

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ANÁLISE DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA**

ANANDA YANA ZAMBERLAN ALVAREZ

PORTO ALEGRE, 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**ANÁLISE DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Ananda Yana Zamberlan Alvarez

Dissertação apresentada por **Ananda Yana  
Zamberlan Alvarez** para obtenção do GRAU DE  
MESTRE em Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof. Dra. Denise Bueno

Porto Alegre, 2017

*“Aos meus pais, Maria Jacqueline e Daniel, por não medirem esforços para que eu conseguisse chegar até aqui, e aos meus irmãos por serem meus maiores companheiros durante toda minha trajetória.”*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Programa de Pós Graduação e Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), por ter me proporcionado esta experiência de crescimento pessoal e aprendizado.

À minha orientadora Denise Bueno, pela paciência, confiança e por ter me dado a oportunidade de aprender com a sua experiência e seu conhecimento científico.

Aos meus pais, Maria Jacqueline e Daniel, pelo apoio e por serem meus maiores exemplos, não poupando esforços para que eu realize todos meus sonhos.

Aos meus irmãos, por serem meu porto seguro e estarem incondicionalmente ao meu lado em todos os momentos.

A todos meus amigos e colegas do mestrado, por fazerem desse tempo de convívio um espaço leve de aprendizagem e amadurecimento.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Farmacêutica Márcia de Azevedo Frank que auxiliaram e facilitaram a realização desta pesquisa.

E, para finalizar, a todos os participantes da pesquisa que possibilitaram a realização deste trabalho.

## RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, autossômica recessiva e mais comum entre caucasianos. É uma doença multissistêmica e afeta órgãos como os pulmões, intestino e glândulas sudoríparas. O tratamento da FC é complexo, sendo necessário o uso de medicamentos, fisioterapia respiratória, suplementação de nutrientes e uso de enzimas pancreáticas. Quando há infecção em vigência, é necessário o uso de antimicrobianos, resultando muitas vezes na hospitalização do paciente. Os antimicrobianos, além de essenciais para o tratamento da exacerbação pulmonar aguda, agem como terapia de manutenção para pacientes com infecção crônica. Os pacientes com FC acabam possuindo uma elevada exposição aos antimicrobianos o que pode estar relacionado com a ocorrência de reações adversas aos medicamentos (RAMs).

**Objetivo:** Analisar o perfil de utilização de antimicrobianos em internações de pacientes pediátricos com fibrose cística e as RAMs ocorridas com o uso destes medicamentos. **Métodos:** Estudo transversal e observacional, realizado através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. Foram avaliadas as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística internados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. A amostra do estudo foi por conveniência.

**Resultados:** Foram analisadas 132 internações, referentes a 61 pacientes. Os microrganismos mais prevalentes foram: *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus sensível a meticilina*, *Complexo Burkholderia cepacia* e *Staphylococcus Aureus resistente a meticilina*. Os antimicrobianos mais utilizados foram: Tobramicina, Ceftazidima, Azitromicina, Oxacilina, Amicacina e Vancomicina. O número de RAMs identificadas foi 28. A maior parte das RAMs foram classificadas como causalidade possível, gravidade moderada e do tipo A para previsibilidade. **Conclusões:** Os estudos de utilização de medicamentos permitem que conheçamos a dinâmica do tratamento, o funcionamento e as necessidades do paciente, planejando ações e intervindo com o objetivo de contribuir para o uso racional de medicamentos.

**Palavras chaves:** Assistência farmacêutica, Fibrose cística, Anti-infecciosos, Pediatria.

## ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a hereditary, autosomal recessive disease that is more common among Caucasians. It is a multisystemic disease and affects organs such as the lungs, gut and sweat glands. Treatment of CF is complex, requiring the use of medications, respiratory physiotherapy, nutrient supplementation and the use of pancreatic enzymes. When there is infection in effect, the use of antimicrobials is necessary, often resulting in the hospitalization of the patient. Antimicrobials, besides being essential for the treatment of acute pulmonary exacerbation, act as maintenance therapy for patients with chronic infection. Patients with CF end up with high exposure to antimicrobials which may be related to the occurrence of adverse drug reactions (ADRs). **Objective:** To analyze the profile of antimicrobial use in admissions of pediatric patients with cystic fibrosis and the ADRs that occurred with the use of these drugs. **Methods:** Cross-sectional and observational study, performed through the retrospective analysis of electronic medical records. The hospitalizations of patients diagnosed with cystic fibrosis hospitalized between January 2014 and December 2015 were evaluated. The study sample was for convenience. **Resultados:** A total of 132 hospitalizations were performed in 61 patients. The most prevalent microorganisms were: *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* complex, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The most commonly used antimicrobials were Tobramycin, Ceftazidime, Azithromycin, Oxacillin, Amikacin and Vancomycin. The number of ADRs identified in these hospitalizations was 28. Most ADRs were classified as possible causality, moderate severity and type A predictability. **Conclusions:** Drug use studies allow us to understand the dynamics of the patient's treatment, functioning and needs, planning actions and intervening with the objective of contributing to the rational use of medications.

**Key words:** *Pharmaceutical Services, Cystic Fibrosis, Anti-infective agents; Pediatrics.*

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 2

**Figura 1** – Antimicrobianos relacionados com as suspeitas de RAMs (%) ... **43**

## **LISTA DE TABELAS**

### **ARTIGO 1**

<b>Tabela 1 – Microrganismos mais prevalentes nas interações e antimicrobianos mais utilizados.....</b>	<b>30</b>
---	-----------

### **ARTIGO 2**

<b>Tabela 1 – Classificação da causalidade, gravidade e previsibilidade da RAM (N=28) .....</b>	<b>44</b>
---	-----------

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CBC – Complexo *Burkholderia cepacia*

FC – Fibrose cística

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MRSA – *Staphylococcus aureus* metilina resistente

MSSA – Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Pa – *Pseudomonas aeruginosa*

RAM – Reação adversa a medicamentos

RTFC – Regulador transmembrana da fibrose cística

## **SUMÁRIO**

<b>INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>11</b>
<b>OBJETIVOS</b>	
1.1 Objetivo Geral .....	14
1.2 Objetivos Específicos .....	14
<b>ARTIGO 1 – Análise de utilização de antimicrobianos em pacientes pediátricos com Fibrose Cística .....</b>	<b>15</b>
<b>ARTIGO 2 - Pacientes pediátricos com Fibrose Cística: análise das reações adversas aos antimicrobianos.....</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>56</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICES</b>	
Apêndice A – Instrumentos de coleta de dados .....	64
Apêndice B – Submissão do Artigo 1 .....	66
Apêndice C – Submissão do Artigo 2 .....	67
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	69
Anexo 2 – Normas para a submissão da Revista Paulista de Pediatria.....	76
Anexo 3 – Normas para a submissão da Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde .....	77

## INTRODUÇÃO GERAL

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, autossômica recessiva e mais comum entre caucasianos. É uma doença caracterizada por uma alteração na produção e função do gene regulador transmembrana da fibrose cística (RTFC). A incidência da FC na Europa é de 1 para 2.500 nascidos vivos<sup>1</sup> e, no Brasil, estima-se que a incidência seja de 1 para 7.576; com valores mais elevados nos estados da região Sul<sup>2</sup>.

A FC é uma doença multissistêmica e afeta órgãos como os pulmões, intestino e glândulas sudoríparas. Devido às alterações no RTFC a doença é caracterizada por fluidos pulmonares mais viscosos. Esta alteração na viscosidade do fluido pulmonar promove condições propícias para o crescimento microbiano, resultando em infecções bacterianas recorrentes<sup>3</sup>.

Mais de 1900 mutações da FC já foram descritas, mas o significado de algumas ainda precisa ser melhor esclarecido. A delta F508 é a mutação mais frequente e é caracterizada pela deleção da fenilalanina na posição 508 da RTFC. Esta mutação apresenta manifestações clínicas características da FC e é considerada a mais grave<sup>4</sup>.

No Brasil, o algoritmo de triagem neonatal para FC é realizado através da quantificação dos níveis de tripsinogênio imunorreativo em duas etapas, sendo a segunda feita em até 30 dias de vida. Após as duas dosagens positivas, é necessário realizar o teste do suor para que se possa obter a confirmação do diagnóstico. A FC é confirmada quando a dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor é  $\geq 60$  mmol/l, em duas amostras. Outras formas de confirmação do diagnóstico são a identificação de duas mutações relacionadas à FC e testes de função da proteína RTFC<sup>2</sup>.

O tratamento da FC é complexo, sendo necessário o uso de medicamentos, fisioterapia respiratória, suplementação de nutrientes e uso de enzimas pancreáticas. Quando há infecção em vigência, é necessário o uso de antimicrobianos, resultando muitas vezes na hospitalização do paciente<sup>5</sup>. Com as alternativas terapêuticas disponíveis a expectativa de vida dos pacientes com FC está aumentando. Como resultado deste aumento na sobrevivência dos

pacientes, novos patógenos, muitas vezes multirresistentes, surgem nas infecções pulmonares. Estas infecções podem levar a insuficiência respiratória, que é caracterizada como a principal causa de morte em pacientes com FC<sup>6</sup>.

Os antimicrobianos, além de essenciais para o tratamento da exacerbação pulmonar aguda, agem como terapia de manutenção para pacientes com infecção crônica. Pacientes com FC podem desenvolver sintomas respiratórios crescentes relacionados ao aumento da carga bacteriana, inflamação das vias aéreas e obstrução endobrônquica, fenômeno que é denominado exacerbação pulmonar. Embora ainda não se tenha uma definição precisa da exacerbação pulmonar, esta se manifesta clinicamente por um aumento da tosse, dispneia, produção de escarro, e também por sintomas sistêmicos como fadiga, anorexia e perda de peso. O prognóstico do paciente é afetado negativamente pelas exacerbações pulmonares frequentes<sup>7</sup>.

O tratamento de pacientes com FC em centros de referência especializados, com atendimento de uma equipe multidisciplinar, resulta em melhores resultados clínicos, possuindo impacto positivo no prognóstico. Para o atendimento multidisciplinar efetivo é necessário uma equipe formada, pelo menos, pelos seguintes profissionais: pediatras (quando atendidas crianças e adolescentes), pneumologistas, gastroenterologistas, farmacêuticos, psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, enfermeiros e assistentes sociais<sup>2</sup>.

Como resultado às múltiplas infecções bacterianas desenvolvidas durante a vida, os pacientes com FC acabam possuindo uma elevada exposição aos antimicrobianos. Estudos realizados indicam que as reações adversas aos antimicrobianos (RAMs) estão relacionadas a este aumento na exposição, tornando-se um problema no manejo da FC<sup>8</sup>. A RAM é caracterizada por qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença<sup>9</sup>.

A principal conduta após a detecção de uma RAM é suspender o uso do medicamento que a causou. No entanto, para muitos pacientes, esta conduta pode ter impacto negativo, visto que não existem mais opções terapêuticas

disponíveis. Nestes casos, é indicada a realização de dessensibilização, que é a forma mais segura de reintroduzir o medicamento ao paciente<sup>10</sup>.

Conhecer os aspectos de consumo dos antimicrobianos em pacientes pediátricos com FC pode influenciar de forma direta a qualidade do atendimento prestado e o desenvolvimento da doença. Os antimicrobianos, por serem medicamentos utilizados em grande quantidade, altas doses e duração prolongada nos paciente fibrocísticos, devem ser estudados para que se promova o uso racional de medicamentos.

## **OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo Geral**

Analisar o perfil de utilização de antimicrobianos em internações de pacientes pediátricos com FC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### **1.2 Objetivos Específicos**

- Verificar os antimicrobianos mais utilizados nas internações;
- Verificar os microrganismos mais prevalentes identificados nas infecções;
- Analisar as suspeitas de RAMs ocorridas;
- Classificar às RAMs quanto à causalidade, gravidade e previsibilidade.

