



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

SHEILA FEITOSA RAMOS

**ANÁLISE DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS**

ARACAJU-SE

2023

SHEILA FEITOSA RAMOS

**ANÁLISE DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Divaldo Pereira de Lyra Junior
Coorientadora: Elisângela Costa Lima

ARACAJU-SE

2023

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

R175a	Ramos, Sheila Feitosa Análise de reações adversas a antimicrobianos em crianças hospitalizadas / Sheila Feitosa Ramos ; orientador Divaldo Pereira de Lyra Junior ; coorientadora Elisângela Costa Lima. – Aracaju, 2023. 193 f. : il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2023. 1. Ciências da saúde. 2. Efeitos colaterais de medicamentos. 3. Antimicrobianos. 4. Crianças hospitalizadas. I. Lyra Junior, Divaldo Pereira de, orient. II. Lima, Elisângela Costa, coorient. III. Título. CDU 615.065-053.2
-------	---

SHEILA FEITOSA RAMOS

**ANÁLISE DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS
HOSPITALIZADAS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Divaldo Pereira de Lyra Jr.
Universidade Federal de Sergipe

Coorientadora: Elisângela Costa Lima
Universidade Federal do Rio de Janeiro

1º Examinador: Alfredo Dias de Oliveira Filho
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Thelma Onozato
Universidade Federal de Sergipe

3º Examinador: Elisdete Maria Santos de Jesus
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

4º Examinador: Carina Carvalho Silvestre
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF Campus GV

PARECER: _____

AGRADECIMENTOS

Cada pessoa que cruzou o meu caminho me ensinou algo, inspirou-me, desafiou-me ou simplesmente me fez sentir feliz e amada. Dito isto, gostaria de expressar minha gratidão a todos e todas que contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

Agradeço primeiramente aos meus pais, Ednaldo e Evilma, pelo apoio, amor e por mesmo em meio às dificuldades, terem me dado a oportunidade de estudar, viver meus sonhos e não terem desistido de investir na minha educação. Quando criança, meu pai me fez acreditar que poderia conquistar tudo o que eu quisesse, ajudando-me a crescer acreditando em mim. Minha mãe apoiou minha formação e fica orgulhosa por ter uma filha "doutora" que, por meio da educação, pode ter um futuro "melhor" do que gerações anteriores. Sou imensamente grata por tudo que vocês fizeram e fazem por mim ao longo da minha vida. Amo vocês! Ao meu irmão Alan, fico feliz em ver você crescer e trilhar os seus próprios caminhos. Agradeço também a todos os meus familiares pela torcida!!!

Ao meu amor, Erik, que é o meu maior incentivador, motivador e está sempre me elevando. Obrigada por ser esse companheiro que está junto para tudo, que emana positividade e alegria em tudo que faz. A vida com você parece ter muito mais sentido, amo você e obrigada por ser tão incrível!! Estendo os agradecimentos aos seus familiares, em especial aos meus sogros, Nilza e Eliezer, que também se tornaram minha família!

As minhas irmãs de coração, Marcela, Manuela e Mayane. Com vocês aprendi que família também é quem a gente escolhe. Por muitos anos vocês foram casa, e não me refiro à lugar e sim a refúgio para compartilharmos momentos, sentimentos, histórias. Uma casa pode estar em qualquer lugar, então vocês continuarão sendo minha casa, independentemente de onde estivermos. Agradeço também a Samuel e Guilherme pela amizade e por todos os momentos que compartilhamos.

As minhas amigas de Paulo Afonso: Thallyne e Clarinha, Iza, Larissa, Stefany. Mesmo distantes fisicamente, cada uma em um lugar, com trajetórias e rotinas completamente diferentes, estamos sempre conectadas e torcendo uma pela outra. Amo encontrar vocês, mesmo que seja uma vez no ano. Vocês têm lugar especial no meu coração, sei que posso contar com vocês, assim como podem contar comigo.

Aos meus amigos Thiago, Jeovani, Jessica e Denner. Sou grata pela amizade de vocês, por todas as viagens, jogos, pizzas, diversões. Basta nos reunirmos que a farra está garantida. Estendo os agradecimentos a família de Thiago, dona Gisélia, seu Nivaldo e Flávia que sempre nos recebem com muito carinho.

Nesse caminho, conheci pessoas que foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Uma dessas pessoas foi o professor Dr. Divaldo Lyra Júnior, meu orientador. Ainda lembro da alegria que senti ao ser aprovada no processo seletivo do LEPFS em 2015. Mal sabia que aquela era apenas a primeira de tantas conquistas que construiríamos dali em diante. Lembro da primeira apresentação de PIBIC; ensaiamos e repassamos tudo. No dia da apresentação, Divaldo estava ali, orgulhoso e prestigiando com entusiasmo. Esse mesmo entusiasmo ia da apresentação de PIBIC, no início da vida acadêmica, até a seleção de concurso muitos anos depois. Divaldo sempre estava lá, mesmo que não concordasse com todas as ideias (risos), como um bom pai, apoiava e não soltava a mão. Sou eternamente grata professor. Levarei comigo e compartilharei tudo que aprendi ao longo de todos esses anos.

A professora Dra. Elisângela Lima, minha coorientadora, é apaixonada pelo que faz e logo nos encantou com a farmácia clínica na pediatria. Ela nos confiou a missão de desenvolver um trabalho maravilhoso, que resultou no meu mestrado e doutorado. Gratidão por todos esses anos de parceria e aprendizado, professora Elis. Agradeço também a equipe do multicêntrico que fez com que a realização desse trabalho fosse possível, em especial a Thaís Fernandes, amiga que esse projeto me proporcionou!

Agradeço a professora Dra. Alessandra Mesquita, por toda torcida e apoio. Nesse último ano começamos a trabalhar juntas na pesquisa do doutorado e passei a admirar ainda mais o seu trabalho como pesquisadora. Já admirava como professora, pelos anos que acompanhei a disciplina Assistência Farmacêutica. Gratidão por fazer parte da minha trajetória e por todos os ensinamentos.

A toda a família LEPFS, foram muitos anos fazendo parte desse grupo, sou privilegiada por ter conhecido tanta gente boa, que faz a diferença, que luta pelo que acredita, nesse lugar fui feliz demais.

Agradeço a Giulyane Targino que viveu esse doutorado junto comigo, seja pra rir, chorar ou compartilhar memes no instagram. Torço para que no futuro a gente possa rir disso tudo, de preferência tomando um cafezinho em Paris pra mudar um pouco os ares.

Agradeço aos meus amigos da pós-graduação que partilharam um pouco dessa trajetória comigo ao longo desses anos: Fernanda Valença, Fernando Castro, Elindayane Souza, Fernanda Prado, Francycelly Fonseca, Thaís Maria, Sylmara Pereira, Joyce Moura, Cinara Viana, Karine Aquino, Mayara Ribeiro e Quennia Resende.

Aos ICS que amo Laila, Laís, Lara, Millena, Lívia, Camille, Douglas e, em especial, a Jonas que me acompanhou no final desse doutorado, você é brilhante, obrigada por ser tão gentil e prestativo. Conta comigo!!!

Aos meus “veteranos” do LEPFS, sou feliz demais por ter convivido e aprendido tanto com vocês, tenho orgulho de dizer que além de amigos, são grandes inspirações: Kerilin Stancine, Sabrina Cerqueira, Vanessa Alves, Thaciana Alcântara, Dyego Carlos, Aline Dosea, Rafaela Silva, Lincoln Marques.

Aos professores Dr. Genival Araújo e Dr. Daniel Tenório, tive a sorte de acompanhar vocês no começo da vida acadêmica, profissionais dedicados e apaixonados pela profissão. Com certeza isso foi fundamental para minha formação, carregando comigo até hoje os ensinamentos de vocês. Gratidão!!!

Aos meus amigos da graduação: Bruna Hipólito, Jeferson Santos, Henrique Ilário, Daiane Franco, Gessyane Reis, Renata Ferraz, Jackson Macedo. Apesar da vida nos distanciar, coleciono memórias incríveis, dou risada relembando das histórias, foi tudo mais leve por causa de vocês. Torço por vocês e tenho um carinho enorme por cada um.

Aos professores integrantes da minha banca de qualificação e defesa de doutorado: Dr. Marco Prado, Dra. Thelma Onozato, Dr. Alfredo Dias, Dra. Elisdete de Jesus e Dra. Carina Silvestre. Escolhemos cada um de vocês com muito carinho, pois são inspiração para mim. Sou grata pela disponibilidade e pelas preciosas contribuições para uma tese melhor. Muito obrigada!!!

A todos os professores do curso de graduação em Farmácia da UFS.

Aos professores e colaboradores dos programas de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) e em Ciências da Saúde (PPGCS), em especial, a Érica, secretária do PPGCS, sempre tão prestativa, eficiente e gentil.

A Universidade Federal de Sergipe, ingressar em uma universidade pública foi um divisor de águas na minha vida, pois cresci tanto nesses dez anos. A educação é uma poderosa ferramenta de transformação que me fez quem sou e me deu o que tenho. Educar é uma luta árdua e cada conquista é coletiva. A escolha da permanência nesse caminho é a retribuição do que recebi e do desejo de transformar o caminho de outras pessoas.

Por fim, agradeço a CAPES e CNPq pelo apoio financeiro durante o mestrado e doutorado.

EPÍGRAFE

“Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem aprender a fazer o caminho caminhando, refazendo e retocando o sonho pelo qual se pôs a caminhar”

(Paulo Freire)

RESUMO

Introdução. As reações adversas medicamentosas (RAM) afetam especialmente as crianças hospitalizadas e contribuem para o aumento morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos para os sistemas de saúde. Os antimicrobianos são frequentemente envolvidos nessas reações devido à frequência e às consequências de seu uso. Desse modo, investigar as RAM relacionadas aos antimicrobianos em crianças pode contribuir para melhorar o entendimento sobre os fatores envolvidos, bem como auxiliar na elaboração de estratégias apropriadas para contribuir com a segurança desses pacientes. **Objetivo.** Analisar RAM a antimicrobianos em crianças hospitalizadas. **Métodos.** O estudo foi realizado em duas etapas. Na etapa 01 foi realizado um estudo de coorte multicêntrico prospectivo em 5 hospitais públicos durante 6 meses. Crianças de 0 a 11 anos e 11 meses que permaneceram internados por mais de 48 horas e usavam antimicrobianos prescritos por mais de 24 horas foram incluídas. Para analisar a causalidade e evitabilidade das RAM foram utilizadas as versões validadas para o português das ferramentas de causalidade e evitabilidade de Liverpool. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa com seres humanos (CEP: SE:2.801.684; CE:3.027.780; RJ:3.264.238; DF:4.273.903; RGS: 3.782.762). Na etapa 02 foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar o perfil das RAM moderadas e graves aos antimicrobianos em crianças hospitalizadas. A estratégia de busca foi realizada nas bases *Pubmed, Cochrane, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs e Cinahl* em abril de 2023. **Resultados.** Na etapa 01, um total de 1.020 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Destes, 152 pacientes tiveram 183 suspeitas de RAM. A maioria das reações foram relacionados ao sistema gastrointestinal (65,6%), seguido de reações cutâneas (18,6%). Em relação a causalidade, gravidade e evitabilidade, a maioria foi classificada como provável (58,5%), moderada (61,1%) e inevitável (56,2%), respectivamente. Nossos achados mostraram que as RAM foram associadas com aumento do tempo de internação ($P < 0,001$), aumento do tempo de terapia ($P < 0,015$), aumento dos dias de terapia ($P = 0,038$) e aumento do número de antimicrobianos prescritos por paciente ($P < 0,001$). Em relação a etapa 02, 30 artigos atenderam aos critérios de inclusão. As reações cutâneas foram as principais manifestações clínicas graves apresentadas na maioria dos artigos 19/30, com destaque para o eritema multiforme (71 casos), síndrome de Stevens-Johnson (72 casos) e necrólise epidérmica tóxica (22 casos). As principais classes de antimicrobianos envolvidas em RAM moderadas e graves foram penicilinas, cefalosporinas e sulfonamidas. Quanto aos principais desfechos encontrados, 30% (9/30) dos artigos mencionaram pelo menos um óbito e 46,7% (14/30) dos estudos relataram aumento do tempo de internação, necessidade de terapia intensiva e/ou transferência para outro hospital. Em relação às principais intervenções, 10% (3/30) dos artigos mencionaram maior monitoramento, suspensão, substituição medicamentosa ou prescrição de medicamento específico para a sintomatologia. **Conclusão.** A incidência de RAM em crianças hospitalizadas expostas a antimicrobianos foi de 14,9%. Sua ocorrência foi classificada como prováveis, de gravidade moderada e inevitáveis. As RAM foram significativamente influenciadas pelo tempo de internação e o número de antimicrobianos prescritos por paciente. Na revisão sistemática, a maioria das RAM moderadas e graves foram reações cutâneas com ênfase para eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. As principais classes envolvidas foram as penicilinas, cefalosporinas e sulfonamidas, e em relação aos antimicrobianos o maior número de RAM foi reportada para vancomicina, amoxicilina e amoxicilina com clavulanato. 30% dos artigos reportaram pelo menos uma morte relacionada a uma RAM moderada ou grave causada por antimicrobianos.

Palavras-chave: Reação adversa a Medicamento, antimicrobiano, crianças, hospital.

ABSTRACT

Introduction. Adverse drug reactions (ADRs) especially affect hospitalized children and contribute to increased morbidity, mortality, length of stay, and costs for health systems. Antimicrobials are often involved in these reactions due to the frequency and consequences of their use. Thus, investigating ADRs related to antimicrobials in children can help to improve understanding of the factors involved, as well as help in the development of appropriate strategies to contribute to the safety of these patients. **Aim.** To analyze ADRs to antimicrobials in hospitalized children. **Methods.** The study was carried out in two stages. In step 01, a prospective multicenter cohort study was carried out in 5 public hospitals for 6 months. Children aged 0 to 11 years and 11 months who remained hospitalized for more than 48 hours and used prescribed antimicrobials for more than 24 hours were included. To analyze the causality and preventability of ADRs, the validated Portuguese versions of the Liverpool causality and preventability tools were used. This study was approved by the Human Research Ethics Committee (CEP: SE:2,801,684; CE:3,027,780; RJ:3,264,238; DF:4,273,903; RGS: 3,782,762). **Results.** In stage 01, a total of 1,020 patients met the inclusion criteria. Of these, 152 patients had 183 suspected ADRs. The majority of reactions were related to the gastrointestinal system (65.6%), followed by skin reactions (18.6%). Regarding causality, severity and preventability, the majority were classified as probable (58.5%), moderate (61.1%) and inevitable (56.2%), respectively. Our findings showed that ADRs were associated with increased length of stay ($P < 0.001$), increased time on therapy ($P < 0.015$), increased days of therapy ($P = 0.038$) and increased number of antimicrobials prescribed per patient ($P < 0.001$). In relation to stage 02, 30 articles met the inclusion criteria. Skin reactions were the main serious clinical manifestations presented in most articles 19/30, with emphasis on erythema multiforme (71 cases), Stevens-Johnson syndrome (72 cases) and toxic epidermal necrolysis (22 cases). The main classes of antimicrobials involved in moderate and severe ADRs were penicillins, cephalosporins and sulfonamides. Regarding the main outcomes found, 30% (9/30) of the articles mentioned at least one death and 46.7% (14/30) of the studies reported an increase in hospitalization time, the need for intensive therapy and/or transfer to another hospital. Regarding the main interventions, 10% (3/30) of the articles mentioned greater monitoring, suspension, medication replacement or prescription of specific medication for the symptomatology. **Conclusion.** The incidence of ADR in hospitalized children exposed to antimicrobials was 14.9%. Its occurrence was classified as probable, moderate in severity and inevitable. ADRs were significantly influenced by length of stay and the number of antimicrobials prescribed per patient. In the systematic review, the majority of moderate and severe ADRs were cutaneous reactions with an emphasis on erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. The main classes involved were penicillins, cephalosporins and sulfonamides, and in relation to antimicrobials, the highest number of ADRs was reported for vancomycin, amoxicillin and amoxicillin with clavulanate. 30% of articles reported at least one death related to a moderate or severe ADR caused by antimicrobials.

Keywords: Adverse Drug Reaction, antimicrobial, children, hospital.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Definições adotadas na revisão sistemática

Quadro 2. Índice de qualidade (adaptado de *Smyth et al.*, 2012 e das Ferramentas de Avaliação Crítica do Instituto *Joanna Briggs*)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos hospitais selecionados (Brasil 2018-2020)

Tabela 2. Características gerais de pacientes em uso de antimicrobianos (n=1020, Brasil 2018-2020)

Tabela 3. Antimicrobianos sistêmicos prescritos para pacientes com RAM (n=1020, Brasil)

Tabela 4. Medicamentos relacionados a RAM em crianças hospitalizadas (RAM=183, Brasil)

Tabela 5. Caracterização das RAM por causalidade, gravidade e evitabilidade (RAM=183, Brasil)

Tabela 6. Associação entre ocorrência de RAM e sexo, histórico de alergia e internação anterior em unidade de terapia intensiva (n=1020, Brasil)

Tabela 7. Comparação entre a ocorrência de RAM (definida e provável) e as variáveis idade, LOS, LOT, DOT e número de antimicrobianos

Tabela 8. Preditores de variáveis de RAM definitivas e prováveis

Tabela 9. Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Tabela 10. Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Tabela 11. Proporção de RAM moderadas e graves relacionadas a antimicrobianos

Tabela 12. Avaliação crítica dos estudos incluídos nesta revisão sistemática atual

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: *diagrama de Veen* das definições de RAM.

Figura 2. Fluxograma descrevendo o número de crianças admitidas no estudo.

Figura 3. Fluxograma com o processo de seleção dos estudos

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ADRIC: Adverse Drug Reactions in Children

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

COVID 19: Coronavirus Disease 2019

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DOT: Days of Therapy

EAM: Eventos Adversos a Medicamentos

EM: Erros de Medicação

LAAT: Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool

LCAT: Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool

LEPS: Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social

LOS: Length of Stay

LOT: Length of Therapy

OMS: Organização Mundial da Saúde

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Estrutura da Tese	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1. Conceitos: Eventos Adversos a Medicamentos, Erros de Medicação e Reações Adversas a Medicamentos.....	21
2.2. Avaliação do tipo da RAM.....	23
2.3. Avaliação da causalidade da RAM.....	23
2.4. Avaliação da evitabilidade de RAM.....	25
2.5. Avaliação da gravidade de RAM.....	27
2.6. Uso de antimicrobianos em crianças	29
2.7. Impactos da RAM na pediatria: clínicos, econômicos e humanísticos	31
2.8. Farmacovigilância no contexto da segurança do paciente pediátrico.....	34
2.9. Histórico da tese	36
3. OBJETIVOS	40
3.1. Objetivo geral	40
3.2. Objetivos específicos.....	40
4. MÉTODOS.....	42
4.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas	42
4.1.1. Desenho do estudo e configurações.....	42
4.1.2. População do estudo e critérios de elegibilidade	42
4.1.3. Coleta de dados e acompanhamento.....	42
4.1.4. Medida de uso dos antimicrobianos sistêmicos	43
4.1.5. Classificação de medicamentos, RAM e incidência de RAM	43
4.1.6. Análise estatística	44
4.1.7. Aprovação ética	44
4.2. ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas.....	44
4.2.1. Pergunta da revisão.....	45
4.2.2. Estratégia de busca	45
4.2.3. Definições.....	45
4.2.4. Critérios de inclusão e exclusão	46
4.2.5. Seleção dos estudos	46
4.2.6. Extração de dados	46
4.2.7. Análise de qualidade metodológica	47
5. RESULTADOS.....	50

5.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas	50
5.1.1. Características dos hospitais e pacientes selecionados	50
5.1.2. Padrão de consumo de antimicrobianos.....	52
5.1.3. Avaliação de RAM	54
5.1.4. Avaliação de causalidade, gravidade e evitabilidade.....	57
5.1.5. Associação de RAM com variáveis independentes	58
5.1.6. Regressão logística	59
5.2. ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas.....	60
5.2.1. Características do estudo	61
5.2.2. Resultados principais relacionados a RAM.....	70
5.2.3. Proporção de RAM moderadas e graves relacionadas a ATB.....	79
5.2.4. Análise de qualidade metodológica	80
6. DISCUSSÃO	84
6.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas	84
6.2. ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas.....	87
7. CONCLUSÃO	92
7.1. Conclusão	92
7.2. Perspectivas	92
8. REFERÊNCIAS	95
9. APÊNDICES.....	121
10. ANEXOS	129



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos são considerados a intervenção de saúde mais comum na prática clínica para a prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças (HIRSCH et al., 2014; PEREIRA et al., 2019). Em pacientes hospitalizados, o uso de medicamentos é frequente e quando necessário, permite ao paciente melhor qualidade de vida e aumento da longevidade (CHOI et al., 2022; LEE; CHUNG, 2022). Entretanto, seu uso não é isento de riscos e, quando utilizado de maneira inadequada, estes podem causar às pessoas prejuízos clínicos, econômicos e humanísticos (KEMAL; SHEWAGA; SEMA, 2022; LEA et al., 2019; THARANON; PUTTHIPOKIN; SAKTHONG, 2022; WATANABE; MCINNIS; HIRSCH, 2018). Inúmeros problemas relacionados ao uso de medicamentos têm sido amplamente relatados na literatura, dentre as quais se destacam os eventos adversos a medicamentos (EAM) (ALRUTHIA et al., 2019; COLEMAN; PONTEFRAC, 2016; GOEDECKE et al., 2016).

