionais de medicina; E = profissionais de enfermagem.

de informação do hospital, vancomicina e metoclopramida estão entre os 10 medicamentos mais prescritos no período (dipirona, metoclopramida, salbutamol, vancomicina, ampicilina, adrenalina, dimenidrato, ranitidina, furosemida e amicacina). Os medicamentos mais encontrados nas notificações por busca ativa foram anfotericina, vancomicina e morfina, e, nas notificações espontâneas, foram anfotericina, ranitidina e metoclopramida.

A pele (e anexos) foi o órgão mais frequentemente afetado (27,4%), seguido por SNC (22,1%), e aparelho digestório (9,7%) (figura 2). O SNC foi o mais afetado na Unidade de Oncologia (29,2%), seguido por pele e anexos (23,6%); na UTI Pediátrica, ambos os sistemas tiveram o mesmo percentual (25%); nas Unidades de Internação e UTI Neonatal, o órgão mais afetado foi pele e anexos (34,5% e 50%). Febre, edema e dor representaram 83,3% de todos os sintomas e sinais gerais. As manifestações clínicas mais comumente encontradas foram: choque anafilático (8,9%), febre (7,1%), prurido (6,2%), agitação (6,2%), náusea e vômito (5,3%). Das 10 reações com choque anafilático, oito foram associadas à anfotericina ou vancomicina, e sete dessas ocorreram na Unidade de Oncologia.

Houve suspensão do medicamento suspeito de ter provocado a reação adversa em 53,2% dos registros, sendo que, em 84,7% deles, houve melhora do paciente. Em 10,8% dos registros, houve alteração da posologia e, em 36,0%, o paciente continuou com a medicação. Além disso, houve a necessidade de tratamento específico em 36,9% dos registros. Na evolução clínica, 68,1% dos pacientes tiveram recuperação sem seqüela; em um registro (0,9%), o paciente ficou com seqüela em função das RAM; 31,0% dos registros tiveram evolução desconhecida.

Quanto à causalidade, 11 (9,7%) suspeitas foram

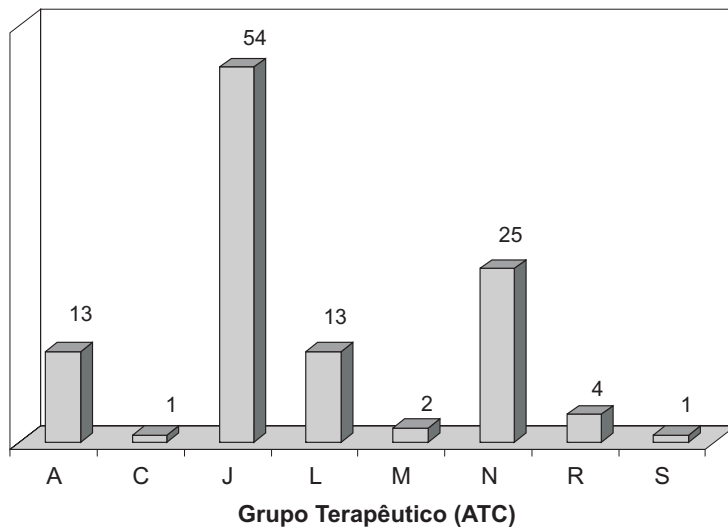


Figura 1. Distribuição dos medicamentos envolvidos em RAM por grupo terapêutico. A = medicamentos com ação sobre o sistema digestivo; C = medicamentos com ação sobre o sistema cardiovascular; J = antiinfeciosos; L = antineoplásicos e imunomoduladores; M = medicamentos com ação sobre o sistema músculo-esquelético; N = medicamentos com ação sobre o sistema nervoso central; R = medicamentos com ação sobre o aparelho respiratório; S = medicamentos com ação sobre os órgãos sensoriais.