**ARTIGO 1**

**Título:** Análise de utilização de antimicrobianos em pacientes pediátricos com Fibrose Cística.

**Autores:** Ananda Yana Zamberlan Alvarez, Stella Pegoraro Alves, Gabriela Curbeti Becker, Márcia Azevedo Frank e Denise Bueno

Revista: *Revista Paulista de Pediatria.*

## RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar os medicamentos antimicrobianos utilizados durante a internação de pacientes pediátricos com fibrose cística em hospital de ensino do Sul do Brasil.

**MÉTODOS:** Estudo transversal e observacional, realizado através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. Foram avaliadas as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. A amostra do estudo foi por conveniência. Os dados foram processados no programa Statistical Package for the Social Sciences – SPSS versão 22.0.

**RESULTADO:** Foram analisadas 132 internações, referentes a 61 pacientes. Destes, 62% tiveram reinternações, com uma média de  $1,16 \pm 1,36$  vezes. 68,2% das internações eram de pacientes do sexo feminino. A média do tempo de internação dos pacientes foi de  $19,8 \pm 9,8$  dias e a mutação delta F508 estava relatada em 68,9% das internações analisadas. 66,7% das internações foram causadas por exacerbação pulmonar. A colonização do trato respiratório dos pacientes foi relatada em 71,2% das internações. A via endovenosa foi a mais utilizada, com 78%, seguida da via oral, com 20%. Os microrganismos mais prevalentes foram: *Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus sensível a meticilina*, *Complexo Burkholderia cepacia* e *Staphylococcus Aureus resistente a meticilina*. Os antimicrobianos mais utilizados foram: Tobramicina, Ceftazidima, Azitromicina, Oxacilina, Amicacina e Vancomicina.

**CONCLUSÕES:** Através deste estudo foi possível analisar a utilização dos antimicrobianos, principalmente no momento de exacerbação do paciente, onde

a maior parte dos antimicrobianos teve indicação endovenosa, para erradicar ou diminuir a carga microbiana.

**Palavras chaves:** Fibrose Cística, Antibacterianos, Pediatria.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To analyze antimicrobial drugs used in the treatment of cystic fibrosis in hospital admissions.

**METHODS:** Cross - sectional and observational study, through the retrospective analysis of electronic medical records. The hospitalizations of patients diagnosed with cystic fibrosis hospitalized between January 2014 and December 2015 were evaluated. The study sample was for convenience. Data collection was retrospective. The data were processed in the Statistical Package for the Social Sciences program - SPSS version 22.0.

**RESULTS:** A total of 132 hospitalizations were performed in 61 patients. A total of 62% had readmissions and the mean readmissions were  $1.16 \pm 1.36$  times. 68.2% of hospitalizations were of female patients. The mean length of hospital stay was  $19.8 \pm 9.8$  days and the delta F508 mutation was reported in 68.9% of hospitalizations. 66.7% of hospitalizations were caused by pulmonary exacerbation. The colonization of patients' respiratory tract was reported in 71.2% of hospitalizations. The intravenous route was the most used, with 78%, followed by the oral route, with 20%. The most prevalent microorganisms were: *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* complex, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The most commonly used antimicrobials were Tobramycin, Ceftazidime, Azithromycin, Oxacillin, Amikacin and Vancomycin.

**CONCLUSIONS:** Through this study it was possible to analyze the use of antimicrobials, especially at the moment of exacerbation of the patient, where

most of the antimicrobials had endovenous indication to eradicate or reduce the microbial load.

**Key-Words:** Cystic Fibrosis, Anti-bacterial Agents, Pediatrics.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária autossômica recessiva, comum entre caucasianos, com incidência de 1:3000 nascidos vivos. Esta doença é caracterizada por uma alteração na produção e função do gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR).<sup>1,2</sup> A triagem neonatal para esta patologia é realizada através da dosagem da tripsina imunorreativa no recém-nascido. O diagnóstico da FC pode ser confirmado pelo teste do suor, que consiste na dosagem quantitativa de cloro e sódio no suor coletado pela iontoforese estimulado por pilocarpina, em pelo menos duas aferições. O teste genético também é utilizado, onde se pode detectar mutações do gene CFTR através da análise de amostra de sangue.<sup>3</sup>

A doença se caracteriza pela disfunção generalizada das glândulas exócrinas, tornando espessas e viscosas as secreções, em especial, das glândulas mucosas nos pulmões e no trato gastrintestinal.<sup>1</sup> As complicações clínicas associadas a essas alterações incluem doenças respiratórias, insuficiência pancreática que conduz à má absorção de nutrientes, alterações endócrinas e hepáticas, entre outros.<sup>1,4</sup>

A manifestação respiratória se caracteriza pela obstrução das vias aéreas, causada pelo acúmulo de secreções purulentas viscosas e infecções recorrentes do trato respiratório. As secreções das vias aéreas tornam-se colonizadas por patógenos como *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina (MSSA), *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), Complexo *Burkholderia cepacia* (CBC), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e micobactérias atípicas. Há uma preocupação crescente com as consequências clínicas das colonizações e das

infecções causadas pelas bactérias, devido à rápida deterioração pulmonar e piora clínica em alguns pacientes.<sup>5,6</sup>

O tratamento da FC é baseado em higiene broncopulmonar, nutrição adequada através de complementação de vitaminas, utilização de enzimas pancreáticas antes das refeições e em antibioticoterapia.<sup>1</sup> Tem sido observado, nos últimos anos, que a antibioticoterapia intensa contra infecções bacterianas das vias aéreas é uma das condutas que mais dramaticamente aumenta a expectativa de vida do paciente fibrocístico.<sup>7</sup>

Devido às múltiplas infecções bacterianas que os pacientes com FC apresentam durante a vida, há uma alta exposição destes a administração de antimicrobianos. Estudos já demonstraram que reações adversas a esses medicamentos estão relacionadas a essa exposição, tornando-se um problema no manejo da FC.<sup>8</sup> Os antimicrobianos, por serem medicamentos utilizados em grande quantidade, altas doses e duração prolongada nos pacientes fibrocísticos, devem ser estudados para que se promova o uso racional de medicamentos.

O presente artigo pretende analisar os medicamentos antimicrobianos utilizados durante a internação de pacientes pediátricos com FC em hospital de ensino do Sul do Brasil.

## **METODOLOGIA**

O delineamento do estudo foi transversal e observacional, através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos. O estudo foi desenvolvido em um hospital público de direito privado, vinculado a uma universidade do sul do Brasil.

A pesquisa avaliou as internações dos pacientes com diagnóstico de FC internados durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. A amostra do estudo foi por conveniência, ou seja, por demanda espontânea de internações ocorridas durante o período do estudo.

Foram incluídas no estudo as internações que apresentaram prescrição de antimicrobiano(s) de pacientes com diagnóstico de FC, com idades entre 0 e 18 anos, durante o período do estudo. Foram excluídas do estudo as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística que não apresentaram os dados completos no prontuário online.

A coleta de dados foi realizada pelos autores no sistema informatizado da instituição, com acesso ao prontuário do paciente, às prescrições médicas e aos resultados de exames laboratoriais. As variáveis avaliadas foram: faixa etária, sexo, causa da internação, tempo de internação hospitalar, mutação para fibrose cística, cidade de origem, colonização por bactérias no trato respiratório, infecção do trato respiratório na internação analisada, antimicrobianos utilizados e via de administração dos medicamentos.

Os dados foram armazenados e processados no programa Statistical Package for the Social Sciences – SPSS versão 22.0. Foi realizada análise descritiva que forneceu frequências absolutas e relativas, médias, variâncias e desvios padrão. As faixas etárias pediátricas foram categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Europeia, que as classifica como: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos.<sup>9</sup>

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em que foi realizada a pesquisa.

## RESULTADOS

O presente trabalho analisou 132 internações de pacientes pediátricos com FC, no hospital objeto da pesquisa, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015. Tais internações são referentes a 61 pacientes distintos. A diferença entre o número de internações e de pacientes decorre das reinternações. Do total de pacientes, 62% (n=38) tiveram reinternações e a média de reinternações destes pacientes foi de  $1,16 \pm 1,36$  vezes. Deste grupo, um paciente veio a óbito durante o período estudado.

A distribuição entre os gêneros ocorreu de forma heterogênea, sendo 68,2% (n=90) das internações de pacientes do sexo feminino. Em relação à idade nenhum paciente foi classificado como neonato, 22% (n=29) foram classificados como lactentes, 26% (n=34) como crianças e 52% (n=69) como adolescentes.

Através dos prontuários referentes às internações, foi observado que a procedência geográfica dos pacientes, distribuiu-se da seguinte forma: 10,6% (n=12) dos pacientes eram de Porto Alegre, 28,8% (n=38) da região metropolitana de Porto Alegre, 53% (n=70) do interior do Rio Grande do Sul (RS) e 7,6% (n=10) de fora do RS.

A média do tempo de internação dos pacientes foi de  $19,8 \pm 9,8$  dias, sendo a internação mais curta de 4 dias e a mais longa de 72 dias. A mutação F508del estava relatada em 68,9% das internações dos pacientes analisados, 14,4% possuíam outras mutações e 16,7% não possuíam identificação da mutação no prontuário.

Dos motivos que contribuíram para a internação dos pacientes, foi visto que 66,7% (n=88) das internações foram causadas por exacerbação pulmonar, 38,6% (n=51) por alteração do escarro, 20,4% (n=27) por perda de peso, 19,7% (n=26) por tosse e dispnéia, 9% (n=12) por febre, 5,3% (n=7) para realizar *Check Up*, 3,8% (n=5) para acompanhamento de diagnóstico novo, 1,5% (n=2) por dor torácica e 18,9% (n=25) por outros motivos. A mesma internação pode ter sido ocasionada por mais de um motivo.

A colonização do trato respiratório dos pacientes foi relatada em 71,2% (n=94) das internações. O microrganismo mais prevalente foi a Pa, presente em 53,2% (n=50) das internações, seguido do CBC, presente em 43,6% (n=41), pelo MRSA encontrado em 20,2% (n=19) e pelo MSSA, encontrado em 17% (n=16). Outros microrganismos foram encontrados, mas em menor prevalência, tais como, *Micobactéria abcessus*, com 5,3% (n=5) e *Aspergillus fumigatus*, com 3,3% (n=3).

Os microrganismos responsáveis pelas infecções observados nas culturas dos pacientes durante as internações e os antimicrobianos mais utilizados, estão demonstrados na tabela 1.

Outros microrganismos foram encontrados nas culturas dos pacientes durante as internações, em menor prevalência, tais como, *Haemophilus sp*, *Proteus penneri*, *Mycobacterium avium*, *Ralstonia mannitolilytica* e *Mycobacterium sp*, todos presentes em 0,75% (n=1) das internações.

Foram utilizados outros antimicrobianos, em menor prevalência, durante as internações, tais como, Tigeciclina, Doxiciclina, Ampicilina+Sulbactam, Metronidazol, em 1,5% (n=2) e Colestimetato de Sódio, Teicoplanina, Polimixina

B, Levofloxacino e Moxifloxacina, em 0,75% (n=1). A média de antimicrobianos via endovenosa utilizados foi de 2,6 antimicrobianos/internação.

Analisando a via de administração dos medicamentos, verificamos que a via endovenosa foi a mais utilizada, com 78%, seguida da via oral, com 20% e da via sonda e via inalatória, ambas com 1%.