Uma revisão de escopo avaliou 25 estudos conduzidos em 27 países para investigar a ocorrência de eventos adversos em hospitais com mediana geral de 10%, considerada perigosa para os pacientes. Desse número, metade foi considerada evitável e 7,3% levaram a desfechos fatais (SCHWENDIMANN et al., 2018). Dentre eventos adversos que acometem os pacientes, destacam-se as Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Estas podem ser definidas como qualquer resposta prejudicial ou desagradável e não intencional resultante da intervenção relacionada ao uso de um medicamento pela via recomendada e em doses apropriadas durante a prática clínica (EDWARDS; ARONSON, 2000; FANG et al., 2017). Ademais, problemas para segurança do paciente contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade, redução da qualidade de vida relacionada a saúde, além de representarem ônus financeiro para o sistema de saúde (ALENZI et al., 2022; LI et al., 2022; NOGUEIRA GUERRA et al., 2015; POUDEL et al., 2017; RYDBERG et al., 2016).

Dentre os grupos populacionais mais suscetíveis ao desenvolvimento da RAM, estão as crianças. Estima-se que uma a cada dez crianças hospitalizadas pode apresentar uma RAM (CHOONARA, 2013). Segundo a maior revisão sistemática sobre o tema, as taxas de incidência de RAM em crianças hospitalizadas chegaram até 16,8% (SMYTH et al., 2012a). Ademais, essa população apresenta variações fisiológicas e bioquímicas que podem comprometer a absorção, biodisponibilidade, metabolização e eliminação dos fármacos, quando comparados aos adultos (ELZAGALLAI; GREFF; RIEDER, 2017; GARCÍA-LÓPEZ et al., 2017). Assim, a limitação de dados e particularidades do grupo tornam a segurança dos medicamentos um desafio (BAIDYA et al., 2017).

Dentre os principais medicamentos que causam RAM neste grupo estão os antimicrobianos (SAKAMOTO et al., 2022; SMYTH et al., 2012a). Estes medicamentos estão entre os agentes terapêuticos mais prescritos para pacientes hospitalizados em diversos países, incluindo o Brasil (RAMOS et al., 2021a). Um estudo realizado para avaliar os fatores de risco para o surgimento de RAM em crianças hospitalizadas, destacou o aumento do número de medicamentos prescritos, história prévia das RAM e o uso de algumas classes de medicamentos, dentre os quais antimicrobianos de uso sistêmico (ANDRADE; LOBO; DA SILVA, 2017). Apesar dessa classe ser essencial para o tratamento de várias enfermidades, seu uso está associado a diversos problemas como resistência bacteriana, eventos adversos, inclusive RAM (AYOBAMI et al., 2022; ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS, 2022).

A avaliação de RAM no ambiente hospitalar é um processo multiprofissional e depende de fatores como envolvimento da equipe, ferramentas eficientes para avaliação, detecção e notificação dessas reações, recursos humanos, estrutura e conhecimento técnico (JORDAN et al., 2018a; KURIAN et al., 2016a). Para garantir a segurança das crianças, os profissionais envolvidos no processo de uso de medicamentos devem se envolver nos programas de farmacovigilância, atualizando-se por meio do compartilhamento de informações construtivas, boa comunicação entre a equipe e educação continuada sobre o uso seguro de medicamentos (SHARMA et al., 2017).

Neste contexto, é importante conhecer as principais RAM em crianças, suas características, principais medicamentos implicados e desfechos. Uma vez determinada frequência, causalidade, gravidade e evitabilidade é possível melhorar o entendimento sobre essas RAM e seus impactos negativos, permitindo a elaboração de estratégias e intervenções apropriadas para contribuir com a segurança desses pacientes (BAO et al., 2018; SAINT-MARTIN et al., 2016). Ademais, a realização desses estudos permite gerar evidências clínicas para a ciência, profissionais de saúde e formuladores de políticas públicas a fim de alcançar melhoras sustentáveis na qualidade da assistência para esses pacientes (GARCÍA-LÓPEZ et al., 2017; ITHNIN et al., 2017).

Frente ao exposto, são necessárias evidências científicas consolidadas sobre RAM a antimicrobianos em crianças hospitalizadas e o impacto de reações graves nessa mesma população. Portanto, é necessário conhecer essas RAM na pediatria e futuramente incorporar intervenções capazes de atuar na prevenção e controle desses danos em crianças.

1.1.Estrutura da Tese

Esta Tese de Doutorado foi estruturada conforme Instrução Normativa nº 02/2018 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (PPGCS/UFS), que estabelece as normas para apresentação das teses, dissertações e demais trabalhos acadêmicos. Esta Instrução Normativa pode ser acessada pelo link: https://www.sigaa.ufs.br/sigaa/public/programa/documentos.jsf?lc=pt_BR&id=131&idTipo2.

Portanto, esta Tese será apresentada no formato tradicional, contendo os seguintes campos obrigatórios: Introdução, Revisão da literatura, Objetivo (s), Métodos, Resultados, Discussão e Considerações finais.

A presente tese consiste em dois artigos interligados, cada um abordando uma perspectiva distinta sobre RAM a antimicrobianos. O primeiro artigo oferece um panorama das RAM a antimicrobianos em crianças hospitalizadas em diferentes regiões do Brasil. O fato de ser um estudo multicêntrico aumenta a representatividade e a generalização dos resultados. Essa abordagem pode permitir uma visão mais abrangente das reações adversas em diferentes contextos hospitalares. Os achados desse estudo inicial são importantes, pois fundamentaram a concepção do segundo artigo, por meio de um recorte focado na gravidade dessas reações. O segundo artigo, aprofunda-se na análise de RAM graves, permitindo a compreensão mais aprofundada dos impactos e desfechos associados a esses eventos. Dessa maneira, ambos os artigos se complementam e podem contribuir para a compreensão e gestão das reações adversas a medicamentos em crianças hospitalizadas, orientando práticas clínicas futuras e destacando áreas que exigem mais pesquisa e desenvolvimento. Ao final da tese, encontram-se, em anexo, as propostas dos artigos elaborados:

Artigo 01: “Adverse Drug Reactions to Anti-infectives in Hospitalized Children: A Multicenter Study in Brazil”, Publicado no periodico Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, que possui fator de impacto 3.2 e Qualis A1. Este artigo atende ao primeiro objetivo específico da tese.

Artigo 02: “Reações Adversas a Medicamentos antimicrobianos em crianças hospitalizadas: uma revisão sistemática”, submetido no British Journal of Clinical Pharmacology, que possui fator de impacto 3.4 e Qualis A1. Este artigo atende ao segundo objetivo específico da tese.



REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Conceitos: Eventos Adversos a Medicamentos, Erros de Medicação e Reações Adversas a Medicamentos

As definições envolvendo EAM, erros de medicação (EM) e RAM comumente são confundidas até mesmo pelos profissionais de saúde devido as diferenças sutis das definições (KUMAR; SHARMA; KAPOOR, 2017). Os EAM podem ser definidos como qualquer ocorrência clínica que surja durante a farmacoterapia, mas sem necessariamente ter relação causal com o medicamento (KUMAR; SHARMA; KAPOOR, 2017). A Organização Mundial da saúde (OMS) define como “qualquer incidente relacionado à assistência à saúde que cause danos ao paciente” (WORLD HEALTH ORGANIZATION; SAFETY, 2010).

Dentre os eventos adversos, estão os EM, estes podem ser definidos como “qualquer evento evitável que possa causar dano ao paciente ou que implique em utilização inapropriada dos medicamentos, quando estes estão sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente consumidor. Esses incidentes podem estar relacionados com a prática profissional, com os procedimentos ou sistemas, incluindo falhas na prescrição, comunicação, etiquetagem, envasamento, denominação, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação e utilização de medicamentos” (NCC MERP, 2023). Assim, todo dano resultante da farmacoterapia é um EAM, e todo dano resultando do uso inadequado do medicamento compreende um EM.

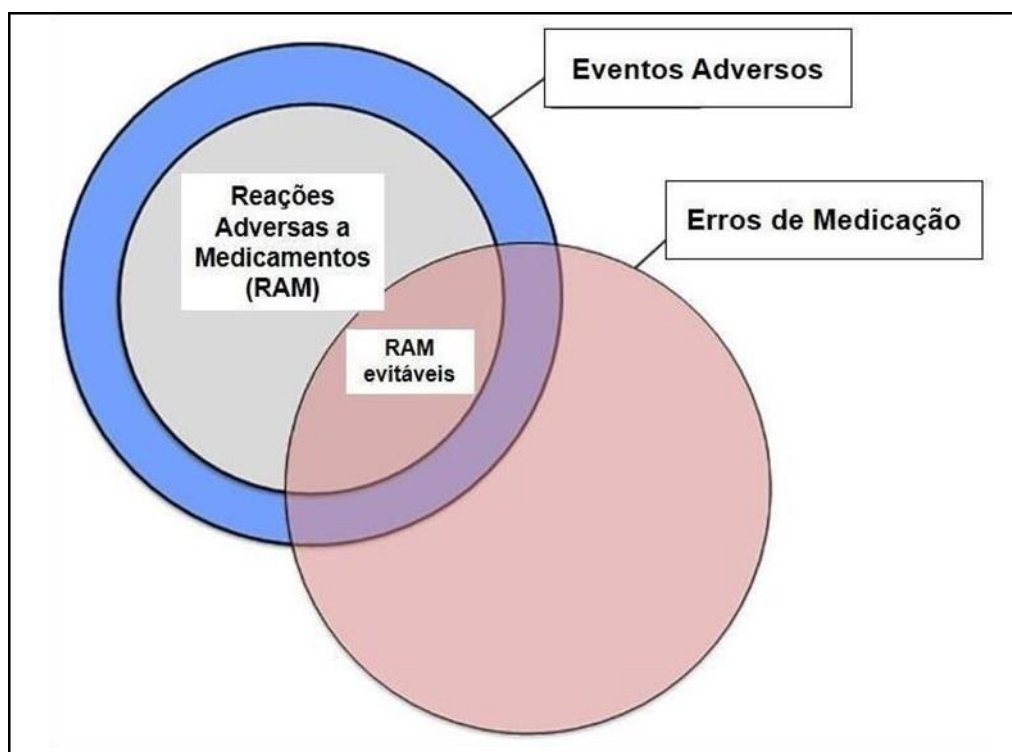
Nesse contexto, estão inseridas as RAM, que embora tenham conceitos antigos e disseminados, há divergências na literatura em relação a definição. De acordo com a definição da OMS (OMS, 1972), RAM podem ser entendidas como: “uma resposta nociva e não intencional a um medicamento que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Essa definição é amplamente aceita e difundida, entretanto, o uso do termo “nocivo” foi criticado por especialistas por parecer subjetivo. As críticas estão relacionadas a falta de clareza da definição, pois não fica evidente se o termo “nocivo” inclui todas as reações, independentes de quão leves estas sejam (ARONSON; FERNER, 2003; EDWARDS; ARONSON, 2000). As falhas e subjetividade nas definições pode dificultar a comparação entre os estudos e a identificação de RAM clinicamente relevantes (SCHWENDIMANN et al., 2018).

O presente estudo adotou a definição proposta por (EDWARDS; ARONSON, 2000), que sugere RAM como “reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada

ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento”. Tal definição parece mais apropriada por permitir explorar a ocorrência de RAM devido a erros de medicação e atender melhor a atual realidade. Além disso, é bem aceita por pesquisadores da área e adotada por vários estudos relacionados ao tema (LEE; PARK; AHN, 2019; SCHWANEBERG et al., 2019; TROOBOFF; IRIBARNE, 2019).

Diante do exposto, pode-se afirmar que o dano resultante do uso de medicamento é um EAM; que o dano decorrente do uso inadequado de um medicamento compreende um EM, e que o dano consequente do uso nas doses corretas corresponde a uma RAM. Assim, toda RAM é um EAM, mas nem todo EAM é uma RAM (MORIMOTO et al., 2004).

Figura 1: diagrama de Veen das definições de RAM.



Fonte: adaptado de Wolfe (2018)

2.2. Avaliação do tipo da RAM

Definir o tipo da reação é importante, pois assim é possível pensar na etiologia, frequência e impactos na vida do paciente. De acordo com (EDWARDS; ARONSON, 2000) as classificações das RAM, inicialmente, podiam ser classificadas em dois tipos: A e B. O tipo A está relacionado à dose e compreende os efeitos farmacológicos aumentados e previsíveis decorrentes de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais. Este tipo de reação tem alta incidência e morbidade, porém baixa taxa de mortalidade e podem ser tratadas ajustando a dose.

Em contraste, o tipo B compreende as reações que possuem efeitos farmacológicos totalmente imprevisíveis e anormais (bizarros), mesmo que o medicamento seja administrado nas doses habituais. Não são dose-dependentes e apesar de ter baixa incidência e morbidade, a mortalidade pode ser alta (ARONSON; FERNER, 2003; ELZAGALLAAI; GREFF; RIEDER, 2017). A fim explorar e abranger todos os eventos, surgiu a necessidade de expandir essa classificação e incluir outros tipos de RAM, a saber (ELZAGALLAAI; GREFF; RIEDER, 2017):

- Tipo C: são as reações crônicas geralmente relacionadas à dose e ao tempo de uso do medicamento. São RAM ocasionadas por doses cumulativas, que podem precisar de medidas como diminuição gradual da dose para retirada.
- Tipo D: são reações que acontecem tempos depois do uso do medicamento (tardias). São incomuns e normalmente estão relacionadas às doses.
- Tipo E: são reações incomuns relacionadas à abstinência, que ocorrem logo após a retirada do medicamento ou fim do tratamento.
- Tipo F: são reações comuns que ocorrem como resultado de falhas inesperadas na terapia.

2.3. Avaliação da causalidade da RAM

A avaliação da causalidade é um componente importante da farmacovigilância, uma vez que contribui para a identificação correta e segura de RAM (FORNASIER et al., 2018). Por meio dessa identificação é possível alimentar sistemas de vigilância, detectar alertas para fins regulatórios, mapear RAM frequentes e permitir a elaboração de estratégias para redução de danos (COCA; COCA-ASENSIO; ESTEBAN BUENO, 2022). A avaliação da causalidade

consiste na investigação da probabilidade de que um medicamento suspeito seja a causa de uma RAM observada, ou seja, é a relação de causa- efeito desta reação e o medicamento suspeito (WORLD HEALTH ORGANIZATION; SAFETY, 2010).

Essa avaliação pode ser feita com ferramentas específicas de avaliação de causalidade, por profissionais de Saúde como médicos, farmacêuticos, enfermeiros (JORDAN et al., 2018a; SEID et al., 2018). Entretanto, ainda existem muitos desafios quanto à avaliação de causalidade de RAM, pois embora haja vários métodos disponíveis, nenhum é considerado padrão-ouro (UM; ABUZGAIA; RIEDER, 2023). Além disso, ainda há desconhecimento por parte dos profissionais de saúde sobre como avaliar uma RAM, quem deve avaliar, com que ferramenta avaliar e o que fazer com o resultado encontrado (SHARIF et al., 2022).

Dentre os métodos utilizados para avaliação de causalidade, existe o julgamento de especialistas que são avaliações individuais baseadas em conhecimentos e experiências da prática. Existem as abordagens Bayesianas que a partir de informações epidemiológicas específicas, calculam a probabilidade para estimar a RAM. Por fim, existem os algoritmos que são conjuntos de perguntas específicas com pontuações associadas para calcular a probabilidade de uma relação de causa-efeito (AGBABIAKA; SAVOVIĆ; ERNST, 2008; MASCOLO et al., 2017; THÉOPHILE et al., 2013). Apesar de não haver um padrão ouro, os algoritmos se destacam em relação aos outros métodos. Isto ocorre porque o julgamento de especialistas pode não ter boa confiabilidade entre os avaliadores e os métodos Bayesianos podem ser demorados, requer estrutura e recursos, além do nível elevado de dificuldade (BEHERA et al., 2018).

Diversos algoritmos foram desenvolvidos e atualizados ao longo dos anos para avaliar causalidade de RAM como o algoritmo de Karch e Lasagna (1977), o algoritmo de Naranjo (1981), o algoritmo de Jones (2011), a ferramenta de Du para neonatos (2013), os critérios do Centro de Monitoramento da Organização Mundial da Saúde-Uppsala (OMS-UMC, 2013) e o método francês (2016) (DU et al., 2013; KARCH; LASAGNA, 1977; MIREMONT-SALAMÉ et al., 2016; NARANJO, 1981; OMS, 2013; SRINIVASAN; RAMYA 2011). Apesar de nenhuma das ferramentas de avaliação de causalidade terem sido universalmente aceitas, atualmente, os critérios da OMS (2013) e o algoritmo de Naranjo (1981) são as ferramentas mais difundidas e utilizadas na literatura (SHUKLA et al. 2021).

A ferramenta da OMS é a avaliação de causalidade usada pelo Programa da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos. Esta foi desenvolvida com proposta de ser uma ferramenta prática para avaliação de relatos de casos. Além disso, é um método que tem como base o conhecimento em farmacologia clínica e a qualidade da documentação dos relatos

de caso de RAM (OMS, 2013). O algoritmo de Naranjo (1981), por sua vez, foi desenvolvido há 40 anos para fins de pesquisa. Ele contém dez itens ponderados com valores numéricos que geram uma construção para produzir uma pontuação total, resultando em categorização do evento como: improvável, possível, provável ou definida. Quanto mais próximo o resultado do “definida” maior é a relação causa-efeito do medicamento e RAM. Cada item é baseado em conceitos, incluindo temporalidade, plausibilidade biológica e exposição anterior com o medicamento (NARANJO et al., 1981). De acordo com estudos que avaliaram a causalidade de RAM, apesar do algoritmo de Naranjo (1981) ser uma das ferramentas mais utilizadas para essa avaliação, sua sensibilidade tem sido questionada por pesquisadores da área (BELHEKAR; TAUR; MUNSHI, 2014; SHUKLA et al., 2021; MITTAL; GUPTA, 2015).