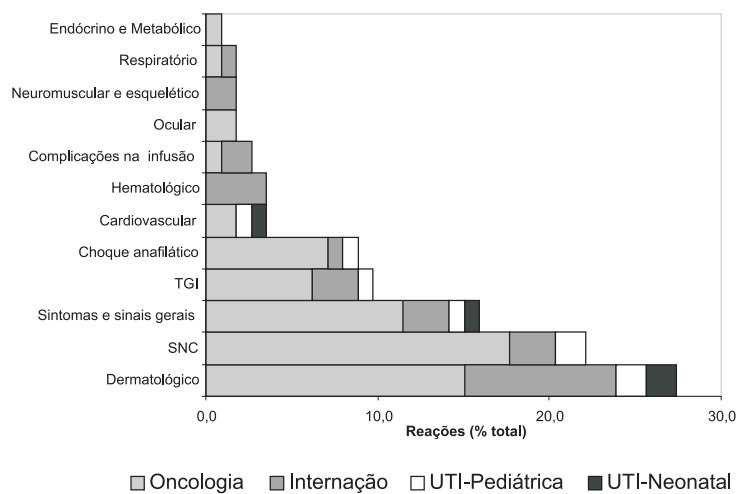


Figura 2. Classificação da RAM quanto aos sistemas orgânicos, de acordo com o CID-10.

classificadas como definidas, 56 (49,6%) como prováveis, 45 (39,8%) como possíveis e uma (0,9%) como duvidosa.

Houve 11 registros de reações classificadas como definidas envolvendo oito pacientes, com três casos de repetição de RAM para o mesmo medicamento (tabela 3 – pacientes 4, 6 e 7). Para o paciente 3, houve repetição de uma reação previamente classificada

como provável, que na segunda ocorrência pôde ser classificada como definida.

DISCUSSÃO

Das notificações feitas ao Programa de Farmacovigilância da UNAF no período de estudo, 35,8% foram provenientes de unidades pediátricas,

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Tabela 3. Descrição das suspeitas de reações adversas classificadas como definidas

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Medicamento	Reação	Evolução*	Conduta†
1	6	F	Vancomicina	Rash	2	1
2	0,01	M	Aminofilina	Taquicardia	1	1,4
3	5	F	Anfotericina	Reação anafilática	1	1,4
4	17	M	Anfotericina	Reação anafilática	1	1,4
4	17	M	Anfotericina	Reação anafilática	1	3
5	2	M	Morfina	Constipação	2	2,4
6	15	M	Metoclopramida	Rubor	2	2
6	15	M	Metoclopramida	Agitação	1	3
7	5	M	Prometazina	Agitação	1	3
7	5	M	Prometazina	Rash	1	3
8	12	F	Vancomicina	Rash	1	2,4

* 1 = recuperado sem seqüela; 2 = evolução desconhecida.

† 1 = alterou posologia; 2 = continuou com a medicação; 3 = medicamento suspenso; 4 = necessitou tratamento específico.

com uma razão de 1,4 registros por notificação. Esses valores diferem de um estudo que analisou casos relatados ao Sistema Espanhol de Farmacovigilância (9,8% em pediatria e 1,7 registros por notificação). No entanto, este último apresenta notificações voluntárias feitas por médicos e não inclui apenas pacientes hospitalizados (5). A diferença percentual entre os sexos é próxima da encontrada nesse estudo, porém difere daquela encontrada por Martinez-Mir et al. (8), que encontraram uma incidência maior em pacientes do sexo feminino (48,6%).

A incidência de reações adversas por número de internações (2,4%) está de acordo com outros estudos que apontam uma incidência entre 2 e 4,3%. No entanto, esse valor pode chegar até 30%, sugerindo que depende dos métodos de detecção e população em estudo (idade, unidade de internação, etc.). Tempo de internação maior para pacientes com RAM também foi relatado por outros autores (3,8).

Este estudo incluiu pacientes oncológicos, os quais apresentaram alta incidência de RAM (63,7%). Um maior acompanhamento desses pacientes pode ser particularmente importante, já que freqüentemente utilizam medicamentos citotóxicos. Essa classe de medicamentos recebe, muitas vezes, aprovação acelerada, baseada em estudos realizados com um número limitado de pacientes e em período de tempo insuficiente para propiciar

conhecimento adequado sobre segurança, principalmente a longo prazo. Ladewski et al. encontraram 25 reações graves ou potencialmente fatais associadas a 22 medicamentos usados no tratamento de pacientes oncológicos, as quais foram identificadas somente após a aprovação dos mesmos (16). Esses medicamentos não apareceram entre os mais envolvidos com reações adversas, provavelmente porque são menos prescritos que os demais, ou porque muitas das reações são comuns e, por isso, não notificadas pela equipe.