## **DISCUSSÃO**

Os dados encontrados, em relação à procedência geográfica dos pacientes internados no período do estudo, foram semelhantes aos resultados obtidos em estudo realizado no ambulatório do mesmo centro de referência para fibrose cística, onde 70% dos pacientes eram provenientes do interior do Estado, 20% da região metropolitana e 10% da capital.<sup>2</sup>

Verificou-se que 68,9% das internações foram de pacientes com a mutação F508del, relatada em prontuário. Os dados encontrados são semelhantes aos descritos em estudos realizados nos Estados Unidos e na Argentina, onde 66% dos pacientes estudados possuíam esta mutação.<sup>4</sup> As internações em que os pacientes não possuíam informações sobre sua mutação genética em prontuário deve-se, principalmente, da pesquisa somente das mutações mais frequentes da doença neste centro.

Segundo Pittman e Ferkol, exacerbações pulmonares são tratadas com antibioticoterapia por 10 a 21 dias, normalmente guiadas pelas culturas das secreções respiratórias. A pesquisa teve como média de internação 19,8 dias, o que não destoa dos dados apresentados pela literatura, pois o principal motivo de internação encontrado foi, justamente, exacerbação pulmonar.<sup>10</sup>

A exacerbação pulmonar foi responsável por 66,7% das internações, o que está de acordo com dados apresentados pela literatura. Os antimicrobianos quando administrada via oral e via nasal, normalmente utilizada via ambulatorial, muitas vezes não resultam na melhora do paciente recomendando-se que este realize terapia antimicrobiana endovenosa.<sup>11,12</sup> Zemanick et al., relatam que a maior parte dos pacientes com indicação de antibioticoterapia endovenosa para tratar exacerbação pulmonar são hospitalizados.<sup>13</sup>

A maior parte dos outros sintomas relatados em prontuário, sobre causas da internação, está relacionada com a exacerbação pulmonar. Entretanto, segundo Modi et al., não há uma unificação do conjunto de sintomas para a definir ou uma ferramenta que a padronize. Assim sendo, os ensaios clínicos definem as exacerbações pulmonares a partir de um conjunto de sintomas mais amplo ou estrito dentre os seguintes: a) aumento na produção de escarro; b) tosse; c) febre acima de 38°C; d) perda de apetite; e) diminuição da função pulmonar (especificamente uma queda de VEF1%); f) diminuição da capacidade para exercício.<sup>11</sup>

Foi verificado que, na infecção e colonização do trato respiratório dos pacientes responsáveis pelas internações, o microrganismo mais prevalente foi a Pa (53,2%). Estudos relatam que a Pa é a bactéria com maior prevalência em pacientes com FC e que esta bactéria é mais frequentemente relacionada à colonização dos pacientes de faixa etária mais avançada.<sup>14</sup> Este fator pode ter contribuído para a alta prevalência encontrada, uma vez que os pacientes analisados eram, na maior parte, crianças e adolescentes.

Estudos mostram que outro fator que pode contribuir para essa alta prevalência é o fato da Pa ser uma bactéria de difícil erradicação, principalmente quando as cepas sofrem uma mudança fenotípica, caracterizada pela produção de um polissacarídeo denominado alginato. Esse fenótipo bacteriano, denominado mucóide, está associado à maior dificuldade de erradicação do patógeno, resultando em uma aceleração da perda funcional e piora do prognóstico dos pacientes.<sup>15</sup> Outro estudo relata que é mais fácil erradicar o organismo no estágio inicial da colonização e manter uma densidade bacteriana reduzida durante a colonização crônica.<sup>16</sup>

Nas internações analisadas, houve uma alta prevalência do CBC, inclusive sendo mais elevada do que a relatada em outros estudos. Esta alta prevalência pode ter sido ocasionada pelas características do CBC, que é um microrganismo agressivo e que resulta em uma rápida deterioração da função pulmonar.<sup>17</sup> Não existindo protocolos definidos para erradicação do CBC, o exame microbiológico deve ser analisado para definir o tratamento,<sup>18</sup> sendo este normalmente utilizado para o controle da carga bacteriana.<sup>7</sup> Estes fatores podem ter contribuído para que o mesmo paciente colonizado internasse um maior número de vezes, elevando a prevalência neste estudo que se restringiu à análise de pacientes internados.

Foi encontrado no estudo alta prevalência do microrganismo *Staphylococcus Aureus*. Este se observa com maior intensidade nas vias aéreas dos lactentes com FC e no lavado broncoalveolar de crianças. Na maior parte das vezes, a colonização se mantém crônica mesmo após o tratamento.<sup>19</sup> A forma mais eficaz de erradicar o agente patogênico é, após o resultado positivo na primeira cultura, aplicar-se os antimicrobianos indicados, mesmo na ausência

de sintomas. Contudo, em 75% dos casos em que fora realizada a erradicação houve recidiva. Entretanto, ainda são debatidos os benefícios de tal procedimento<sup>20</sup>. Além do MSSA, encontrou-se uma alta prevalência do MRSA, principalmente quando observada a colonização presente nas internações, este resultado provavelmente se dá em razão da dificuldade e do benefício não comprovado em erradicar o agente.<sup>18</sup>

Foram analisados os antimicrobianos prescritos, os quais foram distribuídos conforme sua prevalência. Os mais prescritos foram a tobramicina e a ceftazidima. Tal dado está de acordo com a literatura, que propõe a administração de um aminoglicosídeo e um beta-lactâmico, por um período de 14 a 21 dias, para o tratamento da Pa, que foi o microrganismo mais prevalente no estudo<sup>19</sup>.

Houve alta prevalência na utilização de azitromicina, o terceiro antimicrobiano mais utilizado. O referencial teórico relata que a prescrição deste antibiótico em doses baixas, utilizando-o como imunomodulador, acarreta em uma diminuição significativa de exacerbações pulmonares.<sup>10</sup> Configura uma estratégia terapêutica para preservar as funções pulmonares nos pacientes com FC.<sup>21</sup> Pacientes com FC, colonizados por Pa, que realizam tratamento com azitromicina, apresentam não apenas redução de exacerbações como melhorias na função pulmonar<sup>18</sup>.

A oxacilina, utilizada para o tratamento de MSSA, obteve uma prevalência alta de utilização neste estudo. Para o tratamento de MRSA pode ser utilizada a vancomicina, que está descrita como antimicrobiano com alta prevalência.<sup>22</sup>

A literatura indica que para tratar o CBC, há eficácia clínica aplicando antibiótico intravenoso combinando tetraciclina, co-trimoxazol, cloranfenicol, colistina, ceftazidima, meropenem e piperacilina / tazobactam.<sup>23</sup> Para o tratamento de CBC multiresistente, é indicada a combinação de três antibióticos (tobramicina, meropenem e um terceiro antibiótico adicional)<sup>7</sup>. Os resultados obtidos no estudo estão de acordo com dados de referencial teórico, pois tobramicina, meropenem e ceftazidima estão entre os antimicrobianos mais utilizados.

Como as internações ocorreram, na maior parte das vezes, por pacientes com exacerbação pulmonar, com necessidade de realizar tratamento com antimicrobianos endovenosos,<sup>13</sup> era esperado que a maior prevalência de administração de medicamento fosse pela via endovenosa, como foi demonstrado nos resultados do estudo. A via oral foi a segunda com maior prevalência, com um percentual de 20%, este resultado pode estar associado à administração de azitromicina de uso contínuo pelos pacientes<sup>10</sup> e pela troca da terapia antimicrobiana de endovenosa para oral, antes da alta hospitalar.

A partir da análise realizada neste estudo foi possível observar a forma de utilização dos antimicrobianos nos pacientes pediátricos com FC, principalmente no momento de exacerbação pulmonar do paciente, onde a maior parte destes medicamentos teve indicação endovenosa, para erradicar ou diminuir a carga microbiana. Os antimicrobianos são de extrema importância para aumentar a sobrevida dos pacientes fibrocísticos,<sup>7</sup> conhecer seu perfil de utilização pode influenciar na qualidade do atendimento prestado e no desenvolvimento da doença.

A limitação deste estudo pode ser atribuída à coleta de dados que foi retrospectiva, o que impede a avaliação do paciente no momento de sua internação. Não houve conflito de interesse na realização do mesmo.

**TABELA 1.**

<b>Microrganismo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Antimicrobiano</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	65	49,2	Tobramicina	73	55,3
<i>Staphylococcus Aureus sensível a meticilina</i>	63	47,7	Ceftazidima	64	48,5
<i>Complexo Burkholderia cepacia</i>	31	23,5	Azitromicina	46	34,8
<i>Staphylococcus Aureus resistente a meticilina</i>	18	13,6	Oxacilina	44	33,3
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	6	4,5	Amicacina	41	31
<i>Bactérias Saprófitas</i>	6	4,5	Vancomicina	38	28,8
<i>Bacilo gram negativo não fermentador</i>	5	3,8	Meropenem	24	18,2
<i>Enterobacter sp</i>	5	3,8	Sulfametoxazol+Trimetoprim	22	16,7
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	4	3	Piperacilina+Tazobactam	18	13,7
<i>Ochrobactrum Anthropi</i>	4	3	Clarotromicina	17	12,9
<i>Mycobacterium abscessos</i>	4	3	Cefuroxima	17	12,9
<i>Escherichia coli</i>	3	2,3	Ciprofloxacino	14	10,6
<i>Serratia sp</i>	3	2,3	Cefepime	13	9,8
<i>Achromobacter sp</i>	3	2,3	Ticarcilina+Clavulanato	7	5,3

<i>Stenotrophomonas</i>	2	1,5	Imipem+Cilastatina	6	4,5
<i>Maltophilia</i>					
<i>Proteus Mirabilis</i>	2	1,5	Linezolida	6	4,5
<i>Acinetobacter sp</i>	2	1,5	Amoxicilina+Clavulanato	5	3,8
<i>Serratia Marcescens</i>	2	1,5	Cefoxitina	5	3,8
<i>Aspergillus Fumigatus</i>	2	1,5	Itraconazol	4	3

Tabela 1. Microrganismos mais prevalentes nas internações e antimicrobianos mais utilizados.

## REFERÊNCIAS

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009, 373:1891–904.
2. Alves SP, Bueno D. Construção e adequação de instrumentos de coleta de dados para análise da utilização de medicamentos em pacientes pediátricos com fibrose cística. *Clin Biomed Res*. 2015; 35:174-5.
3. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153:758-63.
4. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. *Cystic Fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity*. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:371-9.
5. Marques EA. Perfil microbiológico na fibrose cística. *Rev HUPE*. 2011; 10:23-35.

6. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: a review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15:147–57.
7. Lutz L, de-Paris F, Vieira MI, Marques EA, Barth AL. Bacteriologia da fibrose cística. *Clin Biomed Res.* 2011;31:168-84.
8. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014; 13:205–11.
9. Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PloS One.* 2015;10:1-14.
10. Pittman JE, Ferkol TW. The evolution of cystic fibrosis care. *Chest.* 2015;148:533–42.
11. Modi AC, Lim CS, Driscoll KA, Piazza-Waggoner C, Quittner AL, Wooldridge J. Changes in pediatric health-related quality of life in cystic fibrosis after IV antibiotic treatment for pulmonary exacerbations. *J Clin Psychol Med Settings.* 2010;17:49–55.
12. Sagel SD, Thompson V, Chmiel JF, Montgomery GS, Nasr SZ, Perkett E, et al. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:708–17.
13. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:569–77.

14. Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:342–50.
15. Silva Filho LV, Ferreira FdeA, Reis FJ, Britto MC, Levy CE, Clark O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. *J Bras Pneumol*. 2013;39:495-512.
16. das RR, Kabra SK, Singh M. Treatment of pseudomonas and staphylococcus bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *ScientificWorldJournal*. 2013;(id 645653):1-13.
17. Haack A, Argão GG, Novaes MRCG. Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber. *Com. Ciências Saúde*. 2014;25:245-26.
18. Athanazio RA, Silva Filho LV, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43:219-45.
19. Hoffmann A, Procianoy EFA. Infecção respiratória na fibrose cística e tratamento. *Clin Biomed Res*. 2011;31:216-23.
20. de Castro MCS, Firmida MC. Tratamento na fibrose cística e suas complicações. *Rev HUPE*. 2011;10:82-108.

21. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006;61:895–902.
22. da Costa TM, Pinheiro MG, Cardoso CA, Alves MP, Aguiar-Alves F. Características clínicas e esquema de tratamento medicamentoso de infecções por *Staphylococcus aureus*: uma possível proposta de indentificação para o laoratorista e tratamento para o clínico. *Revista Praxis*. 2011; 3(5):15-24.
23. Chmiel JF, Konstan MW, Elborn JS. Antibiotic and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:1-17.

**ARTIGO 2**

**Título:** Pacientes pediátricos com Fibrose Cística: análise das reações adversas aos antimicrobianos.

**Autores:** Ananda Yana Zamberlan Alvarez, Stella Pegoraro Alves, Gabriela Curbeti Becker, Márcia Azevedo Frank e Denise Bueno.

Revista: *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*.

## PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA: ANÁLISE DAS REAÇÕES ADVERSAS AOS ANTIMICROBIANOS

### RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar as reações adversas a medicamentos (RAM) relacionadas ao uso de antimicrobianos, em pacientes pediátricos com Fibrose Cística em um hospital público de direito privado do Sul do Brasil. **MÉTODOS:** Estudo transversal e observacional, através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. A amostra do estudo foi por conveniência e incluiu internações de pacientes com diagnóstico de fibrose cística que apresentaram pelo menos, uma RAM aos antimicrobianos prescritos, com idade entre 0 e 18 anos, durante o período do estudo. O método utilizado para identificação das RAMs foi busca ativa. Foi realizada análise descritiva que forneceu frequências absolutas e relativas, médias, variâncias e desvios padrão. Foram classificadas as RAMs de acordo com sua causalidade, gravidade e previsibilidade. **RESULTADOS:** As ocorrências de RAMs identificadas nestas internações foram 28. A vancomicina foi o antimicrobiano suspeito de causar RAMs mais frequente (39,3%), seguido da tobramicina (17,7%). A RAM mais prevalente foi o *rush* cutâneo (35,6%), seguida pelo prurido (17,8%). A maior parte das RAMs foi classificada como: causalidade possível (60,8%), gravidade moderada (64,3%) e do tipo A para previsibilidade (92,8%). **CONCLUSÕES:** A ocorrência de RAMs aos antimicrobianos em pacientes com FC pode ser um limitante no tratamento, pois diminui o arsenal terapêutico disponível para uso durante as exacerbações pulmonares. A prevenção das RAMs pode auxiliar no manejo do uso dos antimicrobianos.

Palavras-chaves: Fibrose cística; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Anti-infecciosos; Pediatria.

## **PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: ANALYSIS OF ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS**

### **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To analyze ADRs, related to the use of antimicrobials, in pediatric patients with Cystic Fibrosis in a public hospital in Southern Brazil. **METHODS:** Cross - sectional and observational study, through the retrospective analysis of electronic medical records. The study sample was for convenience and included hospitalizations of patients diagnosed with cystic fibrosis who had at least one ADR on prescribed antimicrobials aged 0-18 years during the study period. The method used to identify the RAMs was active search. A descriptive analysis was performed that provided absolute and relative frequencies, means, variances and standard deviations. The ADRs were classified according to their causality, severity and predictability. **RESULTS:** The number of ADRs identified in these hospitalizations was 28. Vancomycin was the most frequent antimicrobial agent suspected of causing ADRs (39.3%), followed by tobramycin (17.7%). The most prevalent ADR was cutaneous rash (35.6%), followed by pruritus (17.8%). Most ADRs were classified as possible causality (60.8%), moderate severity (64.3%) and type A predictability (92.8%). **CONCLUSIONS:** The occurrence of antimicrobial ADRs in CF patients may be a limiting factor in treatment, since it reduces the therapeutic arsenal available for use during pulmonary exacerbations. The prevention of ADRs may aid in the management of antimicrobial use.

**Key word:** Cystic Fibrosis; Drug related side effects and adverse reactions; Anti-infective agents; pediatrics.

## **PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: ANÁLISIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIMICROBIANOS**

### **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Analizar las RAMs, relacionadas al uso de antimicrobianos, en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en un hospital público del Sur de Brasil. **MÉTODOS:** Estudio transversal y observacional, a través del análisis retrospectivo de prontuarios electrónicos. La muestra del estudio fue por conveniencia e incluyó internaciones de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que presentaron al menos una RAM a los antimicrobianos prescritos, con edad entre 0 y 18 años, durante el período del estudio. El método utilizado para la identificación de las RAMs fue la búsqueda activa. Se realizó un análisis descriptivo que proporcionó frecuencias absolutas y relativas, medias, varianzas y desviaciones estándar. Se clasificaron las RAM de acuerdo con su causalidad, gravedad y previsibilidad. **RESULTADOS:** El número de RAMs identificadas en estas internaciones fue 28. La vancomicina fue el antimicrobiano sospechoso de causar RAMs más frecuente (39,3%), seguido de la tobramicina (17,7%). La RAM más prevalente fue la rush cutánea (35,6%), seguida por el prurito (17,8%). La mayor parte de las RAM se clasificaron como causalidad posible (60,8%), gravedad moderada (64,3%) y del tipo A para previsibilidad (92,8%). **CONCLUSIONES:** La ocurrencia de RAMs a los antimicrobianos en pacientes con fibrosis quística puede ser un limitante en el tratamiento, pues disminuye el arsenal terapéutico disponible para uso durante las exacerbaciones pulmonares. La prevención de las RAMs puede ayudar en el manejo del uso de los antimicrobianos.

Palabras llaves: Fibrosis Quística; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; antiinfecciosos; pediatría.

## INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fundamentais no tratamento da fibrose cística (FC) e aumentam a expectativa de vida destes pacientes<sup>1</sup>. A FC é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pela alteração da produção e função do gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR)<sup>2,3</sup>, e afeta, principalmente, as funções pulmonar e pancreática<sup>4</sup>.

A morbidade e a mortalidade por FC são, geralmente, devidas à perda de função pulmonar, que segue um curso crônico de inflamação, infecção bacteriana e obstrução das vias aéreas<sup>4</sup>. Sua incidência, na Europa, é de 1 para 2.500 nascidos vivos<sup>2</sup> e no Brasil é estimado que a incidência seja de 1 para 7.576, com valores mais elevados nos estados da região Sul<sup>5</sup>.

Não existe cura para a FC e o tratamento é baseado em um conjunto de procedimentos, tais como, higiene broncopulmonar, complementação nutricional, utilização de enzimas pancreáticas e antibioticoterapia<sup>3</sup>. Os pacientes tendem a ser colonizados por bactérias e podem desenvolver infecções crônicas e exacerbações agudas, o que torna essencial o tratamento com antimicrobianos.<sup>6</sup>

A Reação Adversa a Medicamentos (RAM) é caracterizada por qualquer acontecimento não intencional durante o tratamento, que acarrete em dano ao paciente, com o uso de medicamentos em doses terapêuticas para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico<sup>7</sup>. Nos Estados Unidos, as RAMs estão entre a quarta e a sexta causa de mortes e, no Brasil, ainda há pouco estudo sobre o tema para avaliar este índice<sup>8</sup>.

Além dos danos que acometem os pacientes, as RAMs tem impacto nas instituições de saúde, com altos custos decorrentes do prolongamento das

internações, aumento da quantidade de medicamentos administrados e maior demanda de exames clínicos<sup>9</sup>.

Em pacientes pediátricos, uma importante causa no surgimento de RAMs, decorre do fato de que as informações disponíveis sobre o uso de medicamentos nesta faixa etária são estabelecidas, na maior parte dos casos, com base nas pesquisas realizadas para uso em adultos<sup>10</sup>. Esta conduta, apesar de ser benéfica em muitos casos, pode levar à ocorrência de reações adversas e falha terapêutica. As estimativas são de que entre 23% a 60% das RAMs em pacientes pediátricos ocorram em decorrência do uso destes medicamentos<sup>11</sup>.

Diante do exposto este estudo objetivou analisar as RAMs, relacionadas ao uso de antimicrobianos, em pacientes pediátricos com FC.

## **MÉTODOS**

O delineamento do estudo foi transversal e observacional, através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. O estudo foi desenvolvido em um hospital público de direito privado do Sul do Brasil.

A pesquisa avaliou as internações dos pacientes com diagnóstico de FC ocorridas durante o período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2015. A amostra do estudo foi por conveniência, ou seja, por demanda espontânea de internações ocorridas durante o período do estudo.

Foram incluídas no estudo as internações de pacientes com diagnóstico de FC que apresentaram, pelo menos, uma RAM aos antimicrobianos prescritos, com idade entre 0 e 18 anos, durante o período do estudo.

O método utilizado para identificação das RAMs foi busca ativa. A coleta dos dados foi retrospectiva e realizada pelo pesquisador em uma ficha previamente elaborada. Para coleta de dados, o pesquisador contou com um

sistema informatizado, onde possuía acesso à prescrição e ao prontuário eletrônico. Após a coleta, os dados foram armazenados em planilha do programa Excel. As variáveis avaliadas foram: faixa etária, sexo, tempo de internação hospitalar, antimicrobianos utilizados, via de administração dos antimicrobianos, reações adversas aos antimicrobianos, conduta adotada pela equipe de saúde em relação à reação adversa e determinação da causalidade, gravidade e previsibilidade da RAM.

Os dados foram processados no programa Statistical Package for the Social Sciences – SPSS versão 22.0. Foi realizada análise descritiva que forneceu frequências absolutas e relativas, médias, variâncias e desvios padrão. As faixas etárias pediátricas foram categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Europeia: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos<sup>12</sup>.

Para a determinação da causalidade da RAM foi utilizado o algoritmo de Naranjo, que as classifica como definida, provável, possível ou duvidosa. As RAMs definidas aparecem após a administração do medicamento, desaparecem após a suspensão e voltam a aparecer quando este se administra novamente. As RAMs prováveis aparecem após a administração do medicamento, desaparecem após a suspensão e não reaparecem com nova administração. Nas RAMs possíveis, além da administração do medicamento, existem outras circunstâncias que podem explicar o aparecimento da reação. Nas RAMs duvidosas, existem outras circunstâncias mais prováveis para o desencadeamento da reação do que a administração do medicamento<sup>13,14</sup>.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), as RAMs foram caracterizadas por gravidade (leve, moderada, grave, fatal). A reação leve causa

um desconforto transitório, sem limitar as atividades do paciente e não necessita de intervenção médica ou terapêutica; a reação moderada gera uma limitação leve a moderada e pode ser necessária alguma intervenção médica ou terapêutica; a reação grave limita as atividades e é necessária uma intervenção médica ou hospitalização e a reação fatal resulta no óbito do paciente<sup>9</sup>.

Em relação à previsibilidade da RAM, foi utilizada a classificação de Rawlins e Thompson, que divide as reações em: tipo A (previsíveis) ou B (reações imprevisíveis). As RAMs do tipo A são previsíveis, ocorrem pelas propriedades farmacológicas do medicamento, são dependentes da dose e constituem aproximadamente 85 a 90% das RAMs. Podem ser divididas em efeitos secundários, overdose e interações medicamentosas. Já as RAMs do tipo B, que são chamadas de bizarras, são imprevisíveis, independentes da dose e dos efeitos farmacológicos dos medicamentos, surgem em indivíduos suscetíveis e são classificadas entre 10 a 15% das RAMs. Estas reações podem se dividir em intolerâncias, idiosincrasias, reações não imunológicas e reações imunológicas<sup>15</sup>.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em que foi realizada a pesquisa.