Os autores afirmam que por ser uma ferramenta desenvolvida inicialmente para fins de pesquisa clínica, algumas questões não se aplicam aos dias atuais, como por exemplo: “foi aplicado placebo ao paciente” “os níveis de concentração plasmática tinham níveis tóxicos?” Essas atividades não são realizadas na prática clínica, fazendo com que essas questões não sejam pontuadas na ferramenta e desse modo a sensibilidade do resultado fica comprometido. Ademais, estes instrumentos não foram especificamente validados para crianças (GALLAGHER et al., 2011; GOLDMAN et al., 2019; MITTAL; GUPTA, 2015; SEGER; BARKER; MCNAUGHTON, 2013).

Mais recentemente, membros do programa *Adverse Drug Reactions in Children* (ADRIC), da Inglaterra, desenvolveram trabalhos relacionados à RAM em crianças e identificaram a necessidade de desenvolver uma nova ferramenta para avaliar a sua causalidade após dificuldades encontradas utilizando a ferramenta de Naranjo. O novo algoritmo denominado Ferramenta de Avaliação da Causalidade do Liverpool (LCAT) foi desenvolvido por uma equipe multidisciplinar a fim de superar alguns desafios encontrados na proposta de Naranjo e no formato de fluxograma, que facilita o seu entendimento e uso (GALLAGHER et al., 2011). Assim, o presente estudo optou pela utilização do novo instrumento desenvolvido pelo programa ADRIC.

2.4. Avaliação da evitabilidade de RAM

Assim como a avaliação da causalidade, é necessário destacar a importância da avaliação da evitabilidade, a fim de conhecer RAM evitáveis e propor estratégias para preveni-las. Crianças internadas podem apresentar alto risco de erros de medicação e eventos adversos a medicamentos, sendo parte considerada evitável (IFTIKHAR et al., 2018; MI; ZENG; ZHANG, 2022). Um estudo identificou eventos adversos evitáveis a medicamentos e fatores

que contribuem para seu desenvolvimento, dos 1.356 registros de eventos adversos revisados, 869 (64,1%) dos eventos adversos a medicamentos foram considerados pelos avaliadores como provavelmente ou definitivamente evitáveis. Ainda de acordo com os autores, os fatores contribuintes comuns incluíram instruções inadequadas ao paciente, monitoramento e acompanhamento e reavaliações após as mudanças na medicação (WOO et al., 2020). Em relação a incidência de RAM evitáveis, um recente *overview* estimou uma variação de 0,006% a 13,3% a cada 100 pacientes entre 32 revisões sistemáticas (WOLFE et al., 2018).

A avaliação da evitabilidade consiste na investigação para determinar se uma RAM poderia ter sido evitada (ARONSON; FERNER, 2010). As RAM evitáveis incluem reações causadas por erros de medicação, sejam atos de omissão, medicamento inapropriado, dose incorreta, tempo de infusão incorretos, administração de um medicamento a um paciente com alergia conhecida, monitoramento inadequado ou outros erros (ARONSON; FERNER, 2010). Essa investigação pode ser feita por meio de algoritmos validados, como na revisão sistemática realizada por (HAKKARAINEN et al., 2013) no qual foram encontrados 18 instrumentos para avaliar evitabilidade, porém estes apresentaram evidências limitadas quanto a validade e a confiabilidade.

Em uma revisão sistemática realizada por Smyth e colaboradores (2012) para investigar RAM em crianças hospitalizadas, dos 102 estudos identificados, apenas 19 avaliaram a evitabilidade, com taxas que variavam de 7% a 98%, mesmo quando realizada nos mesmos cenários. Esses dados reforçaram que a evitabilidade ainda não é uma avaliação comumente realizada nos estudos de RAM, e quando são realizadas, possuem diferenças importantes (SMYTH et al., 2012a). Assim, o processo de avaliação da evitabilidade é complexo e descrito de maneira imprecisa, além de possuir diferentes conceitos na literatura, o que dificulta a comparação e interpretação entre os estudos (OLIVIER-ABBAL, 2016).

As ferramentas mais utilizadas para avaliar evitabilidade são as escalas de Hallas (1990) e Schumock e Thornton (1992) (HALLAS et al., 1990; SCHUMOCK; THORNTON, 1992). A ferramenta proposta por Hallas (1990) consiste em três categorias, com diferentes descrições, a fim de auxiliar o avaliador na determinação de qual categoria é apropriada para cada tipo de reação. As categorias são: Definitivamente evitável, Possivelmente evitável e não evitável e inestimável.

A ferramenta de Schumock e Thornton (1992), por sua vez, consiste em sete perguntas com respostas dicotômicas, apenas sim ou não, e se a resposta for sim, em qualquer uma das

perguntas, a reação é considerada evitável. As perguntas são: 1. O medicamento envolvido na reação adversa não foi considerado apropriado para a condição clínica do paciente? 2. A dose, a rota e a frequência de administração não são adequadas para a idade, peso e estado de doença do paciente? 3. Foi necessário o monitoramento da farmacoterapia do medicamento ou outros testes laboratoriais necessários não foram realizados? 4. Houve histórico de alergia ou RAM anteriores? 5. Uma interação medicamentosa envolvida na RAM? 6. Foi documentado um nível tóxico de fármaco no soro? 7. Houve má conduta clínica envolvida na reação?

Embora esses instrumentos tenham como vantagem a rápida utilização, esses métodos apresentam algumas desvantagens, como por exemplo, no caso de Hallas et al., (1990), necessita da dependência clínica da experiência e opinião do avaliador para decidir qual a melhor categoria para reação em questão. Por sua vez, Schumock e Thornton (1992) determinam a evitabilidade com base na adequação da prescrição ou escolha do tratamento (questão 1 e 2), o que na prática significa ter conhecimento abrangente do tratamento ideal para todas as condições representadas ou seria necessário que a equipe consultasse especialistas envolvidos para fornecer a justificativa para o tratamento, o que na prática não seria viável (BRACKEN et al., 2017; EDWARDS; ARONSON, 2000).

Posteriormente, foi desenvolvida uma nova ferramenta para avaliação de evitabilidade validada para o uso em pediatria, com base na escala modificada de Hallas (1990) denominada ferramenta de avaliação de evitabilidade de Liverpool (LAAT) (BRACKEN et al., 2017). O instrumento possui formato de fluxograma, com o intuito de torná-lo fácil e consistente de usar, além de propor reduzir a subjetividade envolvida nas avaliações de evitabilidade. As perguntas foram projetadas para orientar o avaliador por meio de um caminho específico para uma das quatro categorias de evitabilidade: definida, provável, possível, improvável. O LAAT foi validado para o uso em crianças, mas também pode ser usado em outras configurações (BRACKEN et al., 2017). Assim, o presente estudo irá utilizar o LAAT para avaliação de evitabilidade de RAM em crianças hospitalizadas.

2.5. Avaliação da gravidade de RAM

As RAM, especialmente graves, possuem impacto relevante para os pacientes e sistemas de saúde, como aumento no tempo de internação e aumento no risco de readmissão e mortalidade hospitalar (WALTER et al., 2017). Em um estudo observacional realizado na África para investigar a mortalidade causada por RAM em crianças hospitalizadas, foi observado que, das 1.001 crianças acompanhadas, 15 (1,5%) morreram por causa de uma RAM.

Ainda de acordo com os autores, os principais medicamentos envolvidos foram os antimicrobianos utilizados para tratar tuberculose e a maioria 14 (93,8%) dessas reações foram consideradas evitáveis (ANGAMO et al., 2018). Em adultos, as RAM contribuíram para a morte de 2,9% das internações médicas e 56 das 357 mortes (16%) foram relacionadas à RAM. Destas, 43% foram consideradas evitáveis, destacando a necessidade de fortalecer os sistemas de treinamento e apoio dos profissionais de saúde (MOUTON et al., 2015).

Em uma revisão retrospectiva ao longo de três anos para investigar RAM em um hospital pediátrico foi observada a ocorrência de 166 reações graves em 163 pacientes. As RAM foram comumente associadas a antimicrobianos (48%), antineoplásicos (10%) e antiepilépticos (10%). Além disso, 22 desses pacientes precisaram de internação na unidade de terapia intensiva pediátrica por uma média de três dias. O custo médio estimado de saúde associado a RAM graves foi de US\$ 4.055,5 (YU et al., 2019). Além das complicações durante a hospitalização, as RAM impactam na readmissão hospitalar, como observado por Banholzer e colaboradores (2021), que das 4.792 admissões, 1.294 (14%) eram reinternações de emergência causada por uma RAM dentro de 30 dias após a alta (BANHOLZER et al., 2021).

No Brasil, um estudo investigou óbitos por eventos adversos a medicamentos registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade de 2008 a 2016. Foi observado um aumento no número de óbitos associados aos eventos neste tempo, com taxa de mortalidade por 1 milhão de habitantes variando de 8,70 a 14,40. Além disso, as maiores taxas de eventos foram observadas entre indivíduos com 60 anos ou mais (39,8/1 milhões) e crianças menores de um ano (22,0/1 milhões) (MARTINS et al., 2022). Em crianças, foram avaliados relatos espontâneos de suspeitas de RAM reportados ao sistema de Farmacovigilância Brasileiro entre 2008 e 2013. Foram relatadas 3.330 suspeias de RAM durante o estudo, aproximadamente 60% foram classificados como eventos graves e foram registradas 75 mortes. Ainda de acordo com o estudo, os antimicrobianos como vancomicina, ceftriaxona, oxacilina e anfotericina foram os mais envolvidos (LIMA et al., 2019).

A avaliação da gravidade da RAM é importante, pois por meio deste parâmetro é possível direcionar a intervenção a ser realizada, como por exemplo, maior monitoramento do paciente, suspensão ou troca do medicamento que está causando o dano. As RAM podem ser classificadas em cinco níveis, de acordo com a gravidade, a saber (“Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)”, 2017):

GRAU 1 – leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção;

GRAU 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc.;

GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos;

GRAU 4 – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

GRAU 5 – morte relacionada ao evento adverso.

É importante destacar que a classificação e a notificação sobre a gravidade dos medicamentos envolvidos podem ser úteis para incentivar ações regulatórias, disseminar o conhecimento sobre o tema, bem como melhorar o uso seguro de medicamentos em crianças.

2.6. Uso de antimicrobianos em crianças

Recentemente, os sistemas de saúde em todo mundo enfrentaram um colapso causado pela pandemia do *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). O SARS-CoV2, nova cepa do coronavírus responsável por causar a doença, originou-se na China em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou pelo mundo, provocando uma pandemia (UMAKANTHAN et al., 2020). Apesar da natureza viral da doença, a prescrição de antimicrobianos aumentou tanto para adultos, quanto para crianças infectadas com COVID-19, em parte devido a suspeitas de infecção bacteriana, levando ao uso desnecessário desses medicamentos (LANGFORD et al., 2020; LANSBURY et al., 2020). O impacto do uso desnecessário dos antimicrobianos a longo prazo pode gerar prejuízos, principalmente na resistência antimicrobiana e exposição dos pacientes a riscos de eventos adversos a medicamentos (LANGFORD et al., 2021).

Na prática, os antimicrobianos se tornaram importante fator de transição epidemiológica caracterizada por redução na morbidade e mortalidade causadas por doenças infecciosas, principalmente na infância (BORGES, 2017; ZUCKERMAN et al., 2014). Estes medicamentos são substâncias capazes de eliminar ou impedir a multiplicação de bactérias e por isso são utilizados no tratamento de infecções bacterianas (BROWNE et al., 2021). Estima-se que os

antimicrobianos representam a classe terapêutica mais prescrita para crianças (EMYINUMARU et al., 2019; SANTOS et al., 2011). No entanto, existe a preocupação mundial com o uso irracional desses medicamentos que podem ocasionar danos ao paciente, podendo levar a admissão hospitalar ou até prolongar a hospitalização (GAVRILOVICI et al., 2022; GOURISHANKAR et al., 2020; SOUROUR et al., 2023).

O principal motivo de internações, morbidade e mortalidade que levam ao uso de antimicrobianos, principalmente em crianças menores de cinco anos, são as infecções do aparelho respiratório (BHURTEL; POKHREL; KALAKHETI, 2022; WILLIAMS et al., 2002). Em um estudo multicêntrico realizado para identificar práticas de prescrição de antimicrobianos e erros entre pacientes pediátricos hospitalizados com infecção do trato respiratório, foi observado que as classes mais prescritas foram as penicilinas (52,4%), cefalosporinas (16,8%) e macrolídeos (8,9%). No geral, 40,8% dos casos tiveram erros de prescrição de antimicrobianos relacionados a dose errada (19,9%), frequência errada (18,9%) e terapia duplicada (18,1%) (IFTIKHAR et al., 2019).

Em um estudo observacional realizado com o objetivo de estudar a prescrição de antimicrobianos em pacientes pediátricos hospitalizados e determinar a prevalência do uso inadequado de antimicrobianos e os principais tipos de erros de prescrição. Foi observado que das 535 prescrições de antimicrobianos, 216 (56,1%) foram usados de forma inadequada nos pacientes e houveram 39 (26%) combinações desnecessárias de antimicrobianos. A maioria dos erros ocorreu na frequência da dose (55,7%), seguida da indicação (25,8%), via de administração (16,1%) e posologia (2,6%) (OĞUZ et al., 2021).

Em outro estudo realizado por Fox-Lewis e colaboradores (2018) para determinar tendências, taxas de mortalidade e custos de resistência antimicrobiana em infecções bacterianas em crianças hospitalizadas, foi observado que 82% de cada um dos isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* eram multirresistentes. Ainda de acordo com os autores, a resistência à cefalosporina de terceira geração foi associada ao aumento das taxas de mortalidade, das internações em unidades de terapia intensiva e de 2,26 vezes nos custos de saúde entre os sobreviventes (FOX-LEWIS et al., 2018). Ao considerar a problemática envolvendo os erros de medicação com antimicrobianos, é importante avaliar as particularidades de cada paciente para melhorar a segurança e tomada de decisões (NICHOLL et al., 2020).

A escassez de ensaios clínicos envolvendo crianças é uma problemática uma vez que a ausência desses estudos compromete o uso seguro de medicamentos nessa população (GARCÍA-LÓPEZ et al., 2017; JOSEPH; CRAIG; CALDWELL, 2015). A maioria dos medicamentos com potencial uso pediátrico não foi testada especificamente nesse público e são usados de forma *off-label*, ou seja, sem a devida aprovação para esse grupo etário (KAISTO et al., 2023; TROOBOFF; IRIBARNE, 2019). Além disso, o corpo infantil ainda está em desenvolvimento, os sistemas fisiológicos envolvidos nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos ainda são imaturos e uma extrapolação de dados baseada na dose de adultos pode implicar em problemas relacionados aos medicamentos, como as RAM (THIGPEN; ODLE; HARIRFOROOSH, 2019; VAN DEN ANKER et al., 2018).

As RAM são comuns na pediatria, principalmente pelas características fisiológicas e as questões envolvendo a dificuldade do uso de medicamentos nesse grupo (YALÇIN et al., 2022). Essas reações podem ser leves e sem complicações, mas em alguns casos podem ser de natureza grave e trazer riscos para a vida do paciente (WALTER et al., 2017). Estas podem surgir em pacientes na comunidade, mas podem levar o paciente à admissão hospitalar e/ou prolongar o tempo de permanência no hospital (GHOLAMI et al., 2015). A maior exposição ao ambiente hospitalar e o uso de vários medicamentos concomitantes pode tornar o paciente vulnerável a vários problemas, incluindo incapacidade ou morte (SUGIOKA et al., 2020). Desse modo, é importante o manejo e monitoramento do uso desses medicamentos a fim de garantir uma hospitalização segura e reduzir os riscos (COOPER et al., 2018; VIEIRA et al., 2020).

2.7. Impactos da RAM na pediatria: clínicos, econômicos e humanísticos

As RAM são consideradas um problema de saúde pública e afetam especialmente populações vulneráveis como crianças e idosos (ARAB et al., 2022; ZAZZARA et al., 2021). Em crianças, de acordo com a maior revisão sistemática sobre o tema, as taxas de incidência gerais de RAM durante a internação variam de 0,6% a 16,8%. No mesmo estudo, as taxas de incidência que levam as crianças a admissão hospitalar variam de 0,4% a 10,3% (SMYTH et al., 2012a). Um estudo de métodos mistos mais recente sobre o tema conduziu um estudo prospectivo e uma revisão sistemática para avaliar as RAM em crianças associadas à admissão hospitalar e aquelas que ocorreram em crianças que permaneceram no hospital >48h. Como resultados, foi observado que no método prospectivo a incidência estimada de RAM em crianças na admissão hospitalar foi de 2,9% e 15,9% para crianças que estiveram no hospital por >48 horas. Na revisão sistemática foi observado que as taxas de incidência de RAM que

causaram internação variaram de 0,4% a 10,3% e de 0,6% a 16,8% para as crianças expostas a uma droga durante a internação (SMYTH et al., 2014).

A incidência de RAM é variável e pode depender de vários fatores como tipo de estudo, população, país, critérios utilizados para avaliar a RAM (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014). A heterogeneidade nos estudos e limitações nos ensaios clínicos na pediatria torna o desafio para garantir a segurança desses pacientes ainda maior (GARCÍA-LÓPEZ et al., 2017). Todavia, há consenso de que as RAM contribuem de forma significativa para o aumento da morbidade, mortalidade, admissões hospitalares e custos para os sistemas de saúde (ANGAMO et al., 2016; LIAO et al., 2019; MARTINS et al., 2022; MOUTON et al., 2016). Em um estudo observacional prospectivo foram investigadas 6.601 internações de crianças hospitalizadas durante um ano, das quais 17% tiveram pelo menos uma RAM. Dessas RAM, 0,9% causaram danos permanentes ou exigiram internação em um nível superior de atendimento (THIESEN et al., 2013).

Além do cenário hospitalar, estudos realizados por centros de Farmacovigilância também destacaram RAM em crianças ao longo dos anos. Guerra e colaboradores (2015) analisaram ao longo de dez anos (2003-2012) relatórios do sistema português de farmacovigilância para caracterizar casos de RAM envolvendo crianças. Foram analisados 1.742 relatórios enviados ao sistema de farmacovigilância, destes 1.195 casos foram relatados como graves, 370 casos levaram a hospitalização e em 32 casos houve um desfecho fatal (NOGUEIRA GUERRA et al., 2015). De forma semelhante, Rosli e colaboradores (2016) analisaram ao longo de 13 anos (2000-2013) 11.523 relatórios espontâneos de RAM, nos quais foram detectadas 22.237 reações, com os antimicrobianos sistêmicos em destaque na maioria dos relatórios (ROSLI et al., 2017).

Em relação aos impactos econômicos, a revisão sistemática mais recente que investigou custos de RAM em pacientes hospitalizados, incluindo a população pediátrica, identificou um custo total de R\$ 2.401 por paciente, o que equivale a um aumento adicional de 19,9% no custo total do atendimento e um aumento no tempo médio de internação de 8,3% (KHAN, 2013). Em idosos atendidos no departamento de emergência, o custo das consultas relacionadas a RAM foi de US\$ 333 por consulta de emergência e US\$ 7.528 por hospitalização, totalizando um custo anual de US\$ 13,6 milhões em Ontário, ou cerca de US\$ 35,7 milhões no Canadá (WU; BELL; WODCHIS, 2012). Além disso, pacientes com RAM graves representam custos diretos relativamente mais altos do que aqueles que sofreram RAM leves, em grande parte devido à hospitalização prolongada (QING-PING et al., 2014).

Em um estudo observacional realizado em um departamento de emergência para investigar os custos relacionados a eventos adversos a medicamentos, foi observado que o custo médio por RAM aumentou 26,1% durante o acompanhamento de seis meses, sendo que as evitáveis foram responsáveis por aproximadamente 19,9% do aumento de custo entre todos os casos (LEE et al., 2020). Apesar de vários estudos terem sido realizados na área epidemiológica das RAM, há escassez sobre estudos recentes que destacam o impacto econômico das RAM gerais em pacientes hospitalizados, principalmente na pediatria. Logo, as poucas revisões que investigaram as consequências econômicas das RAM concordam sobre o impacto negativo destas para os sistemas de saúde e população (ALABBAS et al., 2023; FORMICA et al., 2018).