As classes de medicamentos mais envolvidas com RAM foram anti-infecciosos e medicamentos com ação sobre o SNC, que são citados como os mais usados em pacientes pediátricos (8). Dos dois medicamentos mais encontrados nas suspeitas de RAM (anfotericina e vancomicina), a vancomicina constava entre os medicamentos mais prescritos no período, e ambos faziam parte da relação dos medicamentos acompanhados pela busca ativa coordenada pela UNAF. Os resultados da busca de RAM na supervisão intensiva de pacientes em uso desses dois medicamentos auxiliaram na criação de protocolos de utilização.

Os resultados em relação aos órgãos/sistemas mais afetados (pele, SNC e aparelho digestório) estão de acordo com os relatos da literatura (5,8). Três dos cinco sintomas mais comumente encontrados neste estudo (urticária, prurido e febre) estão entre as reações mais co-

muns em pediatria (5). As reações classificadas como definidas ocorreram mais freqüentemente com a classe de medicamento e o sintoma mais encontrados nos registros de RAM (antiinfeciosos e choque anafilático, respectivamente).

Em 36,3% dos casos, houve a necessidade de tratamento específico para reverter o quadro clínico apresentado, que, assim como o aumento do tempo de internação, pode contribuir para a elevação de custos no tratamento desses pacientes. A conduta mais freqüentemente adotada foi a da suspensão do medicamento. O que poderia ser investigado é se, nesses casos, houve substituição do medicamento por outro da mesma classe, para talvez poder auxiliar no desenvolvimento de novos protocolos de utilização e nas decisões sobre as opções terapêuticas. Essa conduta também pode indicar que, muitas vezes, a equipe suspeita que o sintoma apresentado esteja correlacionado ao uso do medicamento, mas, de acordo com os dados, ainda não tem o hábito de notificar a suspeita ao Programa de Farmacovigilância. A presença constante de um profissional de farmácia na equipe pode favorecer discussões sobre opções terapêuticas e sobre a importância de identificar e notificar as RAM observadas (7). Outro aspecto importante relacionado à existência de programas de farmacovigilância em hospitais-escola é a possibilidade de sensibilizar os profissionais que ainda estão sendo formados quanto à importância da notificação de RAM. Certamente, a prática desenvolvida nessas instituições acaba sendo difundida por meio dos profissionais que são ali formados.

A repetição de reações, previamente classificadas como definidas, envolvendo o mesmo medicamento pode indicar a necessidade de estabelecimento de um programa de prevenção e monitorização de RAM. Para tanto, seria necessário organizar as informações em um banco de dados, integrado às informações sobre o paciente, e disponibilizar as mais relevantes à equipe de saúde. Além disso, a possibilidade de notificação através do sistema informatizado do hospital poderia facilitar e aumentar o número de notificações, permitindo uma coleta de dados mais completa. Estudos mostram que o método de detecção manual é muito dispendioso e falho (detectando somente 5% de todas RAM) (8). O aumento de notificações de RAM poderia contribuir para um aumento do conhecimento da resposta terapêutica, bem como para desenvolver estratégias de prevenção, visando obter uma maior segurança no uso de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à UNAF,

por disponibilizar os dados para este estudo; aos profissionais da Unidade de Assistência Farmacêutica, e à contribuição dos profissionais da equipe de saúde na notificação dos casos, em especial ao médico Felipe Copetti.

REFERÊNCIAS

1. Carleton B, Lesko A, Milton J, Poole RL. Active surveillance systems for pediatric adverse drug reactions: an idea whose time has come. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001;62:738-42.
2. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA* 1995;274:29-34.
3. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
4. 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.
5. 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 *Am J Epidemiol* 2000;53:1076-80.
6. Wong A. Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(5):379-80.
7. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-20.
8. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:681-8.
9. Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290:950-1.
10. Giacoia GP. Adverse drug events and adverse drug reactions in pediatric patients: workshop summary and recommendations. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001;62(10):942-50.
11. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462-70.
12. Kessler DA. Introducing MEDWatch: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 1993;269(21):2765-8.
13. Mahmud SDP, Martinbiancho JK, Zuckermann J, Jacoby T, Silva D, Santos L. Assistência farmacêutica: ações de apoio à qualidade

- assistencial. Porto Alegre: HCPA; 2004. (Manual de serviço.)
14. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2000.
15. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Rev Assoc Med Bras 2002;48(3):237-41.
16. Ladewski LA, Belknap SM, Neberker JR, et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. J Clin Oncol 2003;21(20):3859-66.