## **RESULTADOS**

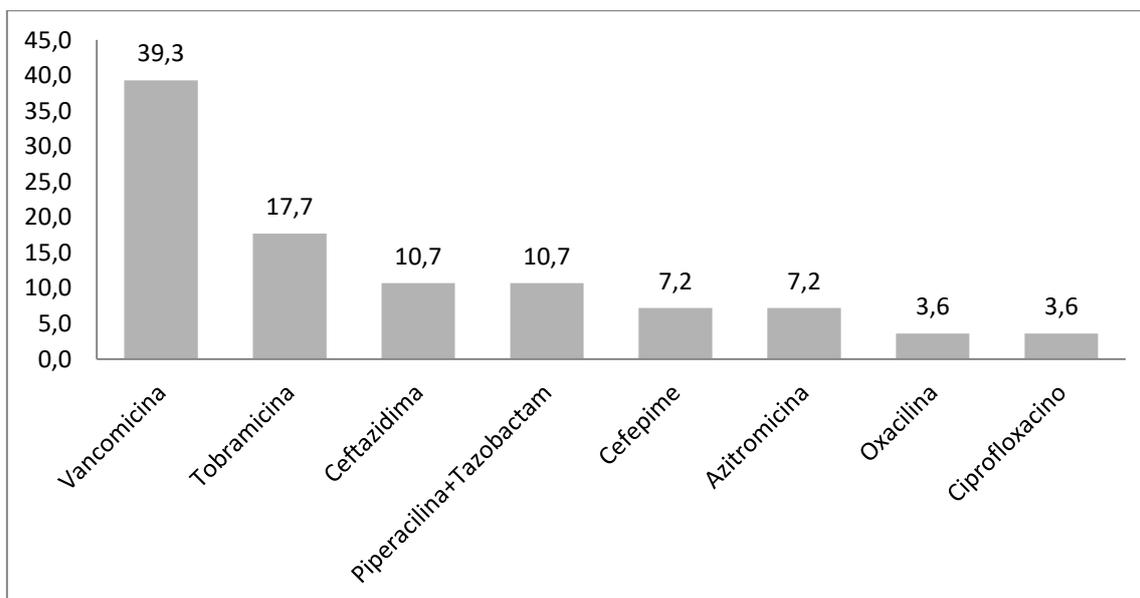
Foram analisadas 132 internações de pacientes pediátricos com FC. Foram excluídas do estudo 116 internações nas quais o paciente não apresentou suspeita de RAM aos antimicrobianos prescritos. Em 16 (12%) internações os pacientes apresentaram, uma ou mais, suspeitas de RAM. O número de RAMs identificadas nestas internações foi 28.

Foi verificado que 11 (69%) internações eram de pacientes do sexo feminino e quando analisada as idades foi visto que 3 (19%) foram categorizados como lactentes, 3 (19%) como crianças e 10 (62%) como adolescentes. A média de idade encontrada foi  $11,5 \pm 6,7$  anos.

A média de duração das internações foi  $17,3 \pm 7,9$  dias. A via de administração dos antimicrobianos envolvidos em suspeita de RAMs mais prevalente foi a endovenosa, presente em 25 (89,3%) administrações, seguida da via oral, utilizada em 3 (10,7%) administrações.

Em relação aos antimicrobianos relacionados às RAM's foi visto que a vancomicina foi o mais frequente, seguido da tobramicina, conforme figura 1.

Figura 1. Antimicrobianos relacionados com as suspeitas de RAMs (%).



A RAM mais prevalente foi o *rush* cutâneo, responsável por 10 (35,6%) reações; seguida pelo prurido, com 5 reações (17,8%); pela rouquidão e pela hiperemia, ambas com 2 reações (7,1%); pelo vômito, máculas em tronco e

membros, edema de face, cefaleia frontal, diarreia, edema de mãos, desconforto respiratório, febre e dor nas articulações; todos com 1 reação (3,6%).

A tabela 1 mostra a classificação da RAM de acordo com a causalidade e gravidade e previsibilidade.

Tabela 1. Classificação da causalidade, gravidade e previsibilidade da RAM (N=28).

	N	%
<b>Causalidade</b>		
Duvidosa	0	0
Possível	17	60,8
Provável	9	32,1
Definida	2	7,1
<b>Gravidade</b>		
Leve	8	28,6
Moderada	18	64,3
Grave	2	7,1
Fatal	0	0
<b>Previsibilidade</b>		
Tipo A	26	92,8
Tipo B	2	7,2

\*Causalidade= de acordo com classificação de Naranjo; Gravidade= de acordo com a OMS; Previsibilidade= proposta por Rawlins e Thompson.

Analisando a conduta adotada pela equipe assistencial em relação a suspeita de RAM, verificou-se que em 14 (50%) das situações, o medicamento

foi suspenso. Em oito casos (28,6%) foram utilizados anti-histamínicos e/ou corticoides para dar continuidade ao uso do antimicrobiano e desses, três (37,5%), ainda tiveram aumento no tempo de infusão do medicamento. No restante das suspeitas de RAM, em três internações (10,7%) aumentou-se o tempo de infusão do fármaco, em duas (7,1%) foi realizada a redução na posologia e em uma (3,6%) não havia registro em prontuário sobre a conduta adotada.

## **DISCUSSÃO**

O estudo encontrou 12,1% de internações com suspeita de RAMs aos antimicrobianos. Este dado está de acordo com revisão sistemática realizada por Cano e Rozenfeld (2009), a qual demonstrou que eventos adversos a medicamentos (EAM), durante a hospitalização, podem ocorrer em uma faixa de 1,6 a 41,4%. Vários são os fatores subjacentes a esta variável, tais como, os métodos de identificação dos eventos, os medicamentos prescritos, a severidade das doenças e o perfil do hospital e dos pacientes dos estudos<sup>16</sup>.

No presente estudo, as RAMs foram identificadas por busca ativa em prontuário eletrônico. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) indica preferencialmente o método da notificação voluntária<sup>17</sup>, cuja ocorrência é caracterizada pela realização espontânea do registro das RAMs. O incentivo por parte da ANVISA a este tipo de notificação se dá em razão de sua alta eficácia e baixo custo, apesar de se obter um alto índice de subnotificações<sup>18</sup>. Estas subnotificações podem estar relacionadas a alguns fatores, tais como, a falta de costume dos profissionais de saúde em realizar a notificação; o receio de que a RAM relatada possa ser vista como erro profissional; o receio de

responsabilização judicial, entre outras<sup>19</sup>. A estimativa é de que somente 6% das RAM sejam notificadas<sup>8</sup>.

A busca ativa de RAMs, com análise retrospectiva de prontuários eletrônicos, tal como foi realizada neste estudo, pode ser utilizada como uma alternativa às falhas da notificação voluntária, como forma de diminuir à subnotificação<sup>18</sup>.

Foi verificado que 69% das internações foram de pacientes do sexo feminino. Fontaneles et al. (2017), descreveram uma maior prevalência de RAM em mulheres, em estudo realizado em pacientes adultos. Os fatores que podem contribuir para essa prevalência são: diferenças no peso corporal e nos níveis hormonais; maior consumo de medicamentos; maior frequência às consultas médicas e maior cumprimento às prescrições fornecidas<sup>20</sup>.

A via de administração mais utilizada, neste estudo, foi a endovenosa, este resultado possivelmente seja em decorrência da patologia dos pacientes analisados, cujo principal tratamento ao internarem é o antimicrobiano endovenoso para combater a exacerbação pulmonar<sup>21</sup>.

Segundo estudo realizado por Loução, Sanches e Carraro (2015), onde foram notificadas 58 suspeitas de RAM em um hospital geral, a vancomicina foi o medicamento mais envolvido, presente em 8,15% das suspeitas<sup>9</sup>. Em outro estudo, realizado por dos Santos et al. (2009), os antimicrobianos foram responsáveis por 40,4% das notificações e a vancomicina e o ciprofloxacino foram os mais frequentes com, respectivamente, 16,2% e 3,3%.<sup>13</sup> No presente estudo, foi verificada uma frequência de 39,3% da vancomicina nas suspeitas de RAM. Esta frequência mais elevada pode ser decorrente da amostra, que diferente dos estudos citados acima, incluiu exclusivamente a suspeita de RAM

no uso de antimicrobianos. Em estudo de Martinbiancho, dos Santos e Jacoby (2007) que, como este, avaliou RAM a antimicrobianos em pacientes pediátricos com FC, a vancomicina foi o medicamento mais envolvido nas suspeitas de RAM, com 29,7%, seguido da oxacilina, com 13,5%, do ciprofloxacino, com 10,8%, da ceftazidima, com 8,1% e da piperacilina+tazobactam, com 8,1%<sup>22</sup>. Os resultados desse estudo, se aproximam dos dados encontrados na presente pesquisa, provavelmente por ambos terem sido realizados em pacientes com a mesma condição clínica.

O sistema dermatológico foi o mais envolvido nas suspeitas de RAM. Dados semelhantes foram encontrados em um estudo feito por Orta et al. (2016), onde o sistema dermatológico foi responsável por 49,7% das RAMs, sendo que, destas, 51,6% foram provocadas por antimicrobianos<sup>23</sup>. Outro estudo, realizado por Romeu et al. (2011)<sup>17</sup>, aponta o sistema dermatológico como o mais frequente em suspeitas de RAM, presente em 59,3% das notificações. Estas reações, na sua maioria, estão relacionadas com a administração de vancomicina que, no presente estudo, esteve presente em 43,7% das reações do sistema dermatológico. A vancomicina está frequentemente relacionada com reações dermatológicas, principalmente *rash* cutâneo e prurido<sup>22</sup>, que foram as RAMS mais frequentes no presente estudo com, respectivamente, 35,6% e 17,8%.

Classificando as RAM de acordo com a gravidade, foi visto que mais de 60% foram classificadas como moderadas. Em revisão sistemática realizada por Cano e Rozenfeld (2009), foi verificado que 68,4% dos estudos analisados haviam classificado a RAM de acordo com a gravidade e, das RAM encontradas, mais de 80% foram classificadas como leve ou moderada<sup>16</sup>. Em outro estudo

realizado por Orta et al. (2016), as reações moderadas foram as mais prevalentes, classificadas em 58,2% das RAM, seguidas das reações leves, com 40,2%, das graves, com 1,4% e das fatais, com 0,2%.<sup>23</sup> Em estudo realizado por Loução, Sanches e Carraro (2015), 50% das RAM foram classificadas como leves, 37% como moderadas e 13% como graves. Os dados encontrados na literatura são semelhantes aos achados deste estudo, porém, no presente estudo, a incidência de RAMs moderadas foi um pouco superior. Este resultado pode estar relacionado por uma maior subnotificação das reações leves<sup>9</sup>.

Neste estudo, 60,8% das RAM foram classificadas como possíveis, 32,1% como prováveis e 7,1% como definidas. Em estudo realizado por Agrizzi, Pereira e Figueira (2013), 56% das RAMs foram classificadas como possíveis, 33% como prováveis e 11% como definidas<sup>18</sup>. Em outro estudo, realizado por Loução, Sanches e Carraro (2015), 60% das RAM foram classificadas como possíveis, 31% como prováveis, 2% como definidas e 7% como duvidosas<sup>9</sup>. Os dados encontrados se assemelham aos estudos citados acima. Segundo Louro, Romano-Lieber e Ribeiro (2007), o principal objetivo em determinar a causalidade de uma RAM é garantir que as notificações sigam um processo de análise padronizado pelos centros de farmacovigilância. A classificação obtida pelo algoritmo de Naranjo é subjetiva, decorrente de diferentes interpretações<sup>24</sup>, o que pode gerar limitações ao se comparar resultados de diferentes estudos.