Além dos fatores clínicos e econômicos, as RAM também impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes hospitalizados (DEL POZZO-MAGAÑA; RIEDER; LAZO-LANGNER, 2015). No entanto, há pouca informação na literatura sobre a qualidade de vida em crianças com RAM (DEL POZZO-MAGAÑA; LAZO-LANGNER; RIEDER, 2017; YILMAZ BAYER et al., 2022). Na única revisão sistemática e narrativa encontrada sobre o assunto, foram incluídos nove estudos, dos quais quatro foram conduzidos em crianças com epilepsia; o restante envolveu crianças com hepatite viral crônica, doença de Crohn, câncer pediátrico e múltiplas RAM em comparação com crianças saudáveis. De acordo com os autores, todos os estudos concluíram que as RAM tiveram um impacto negativo na qualidade de vida das crianças (DEL POZZO-MAGAÑA; RIEDER; LAZO-LANGNER, 2015). Além disso, até o momento não existe um instrumento específico para avaliar a qualidade de vida de crianças com RAM (DEL POZZO-MAGAÑA; RIEDER; LAZO-LANGNER, 2015).

No Brasil, um estudo observacional realizado em unidade de terapia intensiva investigou 239 pacientes, destes, houveram 110 eventos adversos comprovados, prováveis e possíveis em 84 pacientes (35,1%). Sendo o antimicrobiano o medicamento mais envolvido nessas reações (n=41) (SILVA et al., 2013). Em Sergipe, foram realizados dois estudos nos principais hospitais do estado para investigar RAM em crianças, um no hospital universitário e outro em um hospital público de alta complexidade (ANDRADE; LOBO; DA SILVA, 2017; RAMOS et al., 2021a). No hospital universitário das 173 crianças acompanhadas, 52 apresentaram uma RAM. A incidência geral do estudo foi de 22,1% e o uso de alguns medicamentos como antimicrobianos foram considerados fator de risco para o desenvolvimento de RAM (ANDRADE; LOBO; DA SILVA, 2017). No hospital de alta complexidade foram investigadas RAM relacionadas a antimicrobianos, 183 pacientes foram acompanhados, e 35 foram registradas com incidência igual a 14,7%. O número de antimicrobianos prescritos por

paciente durante a internação e o tempo de internação foram os fatores de risco identificados (RAMOS et al., 2021a).

É possível observar que estudos prospectivos, com foco na investigação de RAM tendem a identificar e detalhar um número maior dessas reações. Isso reforça a importância do monitoramento adequado dos pacientes que fazem uso de medicamentos, principalmente no ambiente hospitalar, a fim de garantir sua efetividade e segurança. Desse modo, estudos envolvendo a farmacovigilância, principalmente na pediatria devem ser incentivados para melhorar o processo de cuidado e segurança para crianças.

2.8. Farmacovigilância no contexto da segurança do paciente pediátrico

O interesse em melhorar a segurança do paciente foi reforçado após a publicação do relatório pelo Instituto de Medicina intitulado “Errar é humano” no qual especialistas estimaram que cerca de 98.000 pessoas morreram em um determinado ano devido a erros médicos que ocorreram em hospitais (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). Em 2017, a OMS de Saúde lançou o Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente, cujo objetivo principal é reduzir o nível de danos severos e evitáveis relacionados a medicamentos em 50% ao longo de cinco anos, por meio de estratégias que garantam a segurança dos pacientes.

Dentre as áreas prioritárias envolvendo crianças, estão o fornecimento de medicamentos de forma segura, com processos que permitam avaliação, diagnóstico e monitoramento desses pacientes (MEDICATION WITHOUT HARM, 2023; SHEIKH et al., 2017). Apesar dos esforços, e da tendência de diminuição dos eventos adversos ao longo dos anos, estes continuam sendo um problema global que afetam seriamente a segurança do paciente (ELDRIDGE et al., 2022; FRIEBEL; HENSCHKE; MAYNOU, 2021; HU et al., 2019).

Um componente essencial no monitoramento desses eventos adversos e na prestação de cuidados de saúde de alta qualidade é a Farmacovigilância, definida como ciência e atividades relacionadas à detecção, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (OMS, 2002). O propósito da farmacovigilância é melhorar o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos, avaliar custo-efetividade, benefícios e danos, bem como promover a conscientização, treinamento e educação continuada com os profissionais de saúde e comunidade (ALOMAR et al., 2020).

Na pediatria, a necessidade da farmacovigilância se adequa às características específicas desses pacientes, uma vez que o perfil de segurança dos medicamentos para esse grupo, não é

totalmente esclarecido, além de todos os fatores mencionados que predispõe às RAM na infância (BOUQUET et al., 2018). As consequências da exposição in útero também podem ser consideradas, se as manifestações se apresentarem no nascimento, primeira infância ou durante o crescimento. Para tanto, é preciso investir na documentação dessas reações (AUTRET-LECA et al., 2012). Além disso, diariamente novos medicamentos são lançados pela indústria para tratar doenças, a propaganda e fácil acesso estimulam o consumo desses produtos (DE LA TORRE; ALBERICIO, 2023; TORRE; ALBERICIO, 2021). Entretanto, nenhum desses é absolutamente seguro, sendo necessário incentivar órgãos regulamentadores a adotarem medidas rigorosas para detectar essas RAM e notifica-las (PJ et al., 2016).

Diversas estratégias são discutidas na literatura a fim de melhorar o processo de detecção de RAM na pediatria. Algumas das intervenções descritas envolvem o desenvolvimento de ferramentas tecnológicas, ferramentas de gatilhos, adoção de protocolos para melhorias no processo de cuidado (ITHNIN et al., 2018; JORDAN et al., 2018b; KURIAN et al., 2016b; SMITH et al., 2018). No entanto, apesar das discussões e avanços tecnológicos, ainda há necessidade de estruturar melhor as atividades básicas dos sistemas de farmacovigilância, como as notificações espontâneas (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018; AWODELE et al., 2018). As notificações espontâneas de suspeitas de RAM são uma das principais atividades dos centros nacionais de farmacovigilância (OMS, 2002).

Notificar é comunicar e documentar a ocorrência de eventos, problemas ou situações associadas a produtos e serviços (OMS, 2002). É uma estratégia simples, de baixo custo e acessível, porém, apresenta barreiras como falta de conhecimento por parte dos profissionais, falta de apoio da instituição, falta de estrutura, tempo, incentivo, etc. (HUSSAIN et al., 2022; VISACRI et al., 2015). Apesar de ser uma estratégia simples, necessita de uma organização no ambiente de trabalho para orientar, estimular e conscientizar os profissionais sobre a importância desse serviço (ALOMAR et al., 2020; DURRIEU et al., 2016). A importância de notificar é tornar o evento adverso público, estimar a frequência, gravidade e assim ajudar nas medidas de proteção e promoção da saúde. O sistema que regula as notificações espontâneas no Brasil é o *VigiMed*. (BRASIL, 2023).

O sistema *VigiMed* foi adotado pelo Brasil em dezembro de 2018 para recebimento de notificações de eventos adversos relacionados aos medicamentos e vacinas. O envio de dados pelo *VigiMed* alimenta a base de dados que é integrada à base global de dados da Farmacovigilância da OMS (*Vigibase*). Esse processo auxilia o monitoramento da segurança de medicamentos utilizados no Brasil por possibilitar o uso das plataformas para detecção de

sinais, frente aos dados nacionais e globais (BRASIL, 2023). No país, dois estudos realizaram investigações sobre crianças utilizando a base de dados brasileira. O primeiro estudo avaliou 3.330 notificações espontâneas de suspeitas de RAM e identificou que aproximadamente 60% foram classificadas como eventos graves (LIMA et al., 2019). O segundo estudo focou nas reações graves e foi observado que os antimicrobianos estavam entre os medicamentos mais envolvidos em mortes relatadas, sugerindo que esses medicamentos necessitam de maior atenção (VIEIRA et al., 2020).

Ante o exposto, é preciso investir no aperfeiçoamento das principais atividades de Farmacovigilância para melhorar as taxas de detecção, notificação e documentação sobre RAM (GÜNER; EKMEKCI, 2019). Isto só é possível por meio de educação continuada e treinamentos para profissionais de saúde, para que eles possam ser estimulados a fazer parte do processo (HUSSAIN et al., 2022). Além de disseminar o conhecimento entre os profissionais, a disseminação dessas informações pode colaborar com a criação de políticas e estratégias que atendam às necessidades individuais dos pacientes e melhore a segurança.

2.9. Histórico da tese

O Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) foi criado há 16 anos com a missão de inovar e formar para o cuidado ao paciente e para promoção do uso racional dos medicamentos. Desde então, o grupo de pesquisa que compõe o LEPFS realiza estudos regionais, nacionais e internacionais com o objetivo de mensurar o impacto dos serviços clínicos prestados por Farmacêuticos em cenários como hospitais, unidades básicas de saúde, ambulatorios, instituições de longa permanência para idosos e farmácias comunitárias.

No que concerne as pesquisas relacionadas a segurança do paciente, desde 2010 o LEPFS tem investido em trabalhos relacionados a essa temática, como: Avaliação da qualidade das prescrições médicas da clínica cardiológica em um hospital privado de Aracaju-SE (SIQUEIRA QUINTANS, 2010), validação do impacto de um programa de acompanhamento farmacoterapêutico em um grupo de idosos com Diabetes Mellitus (BALISA-ROCHA, 2010) e Impacto de um programa de Atenção Farmacêutica nos resultados clínicos de um grupo de pacientes idosos com hipertensão não controlada (AGUIAR, 2010), tais trabalhos foram frutos das dissertações de mestrado de Jullyana de Souza Siqueira Quintans, Blície Jennifer Balisa-Rocha e Patrícia Melo Aguiar.

Nos anos seguintes, outros trabalhos na área de Farmácia Clínica foram desenvolvidos pelo grupo, principalmente no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, resultando nas dissertações de mestrado de Tamara Andrade e Carina Silvestre, intituladas: Avaliação das intervenções farmacêuticas na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva (ANDRADE, 2011) e necessidade da reconciliação de medicamentos: avaliação da história da farmacoterapia de pacientes admitidos em um hospital universitário (SILVESTRE, 2014). Paralelamente, o Serviço de Cuidados Farmacêuticos foi implantado no ambulatório de clínica médica do referido hospital. Este serviço se baseia em práticas colaborativas entre farmacêuticos, médicos e estudantes de Farmácia e Medicina para realização do serviço de revisão da farmacoterapia. O processo de implantação originou a dissertação de mestrado de Genival Araújo dos Santos Júnior (SANTOS-JÚNIOR, 2013) e a tese de doutorado de Tatiane Cristina Marques (MARQUES, 2015).

Diante dos resultados positivos obtidos no Hospital Universitário, em 2015, os farmacêuticos da Pediatria do maior hospital público do estado, o Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE) convidaram o LEPFS para implantar os Serviços Clínicos Farmacêuticos na instituição. Apesar da proposta a longo prazo ser para toda a instituição, os serviços se consolidaram inicialmente na pediatria, que foi o setor que solicitou a parceria, bem como se mostraram colaborativos, participativos e motivados com as propostas apresentadas pelo LEPFS. Por meio dessa parceria, em 2016 foi defendida a dissertação de Thaciana dos Santos Alcântara intitulada: Análise Diagnóstica para Implantação de Serviços de Farmácia Clínica em um Hospital Público de Alta Complexidade (ALCANTARA, 2016), para conhecer a estrutura e entender as necessidades daquele cenário no qual os serviços seriam implantados. Nesse período, foi realizado em paralelo a tese de doutorado de Thelma Onozato (2018), no qual foi possível desenvolver o Apoteca framework que é uma ferramenta que auxilia na compreensão dos fatores que influenciam a implantação de Serviços Clínicos Farmacêuticos (ONOZATO, 2018).

Após conhecer o cenário, as atividades de implantação foram executadas e em 2020 foi defendida a tese de doutorado de Thaciana dos Santos Alcântara, intitulado: Implantação da conciliação de medicamentos no setor de pediatria do hospital de urgências de Sergipe (ALCANTARA 2020). Esta tese fundamentou a realização de outros trabalhos no mesmo cenário, como as dissertações de mestrado de Sheila Feitosa Ramos, Fernando Araújo Neto e Fernanda Valença Feitosa (RAMOS, 2018; ARAUJO NETO 2021, VALENÇA FEITOSA,

2021). Todos esses trabalhos focados em pediatria, estimularam o LEPFS a criar uma linha de pesquisa com estudos focados para o cuidado farmacêutico na pediatria.

No âmbito do cuidado farmacêutico em Pediatria, em 2018, o LEPFS firmou parceria com a professora Dra. Elisangela Costa Lima (UFRJ), líder em pesquisa clínica focada em pediatria. A professora convidou o LEPFS para colaborar com um projeto multicêntrico intitulado “Causalidade e evitabilidade de eventos adversos a crianças hospitalizadas”, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela Chamada Universal 01/2016. O trabalho foi realizado em parceria com cinco hospitais, associados a cinco universidades e foi coordenado pela professora Dra. Elisangela Costa Lima. Entretanto, o gerenciamento do banco de dados, bem como escrita dos produtos foram liderados pela doutoranda autora desta tese, com o apoio técnico do LEPFS. Como fruto dessa parceria foi desenvolvida a dissertação de mestrado da doutoranda autora deste trabalho, bem como o artigo 01 desta tese.

Em relação a trajetória acadêmica desta doutoranda, a mesma desenvolve pesquisas científicas desde a graduação em Farmácia da UFS. No decurso dos anos de 2015-2018 foi estudante de iniciação científica (PIBIC/CNPq) e extensão (PIBIX/UFS). Ademais, integra o LEPFS desde 2015, contribuindo para o desenvolvimento de trabalhos científicos na área da Farmácia Social. No mestrado, investigou a causalidade e evitabilidade de RAM na pediatria de um hospital público de alta complexidade. Quanto às atividades de ensino, foi professora voluntária da disciplina Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Sergipe (2019-2022).



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Analisar reações adversas a antimicrobianos em crianças hospitalizadas.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a causalidade, gravidade e evitabilidade de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças internadas em cinco hospitais do Brasil.
- Caracterizar na literatura o perfil de RAM moderadas e graves aos antimicrobianos em crianças hospitalizadas.



MÉTODOS

4. MÉTODOS

Esta tese foi dividida em duas etapas. Na etapa 01, foi realizado um estudo de coorte multicêntrico, entre dezembro de 2018 a fevereiro de 2020, com dados coletados durante seis meses para avaliar RAM a antimicrobianos em crianças internadas em hospitais públicos no Brasil. Na etapa 02, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, de março de 2022 a março de 2023, com o objetivo de reunir evidências sobre RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas.

4.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas

4.1.1. Desenho do estudo e configurações

Um estudo de coorte multicêntrico prospectivo de 6 meses foi conduzido em cinco hospitais públicos em quatro regiões brasileiras (Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste): (i) Hospital Geral Dr Waldemar Alcântara (HGWA, Ceará), (ii) Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE, Sergipe), (iii) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG, Rio de Janeiro), (iv) Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Rio Grande do Sul) e (v) Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB, Brasília, Distrito Federal).

4.1.2. População do estudo e critérios de elegibilidade

Foram incluídas todas as crianças de 0 a 11 anos e 11 meses que permaneceram internadas por mais de 48 horas e receberam antimicrobianos por mais de 24 horas. Para o escopo desta tese, o termo antimicrobianos se referirá ao subgrupo terapêutico da classificação do segundo nível ATC, J01-antibacteriano e J02-antimicótico. Excluímos as crianças internadas nas unidades de emergência, terapia intensiva, cirurgia, pós-operatório e oncologia, a fim de padronizar o acompanhamento e a análise dos dados, uma vez que esses pacientes apresentavam características clínicas complexas e necessitavam de cuidados especiais. Além disso, também foram excluídas as crianças que permaneceram internadas por mais de seis meses em cada hospital.

4.1.3. Coleta de dados e acompanhamento

Antes de iniciar a coleta de dados, o estudo foi apresentado à equipe multidisciplinar pediátrica de cada hospital para conscientização. A equipe de pesquisa incluiu oito farmacêuticos, residentes, mestrandos e especialistas em farmácia clínica. O pesquisador principal (E.C.L), Ph.D., treinou todos os pesquisadores antes do início do estudo. A equipe de

pesquisa desenvolveu um formulário de coleta de dados que compreendia três partes principais: (1) revisão do novo paciente, (2) revisão do acompanhamento e (3) suspeita de RAM. O período de coleta de dados foi de dezembro de 2018 a fevereiro de 2020. Cada hospital tinha seu próprio cronograma de coleta de dados. As datas de coleta para cada centro estão descritas na **tabela 1**.

Os pacientes foram acompanhados diariamente até a alta, exceto nos finais de semana. As informações foram coletadas por meio de prontuários, relatórios de laboratório, notas de progresso dos médicos e notas da equipe de enfermagem. Os dados registrados sobre as características do paciente foram: nome, sexo, idade, data de nascimento, diagnósticos, história de alergia/RAM, internação prévia em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), registros de medicamentos (número de antimicrobianos, dose, forma farmacêutica, via de administração, frequência e duração dos antimicrobianos prescritos), tempo de permanência (LOS), notas de progresso multidisciplinar e formulários de alta. Todos os sinais e sintomas que apareceram após a administração de antimicrobianos sistêmicos também foram registrados. Nos casos de lacunas de informação ou de indisponibilidade de informações nos prontuários, foi realizada entrevista com o responsável pela criança. Os dados foram registrados e armazenados no Microsoft Excel®. O seguimento terminou quando os antimicrobianos foram descontinuados ou quando os pacientes tiveram alta ou foram transferidos.

4.1.4. Medida de uso dos antimicrobianos sistêmicos

O uso de antimicrobiano foi medido pelo número de antimicrobianos, "Dias de Terapia" (DOT) e "Duração da Terapia" (LOT) (BRASIL, 2017). O número de antimicrobianos foi uma variável discreta. As medidas de uso (LOT e DOT) refletem a quantidade agregada ou média de antimicrobianos expressa em dias de uso, empregados no nível do paciente, serviço, unidade ou hospital. DOT representa o número de dias que um paciente recebe um agente antimicrobiano (independentemente da dose), e LOT indica o número de dias que um paciente recebe agentes antimicrobianos sistêmicos, independentemente do número de medicamentos (BRASIL, 2017). DOT e LOT foram calculados como média e mediana, comparando pacientes que sofreram RAM e aqueles que não sofreram. Analisamos se variáveis independentes poderiam estar associadas a RAM (variável dependente).

4.1.5. Classificação de medicamentos, RAM e incidência de RAM

As RAM foram codificadas de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 5.0, e os medicamentos suspeitos foram classificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) Classification System. A causalidade foi avaliada usando a Ferramenta de Avaliação de Causalidade de Reações Adversas a Medicamentos de

Liverpool (LCAT) (GALLAGHER et al. 2011). A gravidade da RAM foi avaliada usando uma escala de Hartwig modificada (HARTWIG et al. 1992). A evitabilidade de RAM foi avaliada usando a Ferramenta de Avaliação de Evitabilidade de Reações Adversas a Medicamentos de Liverpool (LAAT) (BRACKEN et al. 2017).

As reações foram avaliadas por dois farmacêuticos treinados, (S.F.R) e (T.B.F), e revisadas por um farmacêutico sênior com experiência cuidado farmacêutico na pediatria (E.C.L). Para reduzir o viés na avaliação da causalidade, excluimos as RAM “possíveis” na análise estatística, por apresentarem menor grau de associação com o evento em relação às “prováveis” ou “definitivas”. A incidência geral de RAM foi calculada dividindo-se o número de crianças com pelo menos uma RAM pelo número total de crianças incluídas na coorte durante o período do estudo.

4.1.6. *Análise estatística*

Para variáveis qualitativas, testes não paramétricos de qui-quadrado de Pearson foram realizados para amostras grandes >5 e teste exato de Fisher para amostras pequenas <5 . IBM *SPSS Statistics* foi usado para análise de dados. As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas por meio do teste *t*; o teste *Mann-Whitney U* foi usado para amostras pequenas ou com variâncias não homogêneas. A análise de regressão logística foi realizada para avaliar os fatores associados às RAM. Os resultados foram expressos como *Odds Ratio (OR)* acompanhados por Intervalos de Confiança de 95% (95% CI), e um valor de $p < 0,05$ foi usado para significância estatística das diferenças. Todas as análises foram realizadas com SPSS.20.0 (IBM Corp. SPSS Statistics).

4.1.7. *Aprovação ética*

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana de cada hospital segundo os seguintes pareceres: SE:2.801.684; CE:3.027.780; RJ:3.264.238; DF:4.273.903; RGS: 3.782.762.

4.2. **ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas**

Esta revisão sistemática seguiu os padrões metodológicos recomendados pelas diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (PAGE et al., 2021). O protocolo do estudo foi registrado no Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO: CRD42022326182).

4.2.1. Pergunta da revisão

Para esclarecer a questão clínica da pesquisa, foi elaborada a seguinte pergunta: Qual o perfil de RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças hospitalizadas?

4.2.2. Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada nas bases *Pubmed*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, *SCOPUS*, *LILACS* e *CINAHL* em 19 de abril de 2023. Os termos utilizados foram os MESH (vocabulário padronizado) e termos não padronizados das palavras “antimicrobianos”, “crianças”, “hospitais”, “reações adversas a medicamentos”, “severidade” e “gravidade”. Os descritores foram adaptados para cada banco de dados e combinados por meio de operadores booleanos (OR e AND). A estratégia de busca completa para as bases de dados pode ser encontrada no **Apêndice A**.

4.2.3. Definições

Para fins de padronização foram adotadas as definições do quadro a seguir:

Quadro 1. Definições adotadas na revisão sistemática

Crianças e adolescentes	Indivíduos com faixa etária de 0 a 17 anos e 11 meses.
Antimicrobianos	Substâncias que impedem que agentes ou organismos infecciosos se espalhem ou substâncias que matem agentes infecciosos para evitar a propagação da infecção (“WHOC - ATC/DDD Index”, [s.d.]).
RAM	Uma resposta nociva e não intencional a um medicamento que ocorre em doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas (EDWARDS; ARONSON, 2000).
Gravidade da RAM	GRAU 2 – moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano. GRAU 3 – grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas. GRAU 4 – consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente;

GRAU 5 – morte relacionada ao evento adverso.

(“Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)”, 2017)

4.2.4. Critérios de inclusão e exclusão

Na revisão foram incluídos estudos que atendessem aos seguintes critérios: (1) realizados somente com crianças e adolescentes hospitalizados; (2) que descrevessem especificamente a ocorrência de RAM moderadas e graves aos antimicrobianos; (3) com delineamento observacional (coorte, caso controle e transversal) prospectivos ou retrospectivos; (4) publicado em inglês, português ou espanhol. Como critérios de exclusão foram adotados: (1) estudos que não delimitam as RAM causadas apenas por antimicrobianos de RAM a outros medicamentos; (2) revisões, metanálises, resumos de congresso, capítulos de livro, dissertações e teses; (3) artigos não estivessem disponíveis na íntegra.

4.2.5. Seleção dos estudos

A seleção do estudo foi realizada por dois pesquisadores (S.F.R. e L.G.S.) que selecionaram independentemente títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão. Após a exclusão dos artigos duplicados, os textos completos foram examinados e os estudos elegíveis foram incluídos nesta revisão. O processo de seleção dos estudos foi realizado por meio da ferramenta *Rayyan QCRI* (OUZZANI et al., 2016). As divergências foram resolvidas por um terceiro investigador (G.T.A.M). Caso os artigos ou resumos não estivessem disponíveis na íntegra, os autores eram contatados via *ResearchGate* (www.researchgate.net) e e-mail. Além disso, o Programa Brasileiro de Intercâmbio Bibliográfico Interbibliotecas foi contatado para obter esses textos completos.

4.2.6. Extração de dados

Ao final da seleção dos artigos, as seguintes variáveis foram extraídas: autor (ano), país, cenário do estudo, característica da população, tamanho da amostra, idade, gênero, delineamento do estudo, duração do estudo, objetivo do estudo. Sobre as RAM aos antimicrobianos foram coletados: característica do estudo (específico ou geral), manifestações clínicas da RAM moderadas e graves, antimicrobianos relacionados a reações moderadas e graves, desfechos relacionados a reações moderadas e graves e limitações do estudo. Foram consideradas reações moderadas e graves se o estudo primário classificasse dessa forma. Caso

o estudo primário descreva a reação (moderada ou grave) sem classificar a gravidade, os autores da presente revisão classificaram de acordo com o referencial adotado (“Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)”, 2017). Os dados referentes a proporção de RAM foram calculados pelos autores com base no número de RAM grave e/ou moderada causada por antimicrobiano dividido pelo número total de RAM causada por antimicrobianos. Os dados foram organizados em planilha Excel e a extração de dados foi conduzida por dois investigadores (S.F.R e L.G.S). As divergências foram resolvidas por consenso.

4.2.7. *Análise de qualidade metodológica*

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada independentemente por dois avaliadores (S.F.R e J.S.G) utilizando um formulário de avaliação de qualidade de dez questões desenvolvido especificamente para pesquisas de RAM (SMYTH et al., 2012a). Esta ferramenta foi escolhida por apresentar questões importantes e específicas relacionadas a estudos de RAM, como por exemplo: clareza na descrição dos métodos para identificar RAM, clareza na descrição da coleta de dados, utilização de ferramentas validadas para avaliar causalidade, gravidade, evitabilidade. Além dessa ferramenta, adaptamos esse formulário incluindo duas perguntas da ferramenta *JBIC Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, totalizando 12 questões (MARTIN, 2017). As duas perguntas inseridas foram relacionadas ao *design* do estudo, para que as questões relacionadas a esse tema fossem contemplados em sua totalidade. Os critérios foram classificados como sim, não, pouco claro ou não relatado. Após a análise individual, os resultados foram comparados e resolvidos por consenso. Calculamos a pontuação de qualidade para cada estudo como o número total de respostas "sim" nas perguntas da ferramenta. Os autores da presente revisão definiram que estudos com pontuação igual ou menor que seis seriam considerados de baixa qualidade, pontuação entre sete a nove qualidade moderada, e pontuação entre 10 a 12 alta qualidade. **A ferramenta para avaliação da qualidade metodológica está descrita no quadro 2.**

Quadro 2. Índice de qualidade (adaptado de Smyth et al., 2012 e das Ferramentas de Avaliação Crítica do Instituto Joanna Briggs)

Itens	Índice de qualidade
<i>Design do estudo</i> Q1: O desenho do estudo foi claro (prospectivo, retrospectivo ou combinado)? Q2: Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos? (JBI) Q3: Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhes? (JBI)	Sim=1/Não=0/Não claro=0/Não reportado=0
<i>Métodos para identificar RAM</i> Q4: Os métodos usados para identificar RAM foram descritos com detalhes suficientes? Q5: Os métodos de coleta de dados (revisão de registros de casos, revisão de prontuários e dados laboratoriais) foram claramente descritos? Q6: Os indivíduos (clínicos, autorreferidos, pesquisadores) que identificaram as RAM foram claramente descritos?	Sim=1/Não=0/Não claro=0/Não reportado=0
<i>Métodos para identificar a casualidade</i> Q7: O processo de estabelecimento da relação causal foi descrito detalhadamente? Q8: Métodos padrão (ferramenta validada) foram usados na avaliação?	Sim=1/Não=0/Não claro=0/Não reportado=0
<i>Métodos para identificar a evitabilidade</i> Q9: O processo de avaliação para estabelecer a evitabilidade foi descrito em detalhes? Q10: Métodos padrão (ferramenta validada) foram usados na avaliação?	Sim=1/Não=0/Não claro=0/Não reportado=0
<i>Métodos para identificar severidade</i> Q11: O processo de avaliação para estabelecer a previsibilidade foi descrito em detalhes? Q12: Métodos padrão (ferramenta validada) foram usados na avaliação?	Sim=1/Não=0/Não claro=0/Não reportado=0



RESULTADOS

5. RESULTADOS

Os resultados desta Tese serão apresentados a seguir no formato tradicional da tese. As etapas 01 e 02 tiveram como produto os Artigo 01 e 02 respectivamente, que estão disponíveis no final da tese (Anexo A e B)

5.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas

5.1.1. Características dos hospitais e pacientes selecionados

As características dos hospitais estão descritas na **tabela 1**. Aproximadamente 9.900 pacientes foram internados nas enfermarias pediátricas desses hospitais durante o estudo, de acordo com os registros oficiais do hospital. Um total de 1.020 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade (**Figura 2**). Destes, 152 (14,9%) apresentaram 183 suspeitas de RAM.

Figura 2. Fluxograma descrevendo pacientes admitidos no período do estudo.

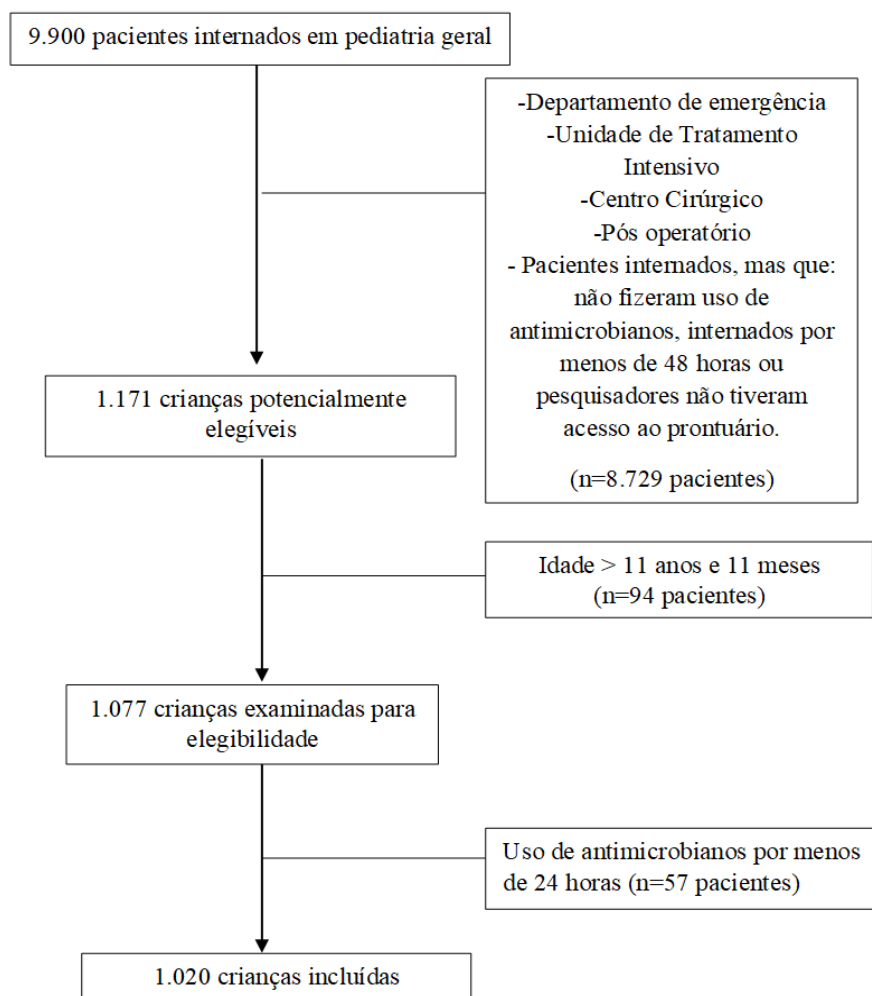


Tabela 1. Características dos hospitais selecionados (Brasil 2018-2020)

Unidades	Rio de Janeiro hospital	Ceará Hospital	Sergipe hospital	Rio Grande do Sul hospital	Brasília Hospital	Total
Total de pacientes	169	247	173	284	147	1020
Número de pacientes com suspeita de RAM	19	31	28	52	22	152
Número de suspeitas de RAM	22	37	32	67	25	183
Idade média (anos)	3.1	2.8	3.1	3.3	2.8	2.8
Número de dias de coleta de dados	183	181	179	184	183	182
Número total de leitos	40	64	33	63	14	--
Período de coleta de dados	01/05/19-31/10/19	01/12/18-31/05/19	18/02/2019-16/08/2019	20/08/19-20/02/20	01/05/19-31/10/19	01/05/19-31/10/19
Existência de centro de farmacovigilância no hospital	Não	Não	Não	Sim	Não	--

RAM = reação adversa a medicamento.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino 55% (n=563), com idade média de 2,8 anos e mediana de 1,7 anos. O peso médio foi de 14,6 kg e o peso mediano foi de 11,7 kg. A média de antimicrobianos prescritos por paciente foi de 2, a mediana foi de 2 e o tempo médio de internação foi de 15 dias, com mediana de oito dias. As características gerais do paciente são apresentadas na **tabela 2**.

Tabela 2. Características gerais de pacientes em uso de antimicrobianos (n=1020, Brasil 2018-2020)

Variáveis	Pacientes (n)	%
Gênero		
Masculino	563	55.1
Feminino	457	44.9
Idade		
0-27 dias	28	2.7
28 days-23 meses	504	49.4
2-11 anos	488	47.9
Peso		
0kg – 9.8kg	370	36.3
9.8kg – 25kg	533	52.2
25kg – 48.9kg	103	10.1
48.9kg+	14	1.1
Histórico de alergia		
Sim	72	7.1
Não	948	92.9

Tabela 2 (Continuação). Características gerais de pacientes em uso de antimicrobianos (n=1020, 52 Brasil 2018-2020)

Variáveis	Pacientes (n)	%
Admissão em Unidade de Terapia Intensiva		
Sim	121	11.9
Não	899	88.1
Suspeita de RAM		
SIM	152	14.9
NÃO	868	85.1
Número de antimicrobianos prescritos por paciente		
1	438	42.9
2	313	30.7
3	155	15.2
4	55	5.4
≥5	59	5.8
Tempo de internação		
0-7 dias	435	42.6
8-14 dias	312	30.6
15-30 dias	173	17
>30 dias	100	9.8

5.1.2. Padrão de consumo de antimicrobianos

Pacientes com suspeita de RAM (n=152) receberam 413 prescrições de antimicrobianos sistêmicos. As principais classes utilizadas foram as penicilinas (166 prescrições) e cefalosporinas (116 prescrições), e os principais medicamentos, por sua vez, foram o cefepime (42 prescrições) e ceftriaxona (31 prescrições). Informações sobre medicamentos são apresentados **tabela 3**.

Tabela 3. Antimicrobianos sistêmicos prescritos para pacientes com RAM (n=1020, Brasil)

Antimicrobianos (ATC)	Número de antimicrobianos para pacientes com RAM	Número de antimicrobianos prescritos para pacientes	Porcentagem de complicações por RAM	*valor de P
J01D Cefalosporina	116	595	19.5%	
Cefepime (J01DE01)	42	133	31.6%	<0.001
Ceftriaxona (J01DD04)	31	212	14.6%	0.545
Cefuroxima (J01DC02)	23	150	15.3%	0.507
Cefalexina (J01DB01)	8	39	20.5%	0.316
Ceftazidima (J01DD02)	6	16	37.5%	0.011
Cefazolina (J01DB04)	4	30	13.3%	0.807
Cefotaxima (J01DD01)	2	15	13.3%	0.961
J01DH Carbapenems	22	65	33.8%	
Meropeném (J01DH02)	21	64	32.8%	<0.001
Ertapeném (J01DH03)	1	1	100%	0.017
J01C Beta-lactâmicos	116	670	17.3%	
<u>antimicrobianos, penicilinas</u>				
Amoxicillina + Clavulanato (J01CR02)	30	169	17.7%	0.269
Oxacilina (J01CF04)	27	171	15.8%	0.655
Piperacillina e inibidor beta-lactâmico (J01CR05)	15	36	41.7%	0.167
Ampicilina (J01CA01)	13	99	13.1%	0.927
Ampicilina+Sulbactam (J01CR01)	11	65	16.9%	0.996
Penicilina Cristalina (J01CE01)	13	75	17.3%	0.167
Amoxicilina (J01CA04)	7	55	12.7%	0.920
J01XA Antibacterianos	38	110	34.5%	
<u>Glicopeptídeos</u>				
Vancomicina (J01XA01)	38	110	34.5%	<0.001
J01XD Derivados de Imidazol	23	92	25%	
Metronidazol (J01XD01)	23	92	25%	<0.002
J01X Outros Antimicrobianos	3	3	100%	
Linezolida (J01XX08)	3	3	100%	<0.001
J01XB Polimixinas	2	7	28.6%	
Polimixina (J01XB02)	2	7	28.6%	0.308
J01F Macrolídeos,	38	219	17.3%	
<u>Lincosamidas e</u>				
<u>Estreptograminas</u>				
Azitromicina (J01FA10)	25	165	15.1%	0.961
Clindamicina (J01FF01)	13	45	28.9%	0.011
J01G Antibacterianos	21	127	16.5%	
<u>Aminoglicosídeos</u>				
Gentamicina (J01GB03)	12	89	13.5%	0.868
Amicacina (J01GB06)	8	29	27.6%	0.021
Tobramicina (J01GB01)	1	9	11.1%	0.848
J01E Sulfonamidas e	17	57	29.8%	
<u>Trimetoprima</u>				
Sulfametoxazol + Trimetoprima (J01EC20)	17	57	29.8%	0.006

Tabela 3 (Continuação). Antimicrobianos sistêmicos prescritos para pacientes com RAM (n=1020, Brasil)

Antimicrobianos (ATC)	Número de antimicrobianos para pacientes com RAM	Número de antimicrobianos prescritos para pacientes	Porcentagem de complicações por RAM	*valor de P
J02A Antimicóticos para uso Sistêmico	11	22	50%	
Fluconazol (J02AC01)	7	15	46.7%	0.016
Anfotericina B (J02AA01)	3	7	42.8%	0.037
J01M Antimicrobianos Quilononas	6	21	28.6%	
Ciprofloxacino (J01MA02)	6	21	28.6%	0.027

*Teste qui-quadrado; RAM = reação adversa a medicamento.