Mais de 90% das suspeitas de RAMs encontradas foram classificadas como do tipo A em relação a sua previsibilidade. Em estudo realizado por Cazé et al. (2015), em uma unidade de oncologia pediátrica, 82,4% das RAMs foram classificadas como tipo A, e 17,6% do tipo B<sup>14</sup>, estes dados são semelhantes aos encontrados nesta pesquisa. Diante do resultado do presente estudo, onde a

maior parte das RAMs foram classificadas como tipo A, ou seja, previsíveis e com possibilidade de intervenção, é importante salientar a importância da implementação de um programa de farmacovigilância, o que pode auxiliar na diminuição da incidência dessas RAMs nas instituições.

Dos medicamentos suspeitos de provocar RAMs 50% foram suspensos. Segundo Modesto et al (2016), a principal atitude da equipe médica diante de uma suspeita de RAM é suspender o medicamento, sendo esta a atitude considerada a mais segura<sup>8</sup>. Martinbiancho, dos Santos e Jacoby (2007) menciona a suspensão do medicamento como manejo ideal da RAM, sugere o uso de pré-medicações como anti-histamínicos e corticoides<sup>22</sup>. Outra alternativa disponível, caso não se tenha outra opção para tratamento, são os protocolos de dessensibilização, que representam uma forma segura de reintroduzir o medicamento ao paciente<sup>25</sup>.

A limitação desta pesquisa decorre da coleta de dados ter sido realizada de forma retrospectiva, o que impossibilitou o acompanhamento da RAM no momento de sua ocorrência.

## CONCLUSÃO

A vancomicina foi o antimicrobiano mais frequente nas suspeitas de RAM e as reações do sistema dermatológico foram as mais prevalentes. As RAMs de gravidade moderada, causalidade possível e tipo A foram as mais notificadas. A ocorrência de RAMs aos antimicrobianos em pacientes com FC pode ser um limitante no tratamento, pois diminui o arsenal terapêutico disponível para uso durante as exacerbações pulmonares.<sup>24</sup> A falta de opções terapêuticas para o tratamento das infecções pode impactar na qualidade de vida e no desfecho

clínico destes pacientes, fazendo com que a prevenção das RAMs seja uma importante forma de manejar o uso dos antimicrobianos.

**FONTE DE FINANCIAMENTO:** A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

**CONFLITO DE INTERESSES:** Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Lutz L, de-Paris F, Vieira MI, Marques EA , Barth AL. Bacteriologia da fibrose cística. *Clin Biomed Res*, 2011,31(2):168-184.
2. Alves SP, Bueno D. Construção e adequação de instrumentos de coleta de dados para análise da utilização de medicamentos em pacientes pediátricos com fibrose cística. *Clin Biomed Res*, 2015,35(3):174-175.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*, 2009,373(9678):1891–1904.
4. das RR, Kabra SK, Singh M. Treatment of pseudomonas and staphylococcus bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *ScientificWorldJournal*, 2013,(id 645653):1-13.
5. Athanzio RA, Silva Filho LV, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis.. *J Bras Pneumol*, 2017,43(3):219-245.
6. Pittman JE, Ferkol TW. The evolution of cystic fibrosis care. *Chest*, 2015,148(2):533–542.

7. Alvim MM, Silva LA, Leite ICG, Silvério MS. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015,27(4):353-359.
8. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin, MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Rev Bras Educ Med*, 2016,40(3):401-410.
9. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*, 2015,6(3):12-17.
10. dos Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saude Mater Infant*, 2004,4(4):341-349.
11. Ferreira Lde A, Ibiapina Cda C, Machado MG, Fagundes ED. High prevalence of off-label and unlicensed drug prescribing in a Brazilian intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2012,58(1):82-87.
12. Czarniak P, Bint L, Favié L, Parsons R, Hughes J, Sunderland B. Clinical setting influences off-label and unlicensed prescribing in a paediatric teaching hospital. *PloS One*, 2015,10:1-14.
13. dos Santos L, Martinbiancho JK, Silva, MM, da Silva RG. Reações adversas a medicamentos em unidades pediátricas gerais de um hospital universitário. *Lat Am J Pharm*, 2009,28(5):695-699.
14. Cazé MO, Rocha BS, Santos MT, Machado FR, Fumegalli G, Locatelli DL, et al. Reações adversas a medicamentos Hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*, 2015,6(3):34-38.

15. Regateiro F, Faria E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia*, 2016,24(2):62-78.
16. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saude Pública*, 2009,25(Suppl 3):S360-S372.
17. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, de Souza MOB, Gondin APS. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza – Ceará. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*, 2011,2(1):5-9.
18. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*, 2013,4(1):6-11.
19. Oliveira JR, Xavier RMF, Santos JAF. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saude*, 2013,22(4):671-678.
20. Fonteles MMF, Francelino EV, dos Santos LKX, Silva KM, Siqueira R, Viana GSB, et al . Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Rev Psiq Clín*, 2009,36(4):137-144.
21. Sagel SD, Thompson V, Chmiel JF, Montgomery GS, Nasr SZ, Perkett E, et al. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12(5):708–717

22. Martinbiancho JK, dos Santos L, Jacoby T. Reações adversas com o uso de antibióticos em pacientes pediátricos com fibrose cística. *Lat Am J Pharm*, 2007,26(2):294-298.
23. Orta IA, Romaní MET, Marie GC, Fariñas AG, Cruz RG, López GJ. Adverse antimicrobial reactions in Cuba (2003-2012) *Rev Cub Salud Pública*, 2016, 42(2):294-305.
24. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. *Rev Saude Publica* , 2007,41(6):1042-1048.
25. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2011,10(4):282–285.

## DISCUSSÃO GERAL

O primeiro artigo, intitulado “**Análise de utilização de antimicrobianos em pacientes pediátricos com fibrose cística**” apresentou como objeto de análise a forma como o tratamento antimicrobiano é prescrito nas internações hospitalares dos pacientes fibrocísticos. Os antimicrobianos estão entre a classe de medicamentos mais utilizada em hospitais<sup>11</sup> e são prescritos com frequência e dosagens ajudadas nos pacientes com fibrose cística<sup>2</sup>. Quando estes medicamentos são utilizados de forma incorreta e abusiva, podem gerar resistência bacteriana, o que impacta de forma negativa a sobrevida destes pacientes<sup>12</sup>.

Conforme relatado neste artigo os antimicrobianos mais utilizados foram: tobramicina, ceftazidima, azitromicina, oxacilina, amicacina, vancomicina e meropenem. Em relação aos microrganismos, os mais prevalentes foram: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina, Complexo *burkholderia cepaciae* e *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. O resultado mais divergente deste estudo quando comparado com as demais publicações analisadas, é a alta prevalência do Complexo *burkholderia cepaciae*. Isto pode ser atribuído ao fato deste microrganismo ser considerado mais agressivo<sup>13</sup> e não possuir protocolos definidos para erradicação<sup>2</sup>. O Complexo *burkholderia cepaciae* pode ter causado reinternações nos pacientes, o que resultou no aumento desta prevalência.

Outro aspecto importante a ser debatido é o acompanhamento ambulatorial realizado a estes pacientes durante o período em que não estão hospitalizados. Os resultados apresentados no presente estudo foram parte do tratamento realizado, que ocorre quando os antimicrobianos prescritos via oral e/ou via inalatória não são capazes de controlar a infecção e prevenir a exacerbação pulmonar. Estudo realizado por Alves, 2015, que analisou o tratamento de pacientes pediátricos com FC em nível ambulatorial, verificou que não são todos os pacientes que tem acesso aos medicamentos de uso contínuo<sup>1</sup>. Esta lacuna no tratamento destes pacientes, que necessitam de um complexo esquema para não desenvolverem infecções pulmonares, pode contribuir para a

piora em seu estado de saúde, resultando na necessidade de internação hospitalar, em alguns casos, de forma recorrente.

O segundo artigo, intitulado “**Pacientes pediátricos com fibrose cística: análise das reações adversas aos antimicrobianos**”, teve como objetivo verificar às suspeitas de reações adversas aos antimicrobianos relatadas em prontuário e classificá-las de acordo com a causalidade, gravidade e previsibilidade.

Neste estudo, as RAMs analisadas foram, na maior parte, classificadas como possíveis, através da utilização do algoritmo de naranjo. Muitos fatores podem ter contribuído para este resultado, entre eles, a própria doença crônica do paciente e o número de medicamentos administrados. Pacientes com fibrose cística comumente utilizam associação de antimicrobianos endovenosos durante as internações hospitalares, para o tratamento da exacerbação pulmonar<sup>2</sup>. Esta associação faz com que uma RAM possa ter mais de um medicamento suspeito, dificultando esta análise. Outro fator importante é o número de medicamentos crônicos que estes pacientes utilizam, os quais pode ter influenciado a classificação da RAM. O algoritmo de naranjo promove uma análise pessoal e subjetiva da RAM pelo notificador, podendo também ser um limitante a esta classificação<sup>14</sup>.

As RAMs classificadas como moderadas foram as mais frequentes, divergindo de alguns estudos que encontraram um prevalência maior de RAMs leves em seus resultados. Como as RAMs leves não tem maior impacto na recuperação do paciente podem passar despercebidas pelos profissionais de saúde, que, muitas vezes, não realizam a notificação<sup>15</sup>. As RAMs moderadas e graves costumam ser mais registradas o que, se não houver notificação espontânea, auxilia na busca ativa.

A maior parte das RAMs foi classificada como tipo A, estas reações são mais comum, são dose-dependentes e previsíveis farmacologicamente<sup>16</sup>. Este tipo de reação, por ser previsível, possibilita que os profissionais de saúde planejem barreiras para diminuir sua ocorrência. As reações do tipo B são incomuns, não são dose-dependentes e são imprevisíveis<sup>16</sup>. Como este tipo de

reação geralmente ocorre apenas quando os estudos clínicos já estão na fase VI, a notificação é de extrema importância<sup>17</sup>.

Através do segundo artigo também foi possível observar que a subnotificação de suspeitas de RAM ainda é uma limitação muito presente nas instituições de saúde. A cultura de segurança do paciente preconiza que todos incidentes ocorridos durante o tratamento sejam relatados e notificados. Através desta ação é possível adotar práticas preventivas e educacionais, promovendo um ambiente seguro e com menor incidência de erros relacionados ao cuidado. Os pacientes pediátricos possuem risco de dano três vezes maior associado ao tratamento do que pacientes adultos, tornando os estudos nesta população de fundamental importância<sup>18</sup>.

Com o intuito de melhorar este processo, em 2001, a ANVISA criou o Projeto Rede Sentinelas, que é uma rede formada por hospitais brasileiros e tem como um dos seus objetivos aumentar a busca de casos de eventos adversos e garantir a sua notificação ao órgão regulatório<sup>19</sup>. Este projeto tem como principal objetivo planejar medidas para promover o uso seguro de medicamentos e vigilância das tecnologias em saúde, através da sensibilização dos profissionais de saúde<sup>20</sup>. A notificação ativa é a forma mais importante de notificação, pois os profissionais de saúde são fontes insubstituíveis de informações sobre possíveis RAMs. Apenas através da observação e notificação é possível conhecer eventos adversos raros que não foram observados nas pesquisas pré-comercialização de origem medicamentosa<sup>17</sup>.

A educação permanente na área da saúde é uma ferramenta de extrema importância que pode auxiliar a conscientizar os profissionais sobre assuntos que contribuam com a segurança do paciente e uso racional de medicamentos<sup>21</sup>. A farmacovigilância e a notificações de eventos adversos devem ser debatidas, pois a falta de conhecimento é uma barreira a ser enfrentada para melhorar este processo. Através da conscientização dos profissionais da saúde podemos mudar este cenário atual<sup>22</sup>. A rede de hospitais sentinela é um avanço na busca das RAMs. Profissionais engajados podem contribuir na cultura da segurança do paciente, notificando e prevenindo a ocorrência de RAMs e de todos os eventos adversos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com o aumento na expectativa de vida dos pacientes com FC surge a necessidade de construir referências bibliográficas que possam contribuir no enfrentamento das possíveis limitações no tratamento destes pacientes. Através desta pesquisa foi possível analisar o uso de antimicrobianos nas internações de pacientes pediátricos com fibrose cística e identificar as RAMs mais prevalentes, relacionadas com estes medicamentos.