5.1.3. Avaliação de RAM

Um total de 152 pacientes teve 183 suspeitas de RAM. A incidência de RAM foi de 14,9%. A maioria das reações foi relacionada ao sistema gastrointestinal 65,6% (120), como diarreia e vômito, seguidas de reações cutâneas 18,6% (34), como erupção cutânea. As principais drogas envolvidas nas RAM foram ceftriaxona (22), cefepima (21), oxacilina (18) e vancomicina (16). Detalhes sobre os medicamentos envolvidos nas RAM estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4. Medicamentos relacionados a RAM em crianças hospitalizadas (RAM=183, Brasil)

Sistemas de órgãos RAM (n)	RAM (n)	Antimicrobianos (n)	CÓDIGOATC
DESORDENS GASTROINTESTINAL (120)	Diarreia (82)	Ceftriaxona (10)	(J01DD04)
		Cefepima (10)	(J01DE01)
		Amoxicilina+Clavulanato (10)	(J01CR02)
		Azitromicina (9)	(J01FA10)
		Ampicilina (6)	(J01CA01)
		Oxacilina (6)	(J01CF04)
		Piperacilina e inibidor beta-lactâmico (5)	(J01CR05)
		Ampicilina+Sulbactam (5)	(J01CR01)
		Meropeném (4)	(J01DH02)
		Vancomicina (4)	(J01XA01)
		Penicilina Cristalina (3)	(J01CE01)
		Cefuroxima (3)	(J01DC02)
		Clindamicina (2)	(J01FF01)
		Sulfametoxazol + Trimetoprima (2)	(J01EC20)
		Fluconazol (1)	(J02AC01)
		Ciprofloxacino (1)	(J01MA02)
		Amicacina (1)	(J01GB06)
	Vômito (21)	Cefepima (3)	(J01DE01)
		Amoxicilina+Clavulanato (2)	(J01CR02)
		Ampicilina (2)	(J01CA01)
		Metronidazol (2)	(J01XD01)
		Meropeném (2)	(J01DH02)
		Cefuroxima (2)	(J01DC02)
		Ceftazidima (2)	(J01DD02)
		Cefotaxima (1)	(J01DD01)
		Cefalexina (1)	(J01DB01)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Penicilina Cristalina (1)	(J01CE01)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
		Amoxicilina (1)	(J01CA04)
	Diarreia e vômito (7)	Azitromicina (2)	(J01FA10)
		Ampicilina+Sulbactam (2)	(J01CR01)
		Gentamicina (1)	(J01GB03)
		Clindamicina (1)	(J01FF01)
		Ceftriaxona (1)	(J01DD04)
	Náusea e vômito (7)	Ceftriaxona (2)	(J01DD04)
		Amoxicilina+Clavulanato (2)	(J01CR02)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Ciprofloxacino (1)	(J01MA02)
		Clindamicina (1)	(J01FF01)
		Oxacilina (2)	(J01CF04)
		Cefepima (1)	(J01DE01)
DESORDENS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO (34)	Dor epigástrica (2)	Ceftriaxona (3)	(J01DD04)
	Constipação (1)	Vancomicina (3)	(J01XA01)
	Erupção cutânea (17)	Oxacilina (3)	(J01CF04)
		Meropeném (2)	(J01DH02)
		Cefepima (2)	(J01DE01)
		Sulfametoxazol + Trimetoprima (1)	(J01EC20)
		Cefuroxima (1)	(J01DC02)
		Penicilina Cristalina (1)	(J01CE01)
		Piperacilina e inibidor beta-lactâmico (1)	(J01CR05)
		Ceftriaxona (3)	(J01DD04)
		Piperacilina e inibidor beta-lactâmico (1)	(J01CR05)
		Vancomicina (2)	(J01XA01)
	Eczema (7)		

Tabela 4 (Continuação). Medicamentos relacionados a RAM em crianças hospitalizadas (RAM=183).

Sistemas de órgãos RAM (n)	RAM (n)	Antimicrobianos (n)	CÓDIGO ATC
DISTÚRBIOS DO SISTEMAIMUNE (2) DISTÚRBIOS VASCULARES (4)	Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos - Outros, específicos(2) Síndrome do homem vermelho (1) Prurido (4)	Ampicilina (1)	(J01CA01)
		Piperacillina e inibidor beta-lactâmico (1)	(J01CR05)
		Ceftriaxona (1)	(J01DD04)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Penicilina Cristalina (2)	(J01CE01)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
		Ampicilina + Sulbactam (1)	(J01CR01)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Gentamicina (1)	(J01GB03)
		Penicilina Cristalina (1)	(J01CE01)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
	Anafilaxias (2)		
DESORDENS GERAIS E CONDIÇÕES DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO (13)	Flebites (4)	Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Piperacillina e inibidor beta-lactâmico (1)	(J01CR05)
		Ceftriaxona (1)	(J01DD04)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
		Cefepima (1)	(J01DE01)
	Febre (4)	Amoxicilina+Clavulanato (1)	(J01CR02)
		Clindamicina (1)	(J01FF01)
	Dor de garganta (1) Edema (2) Hiperemia (2)	Ciprofloxacino (1)	(J01MA02)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
		Vancomicina (1)	(J01XA01)
	Lesões orais (1)	Cefalexina (1)	(J01DB01)
		Oxacilina (1)	(J01CF04)
DISTÚRBIOS DE METABOLISMO E NUTRIÇÃO (1) DISTÚRBIOS DO SISTEMA SANGUÍNEO ELINFÁTICO (6)	Lesões Papulovesicular(1) Vesículas no peito Tosse seca (1) Hiponatremia (1)	Meropeném (1)	(J01DH02)
		Piperacillina e inibidor beta-lactâmico (1)	(J01CR05)
		Anfotericina B (1)	(J02AA01)
		Ampicilina (1)	(J01CA01)
		Cefepima (1)	(J01DE01)
		Penicilina Cristalina (1)	(J01CE01)
	Aumento da ureia e creatinina (1)	Ampicilina + Sulbactam (1)	(J01CR01)
	Trombocitopenia (1) Elevação das transaminases (2)	Meropeném (1)	(J01DH02)
		Ceftriaxona (1)	(J01DD04)
	Eosinofilia (1) Redução da hemoglobina(1)	Oxacilina (1)	(J01CF04)
		Cefepima (1)	(J01DE01)
		Cefepima (1)	(J01DE01)

Tabela 4 (continuação). Medicamentos relacionados a RAM em crianças hospitalizadas (RAM=183.

Sistemas de órgãos RAM (n)	RAM (n)	Antimicrobianos (n)	CÓDIGO ATC
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁCICO E DO MEDIASTINO (2)	Disfunção Respiratória	Meropenâm (1)	(J01DH02)
DISTÚRBIOS DO SISTEMANERVOSO (1)	Epistaxe (1) Convulsão (1)	Anfotericina B (1) Cefepima (1)	(J02AA01) (J01DE01)

5.1.4. Avaliação de causalidade, gravidade e evitabilidade

Quanto à avaliação da causalidade, gravidade e evitabilidade, a maioria das RAM foram classificadas como prováveis 58,5% (n=107), moderadas 61,1% (n=83) e inevitáveis 56,2% (n=77), respectivamente. Nenhum dos pacientes morreu devido a uma RAM durante o estudo. As reações consideradas graves (n=5) foram todos os casos de diarreia, com episódios intensos de evacuações durante o dia, 3,6%. A caracterização de RAM é apresentada na **tabela 5**.

Tabela 5. Caracterização das RAM por causalidade, gravidade e evitabilidade (RAM=183, Brasil)

Avaliação de RAM		RAM (n)	%
Avaliação da Casualidade	Definitiva	29	15.9
	Provável	107	58.5
	Possível	40	21.8
	Improvável	7	3.8
Avaliação da severidade*	Séria	5	3.6
	Moderada	83	61.1
	Leve	48	35.3
Avaliação da evitabilidade*	Definitivamente evitável	3	2.2
	Possivelmente evitável	55	40.4
	Inevitável	77	56.6
	Inavaliável	1	0.8

*A avaliação da gravidade e evitabilidade foi realizada apenas para RAM "definitivas" e "prováveis";

*RAM: Reação adversa a medicamento.

5.1.5. Associação de RAM com variáveis independentes

O teste do qui-quadrado não mostrou associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de RAM e as variáveis sexo, histórico alérgico ou internação em UTI antes da alta para enfermaria geral (**tabela 6**). Os resultados do teste U de Mann-Whitney mostraram diferenças estatisticamente significativas entre a ocorrência de RAM e LOS ($p < 0,001$), duração do uso de antimicrobiano ($p < 0,001$), LOT ($p < 0,015$), DOT ($p = 0,038$), e o número de antimicrobianos prescritos por paciente ($p < 0,001$). No entanto, o tamanho do efeito foi baixo em todos os casos ($r < 0,20$). Os resultados dos testes descritivos e estatísticos estão descritos na **tabela 7**.

Tabela 6. Associação entre ocorrência de RAM e sexo, histórico de alergia e internação anterior em unidade de terapia intensiva (n=1020, Brasil)

Variáveis	Reação Adversa a Medicamento		$\chi^2 (gl)$	p	Tamanho do efeito
	Sim	Não			
Sexo					
Masculino	60	503	0.341	0.559	$\phi = 0.018$
Feminino	54	403	(1)		
Histórico alérgico					
Sim	13	59	3.693	0.055	$\phi = 0.06$
Não	101	847	(1)		
Unidade de Tratamento Intensivo					
Sim	17	104	1.142	0.285	$\phi = 0.03$
Não	97	802	(1)		

Tabela 7. Comparação entre a ocorrência de RAM (definida e provável) e as variáveis idade, LOS, LOT, DOT e número de antimicrobianos

Variáveis	Reações Adversas a Medicamentos		Mann-Whitney Test			
	Sim	Não	U	Z	p	R
Idade (meses)						
Média (DP)	31.90 (34.96)	37.54 (37.25)	47000	-1.56	0.18	0.05
Mediana	15	23				
IQ1-IQ3	6.75-50	8-59				
Classificação média	469.78	515.62				
Duração da estadia (dias)						
Média (DP)	26.73 (57.83)	14.03 (21.05)	37221	-4.87	< 0.001	0.15
Mediana	13	8				
IQ1-IQ3	7-27.25	5-14.25				
Classificação média	637.00	494.58				
Duração da Terapia (LOT)						
Média (DP)	11.12 (10.98)	8.72 (9.05)	44382	-2.44	0.015	-0.08
Mediana	7	6				
IQ1-IQ3	5-12.25	4-10				
Classificação média	564.26	503.74				
Dias de Terapia (DOT)						
Média (DP)	14.44 (14.66)	11.89 (14.82)	45513	-2.07	0.038	-0.06
Mediana	8.5	7				
IQ1-IQ3	5-18	4-13				
Classificação média	573.18	502.04				
Número de antimicrobianos usados						
Média (DP)	2.61 (1.76)	2 (1.29)	39316	-4.41	< 0.001	0.14
Mediana	2	2				
IQ1-IQ3	1-3	1-2				
Classificação média	618.62	496.90				

*RAM: Reação adversa a medicamento

5.1.6. Regressão logística

Entre as variáveis preditivas computadas na regressão logística, apenas o número de antimicrobianos (OR=1,19 IC 95% 1,03-1,34) e o aumento do tempo de internação tiveram impacto estatisticamente significativo no desfecho. Por oito a 14 dias de internação, OR=1,71 (IC 95% 1,01-2,90); por 15-30 dias, OR=2,09 (IC 95% 1,15-3,80); e para estadias superiores a 30 dias OR=3,91 (IC 95% 1,99-7,69). O modelo de regressão logística é descrito na **tabela 8**.

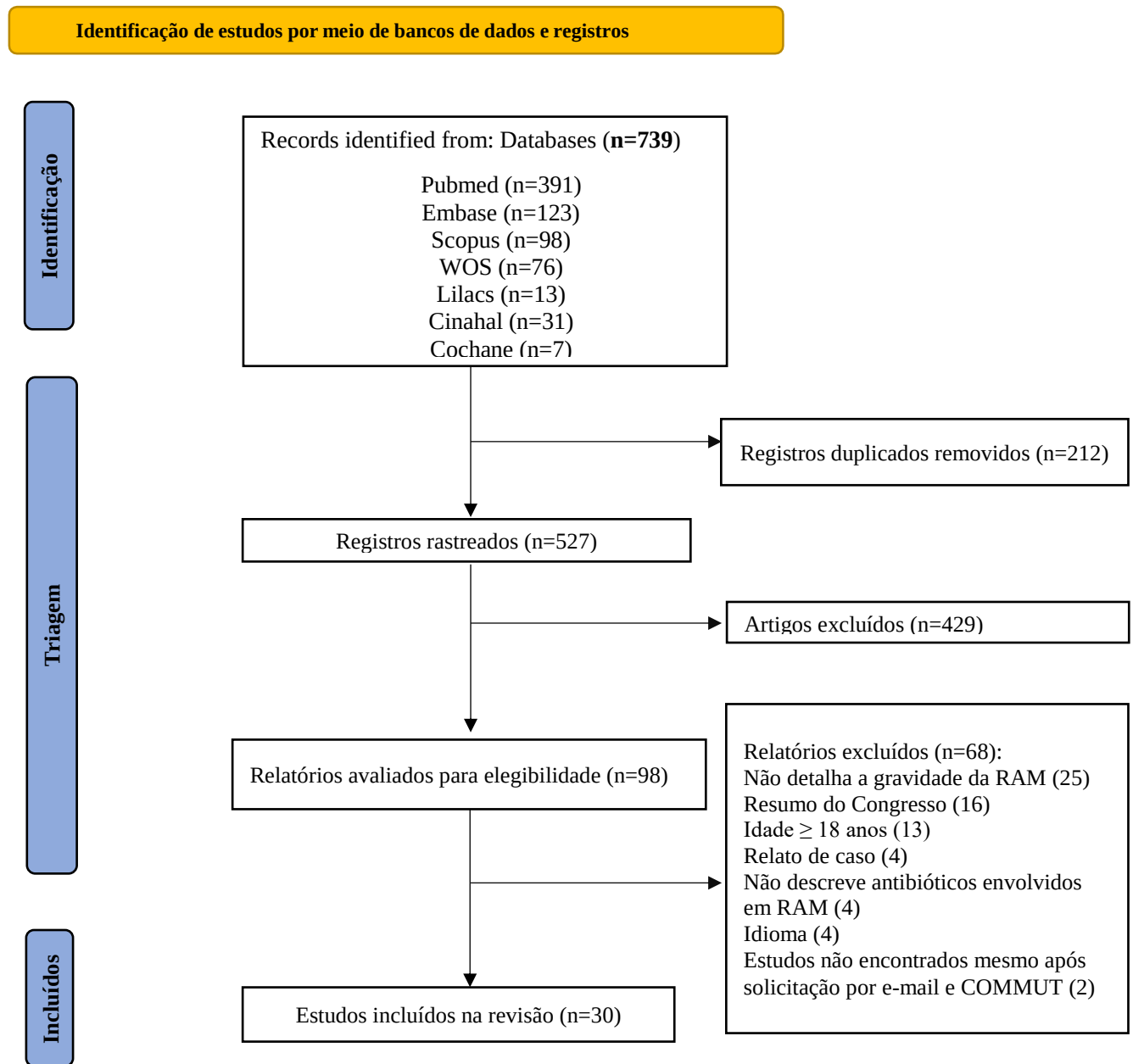
Tabela 8. Preditores de variáveis de RAM definitivas e prováveis

Características		OR*	95% CI*		p-value
Gênero	Masculino	1			
	Feminino	1.17	0.78	1.76	0.44
	Recém-nascidos	1			
Idade	Infantis	4.58	0.59	35.67	0.15
	Crianças	3.04	0.39	23.91	0.29
História de alergia	Não	1			
	Sim	1.84	0.93	3.62	0.07
Admissão em Unidade de Terapia Intensiva	Não	1			
	Sim	0.93	0.51	1.70	0.81
Tempo de internação	0-7 dias	1			
	8-14 dias	1.71	1.01	2.90	0.05
	15-30 dias	2.09	1.15	3.80	0.01
	>30 dias	3.91	1.99	7.69	< 0.01
Número de antimicrobianos prescritos por paciente		1.19	1.03	1.34	0.02
Dias de Terapia (DOT)		0.97	0.93	1.00	0.07
Duração da Terapia (LOT)		1.05	0.99	1.10	0.08

*Razão de probabilidade; C.I: intervalo de confiança.

5.2. ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas

Identificamos inicialmente um total de 739 estudos. Após a exclusão dos artigos duplicados, restaram 527 estudos para avaliação de títulos e resumos. Destes, 98 foram considerados para leitura de texto completo. Ao final do processo de seleção, 30 artigos atenderam aos critérios de inclusão. Foi apresentada a busca e seleção de estudos na **Figura 3**.

Figura 3. Fluxograma com o processo de seleção dos estudos.

5.2.1. Características do estudo

As características gerais dos artigos selecionados estão descritas na **Tabela 1**. Os estudos incluídos foram publicados entre 1982 e 2023, com nove artigos da América do Norte (ARANDA et al., 1982; ARNOLD et al., 2015; DIPOLA et al., 2019; DORE; SALISBURY, 2007; LE et al., 2006; OLSON et al., 2015; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TEMPLE et al., 2004), sete conduzidos na Ásia (HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; MANSUKHANI; SHAH, 2012; OHKAWA et al., 2002; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; TECHASATIAN et al., 2017; TRIPATHY

et al., 2021), sete na Europa (BULIK et al., 2022; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NASSO et al., 2020), três na África (LUO et al., 1994; MAKIWANE et al., 2019; OSHIKOYA et al., 2007), dois na América Central (ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012), e dois na América do Sul (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; LIEBER; RIBEIRO, 2012).

Quanto ao cenário, 22 estudos foram realizados em hospitais, 11 em hospitais pediátricos (HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al., 2006; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; MANSUKHANI; SHAH, 2012; OHKAWA et al., 2002; OLSON et al., 2015; SINGALAVANIA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994), sete em hospitais terciários (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; BULIK et al., 2022; DORE; SALISBURY, 2007; MAKIWANE et al., 2019; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; TECHASATIAN et al., 2017; TEMPLE et al., 2004), e quatro em hospitais de ensino (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; LUO et al., 1994; OSHIKOYA et al., 2007; TRIPATHY et al., 2021). Além desse cenário, dois estudos foram realizados em unidades de terapia intensiva neonatal (ARANDA et al., 1982; ARNOLD et al., 2015), e dois em unidades de emergência pediátrica (LIEBER; RIBEIRO, 2012; NASSO et al., 2020), dois em centros de farmacovigilância (ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012), um em uma clínica (DIPAOLA et al., 2019) e um em dois ambientes, um hospital e uma clínica (MORALES-OLIVAS et al., 2000).

O tamanho da amostra dos estudos variou de 14 (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011) a 3.820 participantes (OSHIKOYA et al., 2007). A idade dos participantes variou de <28 dias a 17 anos. A maioria dos estudos incluiu pacientes de todas as idades até 17 anos (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; BULIK et al., 2022; DIPAOLA et al., 2019; DORE ; SALISBURY, 2007; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al., 2006; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; LIEBER; RIBEIRO, 2012; LUO et al., 1994; MAKIWANE et al., 2019; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NASSO et al., 2020; OHKAWA et al., 2002; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011 ; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al., 2017; TEMPLE et al., 2004; TRIPATHY et al., 2021). Seis estudos relataram apenas a idade média dos participantes (ARNOLD et al., 2015; MANSUKHANI; SHAH, 2012; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; OLSON et al., 2015; OSHIKOYA et al., 2007; SPIES et al., 2001), e apenas um estudo incluiu neonatos (ARANDA et al., 1982).

Em relação ao delineamento metodológico dos estudos, 16 estudos eram estudos de coorte retrospectivos (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al., 2006; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; MANSUKHANI; SHAH, 2012; MORALES-OLIVAS et al., 2000; OHKAWA et al., 2002; OLSON et al., 2015; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al., 2017; TEMPLE et al., 2004; TRIPATY et al., 2021), oito eram prospectivos estudos de coorte (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARANDA et al., 1982; ARNOLD et al., 2015; BULIK et al., 2022; DORE; SALISBURY, 2007; MAKIWANE et al., 2019; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; NASSO et al., 2020), dois eram estudos retrospectivos e prospectivos mistos (DIPAOLA et al., 2019; OSHIKOYA et al., 2007), três eram estudos cruzados prospectivos (ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; LUO et al., 1994), e um era um estudo cruzado retrospectivo (LIEBER; RIBEIRO, 2012). A duração dos estudos variou de três (LIEBER; RIBEIRO, 2012; MAKIWANE et al., 2019) a 348 meses (29 anos) (SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011).

Tabela 9. Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Alexandre Junior et al. 2022	Brasil	Hospital terciário	Crianças hospitalizadas	314 patients	<17 anos	Feminino: 162 (51,6%); Masculino: 152 (48,4%)	Coorte prospectivo	6 meses (2019)	Investigar as suspeitas de RAM causada por antimicrobianos em pacientes pediátricos internados no hospital
Aranda et al.1982	Canadá	UTI neonatal	Recém-nascidos	200 pacientes	<28 dias	Não reportado	Coorte prospectivo	5 meses (1977)	Avaliar a epidemiologia das RAM no período Neonatal
Arencibia et al.2010	Cuba	Centro de Farmacovigilância	Atenção primária	124 pacientes	<17 dias	Feminino: 70(56%); Masculino: 54 (44%)	Estudo transversal	12 meses (2008)	Determinar a incidência de RAM em crianças na província de Camagüey, Cuba
Arencibia et al.2012	Cuba	Centro de Farmacovigilância	Crianças da comunidade e hospitalizadas	533 pacientes	<17 dias	Feminino: 281(53%); Masculino: 252 (47%)	Estudo transversal	24 meses (2009-2010)	Descrever a RAM detectada após o aumento da educação sobre farmacovigilância e toxicidade de medicamentos em crianças
Arnold et al.2015	Estados Unidos	UTI neonatal	Os bebês foram tratados com Cefepima ou Ceftazidima nos primeiros 120 dias de vida	594 pacientes -Cefepima; 1761 pacientes - Ceftazidima	≤4 meses	Cefepima-Masculino: 331 (56%). Ceftazidima-Feminino: 998 (57%)	Coorte prospectivo	180 meses (1997-2012)	Comparar o perfil de segurança de cefepima e ceftazidima em lactentes usando um grande banco de dados multicêntrico
Bulik et al. 2022	Romania	Hospital terciário	Crianças hospitalizadas	266 pacientes	< 17 anos	Feminino: 129 (48.5%); Masculino: 137 (51.5%)	Coorte prospectivo	6 meses (2018)	Avaliar a frequência e as características das RAM após o tratamento com antibióticos em crianças hospitalizadas

Tabela 9 (continuação). Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Dipaola et al.2019	Estados Unidos	Locais clínicos	Crianças com início de lesão atribuído a qualquer droga ou suplemento à base de ervas e dietético	57 pacientes	<18 anos (Idade média: 14,3 anos)	Feminino: 38(67%); Masculino 18 (33%)	Estudo multicêntrico prospectivo e retrospectivo	149 meses (2004-2017)	Fornecer uma visão geral das características de apresentação, etiologias e resultados de crianças inscritas na Rede de Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas
Dore et al.2007	Nova Iorque	Hospital de cuidado terciário	Crianças diagnosticadas com doença esfoliante	32 pacientes	<17 anos	Não reportado	Coorte prospectivo	96 meses (1996–2003)	Determinar quais medicamentos foram administrados a crianças com diagnóstico de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica
Hing et al.2004	Cingapura	Hospital terciário pediátrico	Crianças que usaram Vancomicina intravenosa	92 pacientes	<17 anos (Idade média: 3,6 ± 4,5 anos)	Não reportado	Coorte retrospectivo	13 meses (1998-1999)	Avaliar a adequação do uso de vancomicina em pacientes pediátricos
Khan et al.2021	Peru	Hospital universitário de atendimento terciários	Crianças hospitalizadas	16 pacientes	<17 years (Idade média: 6,5anos)	Feminino: 13(81%); Masculino:3 (18%)	Coorte retrospectivo	19 meses (2020-2021)	Determinar a frequência, causalidade, gravidade e evitabilidade das RAM de pacientes pediátricos registradas

Tabela 9 (continuação). Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Le et al.2006	Estados Unidos	Hospital pediátrico terciário	Recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes hospitalizados	1009 Pacientes	≤15 anos (Idade média: 7,0 ± 6,2 anos)	Feminino: 484(48%); Masculino: 525 (52%)	Coorte retrospectivo	23 meses (1995-2004)	Avaliar (1) a incidência e os tipos comuns de RAM (2) a frequência de notificação de RAM por profissionais de saúde e (3) os processos de acompanhamento após RAM
Leaute-labreze et al.2000	França	Hospital pediátrico terciário	Crianças diagnosticadas com eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson	42 pacientes	<15 anos	Feminino: 14(33%); Masculino: 28 (67%)	Coorte retrospectivo	288 meses (1974-1998)	Investigar essa hipótese em crianças e revisar nossa experiência no manejo desses pacientes
Liccioli et al.2019	Itália	Hospital pediátrico terciário	Crianças com diagnóstico de reações adversas cutâneas graves	50 pacientes	< 17 anos (Idade média: 6.5 anos)	Feminino: 23(38%); Masculino: 31 (62%)	Coorte retrospectivo	96 meses (2018-2010)	Coletar dados epidemiológicos, clínicos e etiológicos de crianças com reações adversas cutâneas graves
Lieber et al.2012	Brasil	Emergência pediátrica	Crianças hospitalizadas	83 pacientes	<15 anos	Feminino: 40(48%); Masculino: 43 (52%)	Estudo retrospectivo e transversal	3 meses (2006)	Determinar a incidência de RAM que levou as crianças ao atendimento de emergência hospitalar
Luo et al.1994	Zâmbia	Hospital universitário de atendimentos terciários	Crianças diagnosticadas com tuberculose	120 pacientes	<15 anos	Não está claro	Estudo transversal prospectivo	8 meses (1991-1992)	Monitorar a soroprevalência do vírus da imunodeficiência humana em crianças com tuberculose e avaliar a resposta à terapia antituberculose
Makiwaneet al.2019	África do sul	Hospital pediátrico terciário	Crianças hospitalizadas	282 pacientes	<16 anos	Não reportado	Coorte prospectivo	3 meses (2015-2016)	Determinar a natureza da RAM em crianças internadas no hospital Tygerberg

Tabela 9 (continuação). Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Mansukhani S. et al. 2012	Índia	Hospital pediátrico terciário	Crianças diagnosticadas com tuberculose	46 pacientes	<5 anos (Idade média: 5,8 ± 3,7 anos)	Não reportado	Coorte retrospectivo	10 meses (2007-2008)	Determinar a incidência e os fatores associados à disfunção hepática
Medrano-casique et al. 2016	Espanha	Hospital pediátrico terciário	Crianças hospitalizadas	308 pacientes	<7 anos (Idade média: 2 anos)	Não está claro	Coorte prospectivo	42 meses (2007-2010)	Revisar relatos de casos de medicamentos pediátricos induzidas a granulocitose
Morales-olivas et al. 2000	Espanha	Hospitais e clínicas	Crianças hospitalizadas	1419 Pacientes	<14 anos (Idade média: 5,5±4,3 anos)	Feminino (45%); Masculino (55%)	Coorte retrospectivo	108 meses (1982-1991)	Analisar os relatos de casos de crianças no Sistema Espanhol de Farmacovigilância durante um período de 10 anos
Nasso et al. 2020	Ítalia	Emergência Pediátrica	Crianças hospitalizadas	120 pacientes	< 17 anos (idade média: 29,5 meses)	Masculino (48%) Feminino (52%)	Coorte prospectivo	72 meses (2012-2018)	Analisar a frequência, prevenção e gravidade e internações por RAM
Ohkawa et al. 2002	Japão	Hospital pediátrico terciário	Crianças diagnosticadas com tuberculose	117 pacientes	<16 anos	Feminino: 59(51%); Masculino: 58 (49%)	Coorte retrospectivo	48 meses (1995-1999)	Esclarecer os fatores de risco associados a hepatotoxicidade grave durante a quimioterapia antituberculose
Olson et al. 2014	Estados Unidos	Hospital pediátrico terciário	Crianças que receberam ≥14 dias de antimicrobianos, Antivirais ou antifúngicos	335 pacientes	Idade média: 7,4 (2,3–13,3) Anos	Feminino: 134(40%); Masculino: 201 (60%)	Coorte retrospectivo	24 meses (2009-2011)	Caracterizar a taxa associada e o impacto de eventos adversos em crianças tratadas com terapia antimicrobiana oral ou intravenosa prolongada em ambulatório

Tabela 9 (continuação). Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Oshikoya et al.2007	Nigéria	Hospital de terciários	universitário Crianças hospitalizadas	Retrospectivo: 3.139 Prospectivo: 682 pacientes	Retrospectivo : idade média : (7,2 anos) / Prospectivo: idade média (6,7 anos)	Retrospectivo Masculino 1844 (59%)/prosp ectivo: Masculino 386 (57%)	Estudo misto: retrospectivo e prospectivo	Retrospectiv a: 30 meses (2004-2006) /Prospectiva: 6 meses (2006)	Este estudo teve como objetivo documentarRAM em crianças internadas no Lagos State University Teaching Hospital
Pulido et al.2010	Espanha	Hospital de terciários	universitário Crianças com diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	14 pacientes	<17 anos (média de idade 10,4 anos)	Feminino: 9(64%); Masculino: 5 (36%)	Coorte retrospectiva	120 meses (1999-2009)	Revisar a experiência de um hospital terciário durante um período de 10 anos com crianças diagnosticadas com síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Singalavanija et al.2011	Tailândia	Hospital terciário	pediátrico Crianças diagnosticadas com Síndrome de Stevens-Johnson	189 pacientes	<15 anos (idade média: 5,2 ± 3,6 anos)	Não está claro	Coorte retrospectiva	348 meses (1979-2007)	Determinar etiologias, tratamentos e Complicações da síndrome de Stevens-Johnson em crianças
Spies et al.2001	Estados Unidos	Hospital pediátrico	Crianças com diagnóstico de necrólise epidérmica tóxica	15 pacientes	Idade média: 7,2±1,5 anos	Feminino: 6 (40%); Masculino: 9 (60%)	Coorte retrospectivo	(1984-2000)	Relatar a eficácia do desbridamento precoce da pele necrótica e cobertura com enxerto no tratamento de pacientes com necrólise epidérmica tóxica
Stewart et al.1994	Estados Unidos	Hospital terciário	pediátrico Crianças com diagnóstico de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise Epidérmica tóxica	108 pacientes	<17 anos (idade média: 3,6 ± 3,8 anos)	Feminino 28(35%); Masculino 51 (65%)	Coorte retrospectiva	132 meses (1981-1991)	Relatar os resultados de uma revisão retrospectiva desses pacientes internados no Hospital Infantil do Texas

Tabela 9 (continuação). Características gerais dos estudos sobre RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	País	Cenário do estudo	Característica da População	Tamanho da amostra	Idade	Gênero	Delineamento do estudo	Duração do estudo	Objetivo do estudo
Techasatiana et al.2016	Tailândia	Hospital de cuidados terciários	Crianças com síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	30 pacientes	<14 anos (idade média: 6,9 anos)	Não está claro	Coorte retrospectivo	240 meses (1992-2012)	Explorar as drogas causadoras, tratamentos, complicações e resultados do tratamento de síndrome de Stevens-Johnson induzida por drogas em crianças
Temple et al.2004	Estados Unidos	Hospital de cuidados terciários	Pacientes com reações adversas a medicamentos	565 pacientes	<17 anos (idade média: 9,6 anos)	Não reportado	Coorte retrospectivo	72 meses (1999-2004)	Avaliar a incidência, gravidade, tipo e evitabilidade de notificação de RAM em um hospital pediátrico
Tripathy et al.2021	Índia	Hospital universitário atendimento terciário	Crianças hospitalizadas	105 pacientes	<14 anos	Não reportado	Coorte retrospectivo	60 meses (2015-2020)	Analisar vários fatores relacionados a RAM na população pediátrica no Centro de Monitoramento de Reações Adversas a Medicamentos

5.2.2. Resultados principais relacionados a RAM

Os principais resultados relacionados às RAM estão descritos na **Tabela 10**. Quanto às características das RAM, 12 artigos apresentaram informações sobre RAM de medicamentos em geral. Desses estudos, os autores do presente artigo extraíram as variáveis relacionadas à gravidade das RAM aos antimicrobianos (ARANDA et al., 1982; ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al., 2006; LIEBER; RIBEIRO, 2012; MAKIWANE et al., 2019; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NASSO et al., 2020; OSHIKOYA et al., 2007; TEMPLE et al., 2004; TRIPATHY et al., 2021). Doze estudos focaram em RAM específicas, oito em reações dermatológicas (DORE; SALISBURY, 2007; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al., 2017), três sobre hepatotoxicidade (DIPAOLA et al., 2019; MANSUKHANI; SHAH, 2012; OHKAWA et al., 2002), e um sobre agranulocitose (MEDRANO-CASIQUE et al., 2016). Por fim, seis estudos enfocaram RAM causadas por antimicrobianos (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARNOLD et al., 2015; BULIK et al., 2022; HING et al., 2004; LUO et al., 1994; OLSON et al., 2015).

Em relação às principais manifestações clínicas graves apresentadas pelos pacientes, a maioria dos artigos destacou reações cutâneas (19/30 estudos) (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARENCIBIA et al., 2010; BULIK et al., 2022; DORE; SALISBURY, 2007; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al., 2006; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; LIEBER; RIBEIRO, 2012; LUO et al., 1994; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NASSO et al., 2020; OSHIKOYA et al., 2007; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al., 2017), com ênfase na síndrome de Stevens-Johnson (72 casos), eritema multiforme (71 casos) e necrólise epidérmica tóxica (22 casos). Notavelmente, desses estudos, oito focaram especificamente em RAM cutâneas (DORE; SALISBURY, 2007; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al., 2017). Outro achado importante foram as reações relacionadas a distúrbios do sangue e do sistema linfático (12/30 estudos) (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARANDA et al., 1982; ARNOLD et al., 2015; HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LICCIOLI et al., 2020; MAKIWANE et al., 2019; MANSUKHANI; SHAH, 2012; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; OLSON et al.,

2015; OSHIKOYA et al., 2007; TRIPATHY et al., 2021). Entre esses distúrbios, reações medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (21 casos), trombocitopenia (6 casos) e agranulocitose (6 casos) foram citados com mais frequência.

Os principais antimicrobianos envolvidos em RAM moderadas e graves foram penicilinas, cefalosporinas e sulfamidas, relatados em 21/30, 20/30 e 14/30 estudos, respectivamente. Em relação aos antimicrobianos utilizados, os maiores números de RAM foram associados à vancomicina (50 RAM), amoxicilina (46 RAM) e amoxicilina com clavulanato (24 RAM). Destaca-se que um artigo investigou apenas o uso de vancomicina (HING et al., 2004), um artigo comparou cefepima e ceftazidima (ARNOLD et al., 2015), e seis artigos destacaram apenas as classes sem descrever os antimicrobianos envolvidos (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; LE et al., 2006; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TEMPLE et al., 2004).

Com relação aos desfechos principais, 30% (9/30) dos artigos relataram pelo menos um óbito relacionado a uma RAM moderada ou grave causada por antimicrobianos (ARANDA et al., 1982; ARENCIBIA et al., 2010; ARNOLD et al., 2015; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; LUO et al., 1994; MORALES-OLIVAS et al., 2000; OSHIKOYA et al., 2007). Além disso, 46,7% (14/30) dos estudos relataram aumento do tempo de internação, necessidade de terapia intensiva e transferência para outro hospital e sequelas graves e permanentes (DIPAOLA et al., 2019; DORE; SALISBURY, 2007; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; LUO et al., 1994; OHKAWA et al., 2002; OSHIKOYA et al., 2007; SPIES et al., 2001; STEWART et al., 1994; TEMPLE et al., 2004; TRIPATHY et al., 2021).

Em relação às principais intervenções, 10% (3/30) dos os artigos mencionaram maior monitoramento, suspensão, substituição medicamentosa ou prescrição de medicamentos específicos para a sintomatologia (BULIK et al., 2022; LIEBER; RIBEIRO, 2012; TEMPLE et al., 2004). Sete artigos não relataram desfechos relacionados a RAM moderadas ou graves relacionadas a antimicrobianos (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; LE et al., 2006; MAKIWANE et al., 2019; MANSUKHANI; SHAH, 2012; OLSON et al., 2015; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; TECHASATIAN et al., 2017), e dois artigos mencionaram que não tiveram resultados negativos em relação a RAM. (MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; NASSO et al., 2020).

Tabela 10. Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos em crianças

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Alexandre Junior et al. 2022	Estudo focado em RAM causada por antimicrobiano	Grave: Múltiplos sintomas com risco de vida, como febre, anemia, transaminases elevadas, bilirrubina e LDH e icterícia (1). Moderado: Diarréia (17), Erupção cutânea (9), Irritação gástrica (5), Flebite (3), Transaminases elevadas (2), Prurido (1), Laringoespasma (1), Colite (1)	Grave: Dapsona + Clofazimina (1). Moderado: Ceftriaxona (9), Oxacilina (8), PipeTazob (6), Ceftriaxona/Oxacilina (4), Vancomicina (2), Ceftriaxona/Clindamicina (1), PipeTazo/Vancomicina (1), Meropenem (3); Oxacilina (1), Azitromicina (1), Ampicilina (1), Clindamicina (1), RIPEc (1)	Não reportado	O fato de se tratar de um estudo realizado em um único hospital, o curto período de coleta de dados e a possibilidade de variações entre os observadores no uso dos instrumentos de classificação são algumas limitações de nosso estudo.
Aranda et al. 1982	RAM geral	Grave: insuficiência renal, anúria, pseudomonas e septicemia. Moderado: sangramento gastrointestinal, insuficiência renal, hematúria, alcalose respiratória, trombocitopenia, infecção por cândida	Grave: Tolazolina (2), Gentamicina (2), Ampicilina (2). Moderado: Tolazolina (7), Cloranfenicol (2), Anfotericina B e 5-fluorocitosina (1), Ampicilina (1), Gentamicina (1), Sulfisoxazol (1)	Morte: 1 paciente de pseudomonas sobrepostas causadas por gentamicina	A interpretação dos dados usados neste estudo depende de julgamentos implícitos que podem ser difíceis de fazer de forma confiável sem uma abordagem operacional padronizada Não reportado
Arencibia et al. 2010	RAM geral	Grave: Choque anafilático, angioedema, cianose; Choque anafilático, bradicardia, necrólise epidérmica tóxica; Choque anafilático, bradicardia, necrólise epidérmica tóxica	Grave: Benzilpenicilina, Amoxicilina e sulbactam, Ceftriaxona	Morte: 1 paciente (2 anos, sexo feminino) com hidrocefalia preexistente, faleceu por choque anafilático, angioedema e cianose durante administração de benzilpenicilina com indicação de broncopneumonia	
Arencibia et al. 2012	RAM geral	Grave: choque anafilático (morreu), convulsão (2)	Graves: Ceftriaxona, Amoxicilina, Sódio benzil, penicilina e procaína, benzil penicilina	Óbito: 1 paciente (1 mês, sexo feminino) apresentou choque anafilático e faleceu durante a primeira dose intravenosa de Ceftriaxona indicada para Diarréia infecciosa aguda	Dificuldades práticas em comunicar as notificações de RAM em um país de renda média-baixa. O sistema postal não é confiável e muitas vezes faltam formulários para suspeitas de RAM