Os resultados apresentados nos dois artigos demonstrados nesta dissertação possibilitam um melhor manejo da equipe multiprofissional ao paciente fibrocístico. Através destas análises é possível rever processos e realizar intervenções, contribuindo com o uso seguro e racional de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Alves SP, Bueno D. Construção e adequação de instrumentos de coleta de dados para análise da utilização de medicamentos em pacientes pediátricos com fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, 2015, 35(3):174-175. Available from: <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/57581>
2. Athanazio RA, Filho LVRFS, Vergara AA, Ribeiro CA, Riedi CA, Procianoy EFA, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2017; 43(3):219-245. Available from: [http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=2682](http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2682)
3. Kłodzińska SN, Priemel PA, Rades T, Nielsen HM. Inhalable Antimicrobials for Treatment of Bacterial Biofilm-Associated Sinusitis in Cystic Fibrosis Patients: Challenges and Drug Delivery Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17:1688. doi:10.3390/ijms17101688
4. Firmida, M.C., & Lopes, A.J. Aspectos Epidemiológicos da Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 2011, 10(4):12-22.
5. Battestin B, Lima PM, Ferreira SH, Silva IP, Patrocínio ME, Pierdoná N, Bandeira NF, Monte LFV. Case report: Diagnosis and management of patients with Cystic Fibrosis in classic presentation. *Rev Med Saude Brasilia* 2016; 5(1):66-78.
6. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, Callahan KA, Dasenbrook EC. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014, 15:223 Page 3 of 9 <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/223>
7. Pittman JE, Ferkol TW. The Evolution of Cystic Fibrosis Care. *Chest.* 2015; 148(2):533–542. Available from: <http://doi.org/10.1378/chest.14-1997>
8. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2014; 13(2):205–211. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.10.002>

9. ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diferença entre Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e Erro de Medicação (EM). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/>.
10. Whitaker P., Shaw N., Gooi J., et al. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011, 10: 282–285.
11. Alvim MM, Silva LA, Leite ICG, et al . Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev. bras. ter. intensiva*, 2015, 27(4):353-359. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2015000400353&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2015000400353&lng=en&nrm=iso). Acessado em: 15 July 2017, 14:30.
12. Lutz L, De-Paris F, Vieira MI, et al. Bacteriologia da Fibrose Cística. ***Clinical & Biomedical Research***. 2011, 31(2):168-184. Disponível em: <http://www.seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/21152/12749> Acesso em: 12 de julho de 2017, 22:21.
13. Haack A, Argão GG, Novaes MR CG. Fisiopatologia da Fibrose Cística e drogas habitualmente utilizadas nas manifestações respiratórias: o que devemos saber. *Com. Ciências Saúde*. 2014;25:245-26.
14. Louro E, Romano LNS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev. Saúde Pública* , 2007, 41(6):1042-1048. Disponível em: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102007000600020&lng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600020&lng=en) Acesso em: 19 de julho de 2017, 18:09.
15. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2015, 6(3):12-17. Disponível em:

<http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2015060302000779BR.pdf>

Acesso em: 20 Julho 2017, 11:00.

16. Regateiro F, Faria E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. *Rev Port Imunoalergologia*, 2016,24(2):62-78.

17. MOTA, D.M. EVOLUÇÃO E RESULTADOS DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2017.

18. SOUZA, FT et al. Percepção da enfermagem sobre os fatores de risco que envolvem a segurança do paciente pediátrico. **Revista de Enfermagem da UFSM**, [S.l.], 2014, 4(1):152 - 162. Disponível em: <<https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/8781>>. Acesso em: 17 out. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.5902/217976928781>.

19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios para Credenciamento de Instituições na Rede Sentinela. Brasília; 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/1853050/Crit%C3%A9rios+para+participa%C3%A7%C3%A3o+na+Rede+Sentinela/1e9915f2-180b-4581-9828-617c7629b2a0?version=1.0>. Acesso em: 28/09/2017.

20. PINHEIRO HCG; PEPE VLE. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**, 2011, 20(1):57-64. Disponível em <[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742011000100007&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742011000100007&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 02 ago. 2017. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100007>.

21. Primo LP, Capucho HC. INTERVENÇÕES EDUCATIVAS PARA ESTÍMULO A NOTIFICAÇÕES VOLUNTÁRIAS EM UM HOSPITAL DE ENSINO DA REDE SENTINELA. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2011, 2(2):26-30.

22. PEZATO TPJ; CESARETTI MLR. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, [S.l.], 2015, 17(3):135-139. Disponível em: <<https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/23518>>. Acesso em: 17 out. 2017.

## APÊNDICES

## APÊNDICE A – Instrumentos de coleta de dados

### DADOS DE INTERNAÇÃO

Número do paciente:

Prontuário:

Peso:

Idade:

Sexo: 1 = Feminino 0 = Masculino

Data da internação:

Número de dias internados:

Cidade de origem:

MUTAÇÃO:

### MOTIVO DA INTERNAÇÃO

1=alteração escarro 2=perda de peso 3=tosse/dispnéia 4=exarcebação 5=febre  
6=dor torácica 7=check-up 8=diagnóstico novo 9=outro: \_\_\_\_\_

COLONIZAÇÃO: \_\_\_\_\_

### INFECÇÃO

ATUAL: \_\_\_\_\_

### MEDICAMENTOS

1=amicacina 2=piperacilina/tazobactam 3=azitromicina 4=linezolida  
5=ceftazidima 6=sulfametoxazol/trimetoprim 7=claritromicina 8=teicoplanina  
9=ciprofloxacina 10=ticarcilina/tazobactam 11=cloranfenicol 12=levofloxacina  
13=doxiciclina 14=vancomicina 15=gentamicina 16=cefepima 17=meropenem  
18=ampicilina/sulbactam 19=tobramicina 20=imipenem/cilastatina 21=oxacilina  
22=ampicilina 23= cefuroxima 24=mofloxacino 25=cefalexina 26=ciprofloxacino  
27=Ticarcilina/clavulanato 28=colomicina 29=polimixina b  
30=Amoxicilina/Clavulanato 31=outro: \_\_\_\_\_

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO

1=Via Oral 2=Endovenosa 3=Inalatória 4= Via Sonda 5=Outra

### REAÇÃO ADVERSA AO MEDICAMENTO

( ) Não se aplica

1=náuseas/vômitos 2=taquicardia 3=sudorese 4=rash cutâneo 5=tremores  
6=hipertermia 7=prurido 8=dor local 9=nefrotoxicidade 10=sonolência  
11=hipotensão 12=diarréia 13=alterações hepáticas 14=hipertensão  
15=alucinações 16= outra: \_\_\_\_\_

**CONDUTA ADOTADA**

( ) Não se aplica

1=medicamento suspenso 2=mudança de tratamento 3=alteração da posologia  
4=adição de tratamento específico 5=sem alteração 6=aumento no tempo de  
infusão 7=outra:\_\_\_\_\_

**OUTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS (pacientes com suspeitas de  
RAM):**

( ) Não se aplica

---

---

---

**DEMAIS OBSERVAÇÕES SOBRE AS SUSPEITAS DE RAM:**

( ) Não se aplica

---

---

## APÊNDICE B – Submissão do artigo 1

---

 **Paloma Ferraz** <onbehalf@manuscriptcentral.com> 18:30 (Há 5 minutos) ☆ ↶ ▾  
para mim, mim, stellape, gabriela.bckr, mafrank, denise.bueno ▾

 inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem Desativar para: inglês x

29-Oct-2017

Dear Miss Zamberlan Alvarez:

Your manuscript entitled "Análise de utilização de antimicrobianos em pacientes pediátricos com fibrose cística." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista Paulista de Pediatria.

Your manuscript ID is RPP-2017-0338.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista Paulista de Pediatria.

Sincerely,  
Revista Paulista de Pediatria Editorial Office

---

## APÊNDICE C – Submissão do artigo 2

RBFHSS/Confirmação de Envio de Artigo

Entrada x



RBFHSS <webmaster@sbrafh.org.br>

17:11 (Há 1 hora) ☆



para mim ▾



**Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**

*Brazilian Journal of Hospital Pharmacy and Health Services*  
*Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Servicios de Salud*

ISSN: 2179-5924

Olá **ANANDA YANA ZAMBERLAN ALVAREZ**, seu artigo foi enviado com sucesso para nossa revista. Todos os artigos enviados serão passados por processo de triagem e revisão. Aguarde novos emails com informações sobre a fase do processo em que se encontra seu artigo ou consulte através do link Meus Artigos Enviados.

Hello **ANANDA YANA ZAMBERLAN ALVAREZ**, your article was successfully sent to our magazine. All submissions will be passed through the screening process and review.

Wait for new mail with information about the phase of the process in which it is or see your article via the link 'Meus Artigos Enviados'

Artigo/Article ID: 001250

A revista agradece sua colaboração.  
The magazine welcomes your collaboration

**ANEXOS**

## ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA.

**Pesquisador:** Denise Bueno

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 59605516.1.0000.5327

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.760.862

**Apresentação do Projeto:**

É projeto de dissertação de mestrado do PPG de Assistência Farmacêutica da UFRGS.

**Resumo:**

**Introdução:** A fibrose cística é uma doença hereditária autossômica recessiva, comum entre caucasianos, caracterizada por uma alteração na produção e função do gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR). A doença se caracteriza pela disfunção generalizada das glândulas exócrinas, tornando espessas e viscosas as secreções, em especial, das glândulas mucosas nos pulmões e no trato gastrointestinal. As complicações

clínicas associadas a essas alterações incluem doenças respiratórias, insuficiência pancreática que conduz à má absorção de nutrientes, alterações endócrinas e hepáticas, entre outros. A doença respiratória se caracteriza pela obstrução das vias aéreas, causada pelo acúmulo de secreções purulentas viscosas e infecções recorrentes do trato respiratório. As secreções das vias aéreas tornam-se colonizadas por patógenos como

*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e micobactérias atípicas. Há uma preocupação crescente com as consequências clínicas das colonizações e das infecções causadas pelas bactérias, devido à rápida deterioração pulmonar e piora clínica em

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

**Bairro:** Bom Fim

**Cep:** 91.035-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.780-862

alguns pacientes. **Objetivo:** Analisar o perfil de utilização de antimicrobianos em internações de pacientes pediátricos com fibrose cística no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Metodologia:** O delineamento deste estudo será transversal e observacional, através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. O estudo será desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo um hospital público de direito privado, vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O

estudo avaliará as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2015. A amostra do estudo será por conveniência, ou seja, por demanda espontânea de internações ocorridas durante o período do estudo.

#### Introdução

A fibrose cística (FC), é uma doença hereditária autossômica recessiva, comum entre caucasianos, com incidência de 1:3000 nascidos vivos. Esta doença é caracterizada por uma alteração na produção e função do gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR) (O'SULLIVAN, 2009; ALVES, 2015). A triagem neonatal para esta patologia é realizada através da dosagem da Tripsina Imunoreativa (TIR) no recém-nascido. O diagnóstico da FC pode ser confirmado pelo teste do suor, considerado padrão ouro, que consiste na dosagem quantitativa de cloro e sódio no suor coletado pela iontoforese estimulado por pilocarpina em pelo menos duas aferições. O teste genético também é utilizado, onde se pode detectar mutações do gene CFTR através da análise de amostra de sangue (MISHA, 2008; O'SULLIVAN, 2009). A doença se caracteriza pela disfunção generalizada das glândulas exócrinas, tomando espessas e viscosas as secreções, em especial, das glândulas mucosas nos pulmões e no trato gastrointestinal (O'SULLIVAN, 2009). As complicações clínicas associadas a essas alterações incluem doenças respiratórias, insuficiência pancreática que conduz à má absorção de nutrientes, alterações endócrinas e hepáticas, entre outros (ALVAREZ, 2004; O'SULLIVAN, 2009). A doença respiratória se caracteriza pela obstrução das vias aéreas, causada pelo acúmulo de secreções purulentas viscosas e infecções recorrentes do trato respiratório. As secreções das vias aéreas tornam-se colonizadas por patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*,

*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) e micobactérias atípicas. Há uma preocupação crescente com as conseqüências clínicas das colonizações e das infecções causadas pelas bactérias, devido à rápida deterioração pulmonar e piora clínica em alguns pacientes (O'SULLIVAN, 2009; MARQUES, 2011; VANDEVANTER, 2015). O tratamento da FC é baseado em higiene broncopulmonar, nutrição

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **Cep:** 91.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** caphcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.790.862

adequada através de complementação de vitaminas, utilização de enzimas pancreáticas antes das refeições e em antibioticoterapia, tendo em vista os resultados da cultura e do antibiograma do escarro (O'SULLIVAN, 2009). Tem sido observado nos últimos anos que a antibioticoterapia intensa contra infecções bacterianas das vias aéreas é uma das condutas que mais

dramaticamente aumenta a expectativa de vida do paciente fibrocístico (LUTZ, 2011). Os antimicrobianos macrolídeos (azitromicina) têm sido utilizados contra *Haemophilus influenza*, já contra *Pseudomonas aeruginosa* tem-se empregado as penicilinas (ticarcilina, piperacilina) em associação com um aminoglicosídeo (gentamicina, tobramicina, ampicacina). Outras classes de fármacos também são utilizadas no tratamento das infecções bacterianas como, por exemplo, quinolonas, carbapenens e cefalosporinas. Raramente se utiliza monoterapia, devido ao desenvolvimento de resistência bacteriana quando se utiliza apenas um fármaco (O'SULLIVAN, 2009; LUTZ, 2011; ROEHMEL, 2014). Devido às múltiplas infecções bacterianas que os pacientes com FC apresentam durante a vida, há uma alta exposição destes a administração de antimicrobianos.

Estudos já demonstraram que reações adversas a esses medicamentos estão relacionadas a essa exposição, tornando-se um problema no manejo da FC (ROEHMEL, 2014). Reação adversa a medicamento (RAM) nada mais é do que qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresenta após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade (ANVISA, 2015). A primeira conduta após a detecção da RAM é evitar o uso do medicamento que a causou. No entanto, para muitos pacientes não existem mais opções terapêuticas disponíveis. Para este grupo, é indicado o método de dessensibilização, que representa a forma mais segura de reintroduzir o medicamento ao paciente (WHITAKER, 2011).

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o perfil de utilização de antimicrobianos em internações de pacientes pediátricos com fibrose cística no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Objetivo Secundário:

- Classificar os antimicrobianos mais utilizados;
- Verificar os patógenos causadores de infecção e/ou colonização;
- Verificar a prevalência das reações adversas a antimicrobianos;
- Analisar e classificar as RAMs quanto à causalidade;
- Verificar a conduta adotada pela equipe de saúde em relação às reações adversas identificadas.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 90.035-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.760.862

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os autores:

Riscos:

Os riscos para o desenvolvimento deste trabalho são mínimos, visto que os pesquisadores se comprometem em manter o sigilo de todas as informações confidenciais analisadas.

Benefícios:

Conhecer o perfil de utilização de antimicrobianos em pacientes pediátricos fibrocísticos e, através dos resultados, analisar maneiras de otimizar o seu uso durante a internação hospitalar destes pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Metodologia Proposta:

Tipo de estudo: O delineamento deste estudo será transversal e observacional, através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. Local: O estudo será desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo um hospital público de direito privado, vinculado a Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Amostra: O estudo avaliará as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística internados no Hospital de

Clínicas de Porto Alegre durante o período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2015. A amostra do estudo será por conveniência, ou seja, por demanda espontânea de internações ocorridas durante o período do estudo. Critérios de Inclusão: Serão incluídas no estudo as internações que apresentem prescrição de antimicrobiano(s) em pacientes com diagnóstico de fibrose cística, com idade entre 0 e 18 anos, durante o período do

estudo. Critérios de Exclusão: Serão excluídas do estudo as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística que não apresentarem os dados completos no prontuário online. Coleta de Dados: A coleta dos dados será retrospectiva e realizada pelo pesquisador em uma ficha previamente elaborada (APÊNDICE A). Para coleta de dados, o pesquisador conta com um sistema informatizado, onde possui acesso à prescrição, ao prontuário eletrônico e aos exames laboratoriais. Após a coleta, os dados serão armazenados em planilha do programa Excel®.

Variáveis: As variáveis avaliadas serão a faixa etária, sexo, causa da internação, tempo de internação hospitalar, mutação para fibrose cística, peso, cidade de origem, colonização, infecção atual, antimicrobianos utilizados, dose, via de administração, RAMs, conduta adotada pela equipe de saúde e determinação da causalidade da RAM. Análise dos dados: Os dados serão armazenados em banco de dados no Excel e processados no

programa Statistical Package for the Social Sciences – SPSS versão 22.0. Será realizada análise

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 91.035-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 e-mail: cep@hcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.760.862

descritiva que fornecerá frequências absolutas e relativas, médias, variâncias e desvios padrão. As faixas etárias pediátricas serão categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Europeia, que as classifica como: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos (CZARNIAK, 2015). Para analisar a dose dos antimicrobianos prescritos

irão ser consultadas bases de dados específicas. Para a determinação da causalidade da RAM será utilizado o algoritmo de Naranjo. Aspectos Éticos: De acordo com as exigências contidas na resolução nº 468 de 12 de dezembro de 2012, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos e prezando por procedimentos éticos neste estudo, este projeto será submetido para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídas no estudo as internações que apresentem prescrição de antimicrobiano(s) em pacientes com diagnóstico de fibrose cística, com idade entre 0 e 18 anos, durante o período do estudo.

**Critério de Exclusão:**

Serão excluídas do estudo as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística que não apresentarem os dados completos no prontuário online.

**Metodologia de Análise de Dados:**

**Análise dos dados**

Os dados serão armazenados em banco de dados no Excel e processados no programa Statistical Package for the Social Sciences – SPSS versão 22.0. Será realizada análise descritiva que fornecerá frequências absolutas e relativas, médias, variâncias e desvios padrão. As faixas etárias pediátricas serão categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Europeia, que as classifica como: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos (CZARNIAK, 2015).

Para analisar a dose dos antimicrobianos prescritos irão ser consultadas bases de dados específicas.

Para a determinação da causalidade da RAM será utilizado o algoritmo de Naranjo.

**Desenho**

O objetivo geral do estudo é analisar o perfil de utilização de antimicrobianos em internações de pacientes pediátricos com fibrose cística no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O delineamento deste estudo será transversal e observacional, através da análise retrospectiva de prontuários eletrônicos. O estudo será desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo um hospital

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.390 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **Cep:** 91.035-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.790.862

público de direito privado, vinculado a

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O estudo avaliará as internações dos pacientes com diagnóstico de fibrose cística internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período de Janeiro de 2014 a Dezembro de 2015. A amostra do estudo será por conveniência, ou seja, por demanda espontânea de internações ocorridas durante o período do estudo.

Hipótese:

Que os pacientes pediátricos fibrocísticos tenham acesso aos antimicrobianos de forma racional.

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

Propõe dispensa de TCLE e apresenta TCUD.

**Recomendações:**

Sugere-se revisar a hipótese do estudo, pois parece tratar-se de uma potencial aplicabilidade.

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

O projeto não apresenta pendências e está em condições de aprovação.

**Considerações Finais e critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 30/06/2016 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Projeto cadastrado no sistema WebGPPG sob número 16-0336.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. 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.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 91.035-900  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: caphcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.760.862

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_747233.pdf	05/09/2016 20:04:12		Aceito
Outros	delegacaodefuncoes.pdf	05/09/2016 20:03:18	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ANANDA.pdf	30/06/2016 21:25:55	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Folha de Rosto	AnandaFolhaddeRosto.pdf	30/06/2016 21:25:00	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Outros	UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	27/06/2016 23:04:46	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Outros	FICHA_DE_COLETA.pdf	27/06/2016 23:02:26	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO1.pdf	27/06/2016 22:58:49	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	27/06/2016 22:56:38	Ananda Yana Zamberlan Alvarez	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Outubro de 2016

Assinado por:  
José Roberto Goldim  
(Coordenador)

Endereço: Rua Rômulo Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Bom Fim CEP: 91.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3358-7640 Fax: (51)3359-7640 e-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

## ANEXO 2 – Normas para submissão da *Revista Paulista de Pediatria*

As informações para submissão estão disponíveis no *link*:

<http://www.scielo.br/revistas/rpp/pinstruc.htm>



Atualizado em  
Setembro 19, 2017

english  
español

submissão  
online

- ▶ sobre nós
- ▶ corpo editorial
- ▶ instruções aos autores
- ▶ assinaturas
- ▶ **métricas**
- ▶ SciELO
- ▶ Scimago

Indicador	2009-2016	Value
SJR		0.34
Cites		0.72

números ————— pesquisa de artigos

todos anterior atual próximo autor assunto pesquisa alfa

Revista Paulista de  
**PEDIATRIA**  
SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

**Pesquisa**

Entre uma ou mais palavras Todos os índices Neste Periódico Pesquisa

**Publicação de**  
**Sociedade de Pediatria de São Paulo**  
versão impressa ISSN 0103-0582 versão On-line ISSN 1984-0462

**Missão**  
Divulgar pesquisa de qualidade metodológica reconhecida, relacionada a temas que englobem a saúde da criança e do adolescente.

## ANEXO 3 – Normas para submissão da *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*.

As informações para submissão estão disponíveis no link:

[http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/docs/Normas\\_publicacao\\_revisao\\_2017.pdf](http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/docs/Normas_publicacao_revisao_2017.pdf)

f



### Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde

*Brazilian Journal of Hospital Pharmacy and Health Services*  
*Revista Brasileña de Farmácia Hospitalaria y Servicios de Salud*

Domingo, 29 de Outubro de 2017

**ISSN impresso: 2179-5924**  
**ISSN online: 2316-7750**

[:: Página Inicial](#)

- [Página Inicial](#)
- [Sobre a Revista](#)
- [Conselho Editorial](#)
- [Edições/Acesso aos Artigos](#)
- [Números Temáticos](#)
- [Assinar a Revista](#)
- [Renovar a Assinatura](#)
- [Seção de Autores](#)
- [Fale conosco](#)

---

RESTRITO

Revista Associada





A Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde constitui-se na publicação oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde - SBRAFH. Foi criada em 2010, sendo sua primeira edição publicada em dezembro de 2010. Até 2011 tinha periodicidade quadrimestral e, a partir de janeiro de 2012, tem periodicidade trimestral.

Caracteriza-se como periódico de circulação internacional, abrangendo predominantemente os países da América do Sul, embora seja também divulgado na América Latina e Europa, especialmente em Portugal e na Espanha.

---

The Brazilian Journal of Hospital Pharmacy and Health Services constitutes the official scientific publication of Brazilian Society of Hospital Pharmacy and Health Services - SBRAFH. It was created in 2010, with its first edition published in December 2010.

It is characterized as regular international circulation, predominantly covering the countries of South America, although it is also reported in Latin America and Europe, especially Portugal and Spain.

---

La Revista Brasileña de Farmacia Hospitalaria y de Salud constituye la publicación científica oficial de la Sociedad Brasileña de Farmacia Hospitalaria y Servicios de Salud - SBRAFH. Fue creada en 2010, con su primera edición, publicada en diciembre de 2010.

Publicidade



www.farmaciaupdate.com.br