Tabela 10 (continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Arnold et al.2015	Estudo focado no uso de cefepime e Ceftazidime	Grave: convulsão, enterocolite necrosante: clínica, Grau III–intravenosa intraventricular, hemorragia, enterocolite necrosante: cirúrgica	Grave: Cefepima (13), Ceftazidima (14)/por 1.000 bebês-dia	Morte: A mortalidade foi semelhante entre os grupos ceftazidima e cefepima (5% vs. 3%, p=0,07)	Uso de dados de registros médicos eletrônicos em vez de um ensaio clínico prospectivo e randomizado. Além disso, não ajustamos para eventos adversos laboratoriais presentes antes do início da terapia
Bulik et al. 2022	Estudo focado em RAM causada por antimicrobiano	Moderada: Erupção maculopapular eritematosa (4), Diarréia (4), Estomatite (2).	Moderado: penicilina G (1), cefuroxima (1), ceftazidima (2), ceftriaxona (6)	Reações moderadas requerem tratamento específico ou descontinuação da administração do medicamento	Conduzido em uma única unidade médica durante um período limitado de tempo e com uma pequena amostra de estudo, os resultados do estudo não podem ser generalizados para nível nacional ou internacional
Dipaola et al.2019	Focado em RAM específica (hepatotoxicidade)	Grave: Lesão hepática induzida por drogas idiossincráticas	Grave: Minociclina (11), Azitromicina (4), Isoniazida (4), Trimetoprima/sulfa (4), Oxacilina (2), Amoxicilina/clavulanato (1), Cefdinir (1), Cefepima (1), Eritromicina (1)	Desfechos clínicos: Das 57 crianças, 37 (65%) apresentavam icterícia, 36 (63%) foram hospitalizadas ou tiveram internação prolongada devido a lesão hepática induzida por drogas idiossincráticas e 3 (5%) foram submetidas a transplante hepático	As limitações incluem o fato de que nosso estudo não é baseado na população e, portanto, os dados não estabelecem a verdadeira incidência geral de lesão hepática induzida por drogas idiossincráticas na população pediátrica
Dore et al.2007	Focado em RAM específica (pele)	Grave: síndrome de Stevens-Johnson (10), eritema multiforme (6), necrólise epidérmica tóxica (1)	Grave: Amoxicilina (4), Amoxicilina-clavulanato (1), Azitromicina (1), Azitromicina/Ibuprofeno (6), Ceftin (1), Cefixima/Ibuprofeno (1), Claritromicina/Ibuprofeno (1), Trimetoprim-sulfametoxazol (2)	Desfechos clínicos: Várias crianças com necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson sofreram envolvimento ocular grave, sepse, pneumonia e complicações geniturinárias	O pequeno tamanho da amostra e o desenho retrospectivo são claramente as principais limitações em nosso estudo

Tabela 10 (Continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Hing et al.2004	Estudo focado no uso de um medicamento (vancomicina)	Grave: Síndrome do homem vermelho (2), Flebite ou dor no local da infusão (11), Trombocitopenia (5), Neutropenia (1)	Grave: vancomicina (19)	Desfechos clínicos: Dois pacientes (2,1%) foram transferidos para outro hospital. Óbito: Ocorreram seis (6,3%) óbitos por causas não relacionadas à indicação da prescrição de vancomicina	Uma limitação inerente de qualquer estudo retrospectivo é a dependência de documentação pobre e informações incompletas
Khan et al.2021	RAM geral	Graves e moderados: Erupção cutânea maculopapular (7), Anafilaxia (2), Eritema multiforme/Vermelhidão em todo o corpo (2), Lesão renal aguda (2), Aumento do nível de creatinina (2), Erupções cutâneas e urticária (1)	Graves e moderados: Vancomicina (11), Clindamicina (1), Colistina-Linezolid (1), Ceftriaxona (1), Anfotericina B (1), Aciclovir (1)	Desfechos clínicos: risco de vida 6 (37,5%), hospitalização causada/prolongada 9 (56,2%), outro 1 (6,2%)	Este é um estudo unicêntrico envolvendo apenas pacientes pediátricos. Além disso, um pequeno número de RAM identificadas foi avaliado devido à baixa taxa de notificação
Le et al.2006	RAM geral	Grave: síndrome do homem vermelho (1)	Grave: Vancomicina (1) Anfotericina B (1), sulfonamidas (2), Penicilinas/cefalosporinas (7)	Não reportado	A natureza retrospectiva do estudo e o longo período de estudo limitaram nossa capacidade de recuperar dados completos para todas as RAM
Leaute-labreze et al.2000	Focado em RAM específica (pele)	Grave: síndrome de Stevens-Johnson e envolvimento apenas das membranas mucosas (13) eritema multiforme (9)	Grave: síndrome de Stevens-Johnson -Ampicilina (10) Sulfametoxipiridamida (3). Eritema multiforme: Ampicilina (7), Oxacilina (2)	Resultados clínicos: As sequelas foram menores na maioria dos casos, incluindo alterações pigmentares da pele, cicatrizes labiais, sinéquias oculares leves e distúrbios psicológicos em alguns casos de doença recorrente	Menos de 5% dos pacientes tiveram alguma doença atribuída apenas à ingestão de drogas (dois de 42 casos)

Tabela 10 (continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Liccioli et al.2019	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Reações medicamentosas com eosinofilia e sintomassistêmicos (21) Síndrome de Stevens-Johnson (21) Necrólise epidérmica tóxica (2) Pustulose exantemática generalizada aguda (1) Doença bolhosa com imunoglobulina A linear (1) Pênfigo (1)	Grave: Amoxicilina-clavulanato (18), Oxacilina (2), Ampicilina-sulbactam (1), Ceftriaxona (3), Ceftazidima (1), Cefixima (1), Claritromicina (5), Teicoplanina (1), Vancomicina (3), Gentamicina (1), Clindamicina (3), Metronidazol (1), Cotrimoxazol (1), Azitromicina (1), Aciclovir (3), Fluconazol (1), Terbinafina (1)	Desfechos clínicos: Dois pacientes, ambos com Necrólise Epidérmica Tóxica, necessitaram de cuidados intensivos	Uma limitação do nosso estudo é o baixo número de biópsias de pele realizadas para confirmação do diagnóstico (duas, uma para doença bolhosa por imunoglobulina A linear e outra para pênfigo)
Lieber et al.2012	RAM geral	Manifestações dérmicas (erupções cutâneas e/ou urticária) gastrointestinais (vômitos, diarreia ou náuseas)	Moderado: Amoxicilina (11), Amoxicilina-clavulanato (2). Grave: Amoxicilina (1)	Intervenções: 13 (15,7%) necessitaram de intervenção como suspensão, substituição medicamentosa, prescrição de medicamento específico para a sintomatologia ou, ainda, intervenções combinadas. Um (1,2%) levou à internação Desfechos clínicos: 2 (28,6%) pacientes se recuperaram. Óbito: 2 (28,6%) pacientes faleceram por síndrome de Stevens Johnson, uma menina de 11 meses e um menino de 9 anos	A escassez de estudos investigando RAM em crianças atendidas em pronto-socorro no país. Estudos retrospectivos permitem pouca precisão na determinação do evento observado Não reportado
Luo et al.1994	Estudo focado no uso de terapia antituberculose	Moderado: lesões mucocutâneas, bolhas e lesões em alvo e esfoliação da pele (2) Grave: síndrome de Stevens-Johnson (2)	Rifampicina (2)		
Makiwane et al.2019	RAM geral	Grave: Anafilaxia (1) Fígado induzido por drogas lesão (2) Anemia aplástica (1)	Grave: Ampicilina (1), Cotrimoxazol (1)	Não reportado	A curta duração e o pequeno tamanho da amostra, bem como o estudo sendo realizado em um único local

Tabela 10 (continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Mansukhani S. et al. 2012	Focado em RAM específica (hepatotoxicidade)	Grave: Elevação da transaminase glutâmico-pirúvica sérica, hepatomegalia e Icterícia	Grave: Pirazinamida, Isoniazida e Rifampicina	Não reportado	Não reportado
Medrano-casique et al. 2016	Focado em RAM específica (agranulocitose)	Grave: Agranulocitose (6)	Grave: Cefotaxima (3), Vancomicina (3)	Recuperação sem sequelas em todos os casos	Algumas RAM podem ter sido perdidas durante o processo de atribuição por meio da revisão do prontuário eletrônico
Morales-olivas et al. 2000	RAM geral	Grave: Choques anafiláticos (1) Síndrome de Stevens Johnsons (2) Choque cardiogênico com hipotermia e acidose grave (1)	Grave: Gentamicina (2), Amoxicilina-clavulanato (2)	Óbito: um menino de 3 anos, que desenvolveu choque cardiogênico com hipotermia e acidose grave após dose única de amoxicilina-ácido clavulânico	O Sistema Espanhol de Farmacovigilância é provavelmente tendencioso e incompleto
Nasso et al. 2020	RAM geral	Eritema (4), exantema (2), urticária (5), prurido (4); exantema maculo papular (3); transtornos alimentares (2); urticária (2)	Amoxicilina e inibidor de beta lactamase (19), Amoxicilina (6), Ceftriaxona (3), Cefixima (3)	Recuperação sem sequelas em todos os casos de antibioticoterapia	Estudo de centro único. Além disso, nossos relatos podem estar subestimados pela dificuldade de obtenção dos prontuários e falta de informações sobre esses dados
Ohkawa et al. 2002	Focado em RAM específica (hepatotoxicidade)	Grave: hepatotoxicidade grave	Grave: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Estreptomina	Desfechos clínicos: A hepatotoxicidade foi resolvida em todas as crianças espontaneamente ou após a retirada dos medicamentos antituberculose	Uma pequena amostra pode não ter poder suficiente para detectar fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de hepatotoxicidade

Tabela 10 (continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Olson et al.2014	Estudo focado no uso de Antimicrobianos Ambulatoriais de Longo Prazo	Grave: Neutropenia, insuficiência renal aguda, hepatotoxicidade	Grave: Via oral: Cefalexina (1), Clindamicina (2), Rifampicina (3), Claritromicina (3), Moxifloxacina (1), Metronidazol (2), Trimetoprima-sulfametoxazol (1), Linezolida (3) Parenteral: Cefazolina (2), Ceftriaxona (6), Vancomicina (3) e Meropenem (1)	Não claro	A maior limitação deste estudo é seu desenho retrospectivo e a coleta de dados para antimicrobianos foi baseada no prontuário médico e, portanto, pode estar sujeito a classificação incorreta.
Oshikoya et al.2007	RAM geral	Moderada: erupção cutânea papulonodular (1), erupção cutânea macular e morbiliforme (1), erupção cutânea pustulosa (2) Grave: eritema multiforme (6), icterícia (1), anafilaxia (1), urticária (1), síndrome do homem vermelho (2), Síndrome de Stevens-Johnson (1)	Estudo retrospectivo: Moderado: Isoniazida (1); Grave: Cotrimoxazol (3), Ampicilina/Gentamicina/Cefuroxim a(1), Ampicilina/Cotrimoxazol (1), Ceftriaxona (3), Cotrimoxazol/Cloranfenicol/Procaína penicilina/Ampicilina (1) Estudo prospectivo: Moderado: Ampicilina (1), Vancomicina (2); Grave: Cotrimoxazol (1), Vancomicina (2)	Desfechos clínicos: Não houve deformidade ou debilidade permanente, exceto as erupções cutânea pápulo-nodulares (1). Morte: uma criança morreu de Síndrome de Stevens Johnson devido a antimicrobianos; A esfoliação e descamação da pele resultaram na hospitalização prolongada dos pacientes (6) A maioria das lesões cutâneas curou com hiperpigmentações permanentes; Síndrome do homem vermelho (2) foram revertidos com ressuscitação ativa e reidratação	É difícil determinar a partir deste estudo a taxa de letalidade das reações adversas a medicamentos devido à pequena população estudada
Pulido et al.2010	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Necrólise Epidérmica Tóxica (3), Síndrome de Stevens-Johnson (2)	Grave: Claritromicina (1), Cefotaxima (1), Azitromicina (1), Penicilina (2)	Desfechos clínicos: Recuperado (4); Morte: 1 paciente	Não reportado
Singalavanija et al.2011	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Síndrome de Stevens-Johnson	Grave: Penicilina (41), Sulfonamida (2), Cefalosporina (7), Tetraciclina (1)	Não reportado	Não reportado

Tabela 10 (continuação). Resultados principais relacionados a RAM moderadas e graves a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (específico ou geral)	Manifestações clínicas da RAM moderadas e graves	Antimicrobianos relacionados a RAM moderadas e graves	Intervenções e desfechos relacionados a RAM moderadas e graves	Limitações do estudo
Spies et al. 2001	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Necrólise Epidérmica Tóxica (11)	Grave: Trimetoprima/sulfametoxazol, Amoxicilina, Cefalosporinas, Eritromicina e Tetraciclina	Desfechos clínicos: Uma criança com acometimento do trato respiratório faleceu 5 dias após o início da necrólise epidérmica tóxica e uma criança necessitou de ventilação prolongada	Não reportado
Stewart et al. 1994	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Eritema multiforme (48); Síndrome de Stevens-Johnson (17)	Eritema multiforme: Cefalosporina (21), Amoxicilina (14), Sulfametoxazol (7), Eritromicina (6), Carbamazepina (2). Síndrome de Stevens-Johnson: Amoxicilina (7), Cefalosporina (4), Eritromicina (3), Sulfametoxazol (3), Carbamazepina (2)	Desfechos clínicos: pacientes com dificuldades respiratórias apresentaram sepse sistêmica grave, necessitando de antifúngicos e suporte. Ambos os pacientes necessitaram de tratamento na unidade de terapia intensiva pediátrica	É difícil identificar a patogênese do eritema multiforme ou da síndrome de Stevens-Johnson e identificar uma única causa precipitante porque os pacientes tomaram vários medicamentos diferentes
Techasatian et al. 2016	Focado em RAM específica (pele)	Grave: Necrólise Epidérmica Tóxica (5); Síndrome de Stevens-Johnson (3)	Grave: Eritromicina (3), Trimetoprim-sulfametoxazona (2), Cefotaxima (1), Cloxacilina (1), Amoxicilina (1)	Não reportado	Não reportado
Temple et al. 2004	Número de RAM grave causadas por antimicrobianos	Não está claro	Aminoglicosídeo (13), Cefalosporina (44), Penicilina (33), Sulfonamida (12)	Intervenções: Maior Monitoramento (1), Intervenção de tratamento/dano temporário (94), hospitalização prolongada (33), morte: 2 pacientes.	Foi um estudo de centro único e a extrapolação para outros hospitais pediátricos pode ser difícil.
Tripathy et al. 2021	RAM geral	Síndrome de hipersensibilidade a Dapsona (1), Visão prejudicada devido Etambutol (1)	Dapsona (1), Etambutol (1)	Desfechos clínicos: casos de natureza grave necessitaram de hospitalização ou levaram a hospitalização prolongada.	Não foi possível avaliar alguns aspectos como evitabilidade da RAM devido a natureza retrospectiva do estudo.

5.2.3. Proporção de RAM moderadas e graves relacionadas a ATB

A **tabela 11** apresenta detalhes relacionados à proporção de RAM moderadas e graves. Dezesesseis artigos que mencionaram o número de RAM moderadas e graves em relação ao número total de RAM de antimicrobianos descreveram proporções (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; ARENCIBIA et al., 2010; ARNOLD et al., 2015; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; BULIK et al., 2022; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; LE et al. , 2006; LIEBER; RIBEIRO, 2012; LUO et al., 1994; MAKIWANE et al., 2019; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NASSO et al., 2020; OLSON et al., 2015; OSHIKOYA et al., 2007; TRIPATHY et al., 2021). Assim, foi obtida uma variação na proporção de RAM moderadas que variou de 4,1% a 84,8% e a proporção de RAM graves que variou de 1% a 86,8%.

Tabela 11. Proporção de RAM moderadas e graves relacionadas a antimicrobianos

Autor (ano)	Característica do estudo (estudo específico ou geral)	Proporção de RAM grave moderada e grave a antimicrobiano
Arnold et al.2015	Estudo focado no uso de cefepime e Ceftazidime	412 graves/1602 total RAM (25.7%)
Arencibia et al.2010	RAM geral	3 graves/40 total RAM (7.5%)
Arencibia et al.2012	RAM geral	3 graves /109 total RAM (2.7%)
Khan et al.2021	RAM geral	13 graves/15 RAM total (86.6%)
Le et al.2006	RAM geral	12 graves/325 total RAM (3.7%)
Lieber et al.2012	RAM geral	13 moderados/43 total RAM (30.2%) e 1 grave/43 total RAM (2.3%)
Luo et al.1994	Estudo focado no uso de terapia antituberculose	2 moderado/7 total RAM (28.6%) e 2 graves/7 total RAM (28.6%)
Makiwane et al.2019	RAM geral	4 graves/26 total RAM (15.4%)
Medrano-casique et al.2016	Focado em RAM específica (agranulocitose)	7 graves/ 14 total RAM (50%)
Morales-olivas et al.2000	RAM geral	4 graves/367 total RAM (1%)
Nasso et al.2020	RAM geral	26 graves/31 total RAM (83.8%)
Olson et al.2014	Estudo focado no uso de Antimicrobianos Ambulatoriais de Longo Prazo	28 graves/93 total RAM (30.1%)
Oshikoya et al.2007	RAM geral	Retrospectivo: 9 graves/24 total RAM (37.5%); 1 moderado/24 total RAM (4.1%); Prospectivo: 3 graves/24 total RAM (12.5%) 3 moderado/24 total RAM (12.5%)
Tripathy et al.2021	RAM geral	2 graves/69 RAM total (2.8%)

5.2.4. Análise de qualidade metodológica

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos 30 estudos indicaram uma variação de cinco a 12 pontos de um total de 12 pontos. Sete estudos pontuaram menos ou igual a 6, sugerindo baixa qualidade metodológica (ARNOLD et al., 2015; FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2011; HING et al., 2004; LUO et al., 1994; MANSUKHANI; SHAH, 2012; SINGALAVANIJA; LIMPONGSANURAK, 2011; SPIES et al., 2001), 18 estudos pontuaram entre 7 e 9 pontos, sugerindo qualidade metodológica moderada (ARANDA et al., 1982; ARENCIBIA et al., 2010; BÁRZAGA ARENCIBIA et al., 2012; DIPOLA et al., 2019; DORE; SALISBURY, 2007; LE et al., 2006; LÉAUTÉ-LABRÈZE et al., 2000; LICCIOLI et al., 2020; LIEBER; RIBEIRO, 2012; MAKIWANE et al., 2019 ; MEDRANO-CASIQUE et al., 2016; MORALES-OLIVAS et al., 2000; OHKAWA et al., 2002; OLSON et al., 2015; OSHIKOYA et al., 2007; STEWART et al., 1994; TECHASATIAN et al. ., 2017; TRIPATHY et al., 2021), e cinco estudos pontuaram mais de dez pontos, indicando alta qualidade metodológica (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2023; BULIK et al., 2022; KHAN; KARATAŞ; KIROĞLU, 2021; NASSO et al., 2020; TEMPLE et al., 2004).

Em relação às questões da ferramenta, a maioria dos estudos teve um bom desempenho no que diz respeito ao desenho do estudo, como na pergunta: “Os sujeitos e o cenário do estudo foram descritos em detalhes? ”, todos os artigos pontuaram “sim” (n=30 estudos). Em relação às questões relacionadas à identificação de RAM, alguns itens tiveram escores inferiores, como na pergunta: “Foram utilizados métodos padrão (ferramentas validadas) na avaliação? ” (n=16 estudos) e “O processo de avaliação para estabelecer a evitabilidade foi descrito em detalhes?” (n=5 estudos). Os detalhes da análise de qualidade são descritos no **quadro 2** e **tabela 12**.

Tabela 12. Avaliação crítica dos estudos incluídos nesta revisão sistemática atual

Articles	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Total
Alexandre Junior et al. 2022	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	11/12
Aranda et al.1982	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arencibia et al.2010	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arencibia et al.2012	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arnold et al.2015	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	6/12
Bulik et al. 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Dipaola et al.2019	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	7/12
Dore et al.2007	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Hing et al.2004	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	6/12
Khan et al.2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Le et al.2006	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Leaute-labreze et al.2000	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	7/12
Liccioli et al.2019	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Lieber et al.2012	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	8/12
Luo et al.1994	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	5/12
Makiwane et al.2019	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Mansukhani S. et al. 2012	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5/12
Medrano-casique et al.2016	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Morales-olivas et al.2000	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	8/12
Nasso et al.2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Ohkawa et al.2002	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Olson et al.2014	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	7/12
Oshikoya et al.2007	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Pulido et al.2010	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	6/12

Tabela 12 (continuação). Avaliação crítica dos estudos incluídos nesta revisão sistemática atual

Articles	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Total
Singalavanija et al.2011	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	6/12
Spies et al.2001	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5/12
Stewart et al.1994	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Techasatian et al.2016	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	7/12
Temple et al.2004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11/12
Tripathy et al.2021	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Total	30	30	30	27	29	15	23	16	5	5	23	10	--



DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. ETAPA 01- Avaliação de RAM associadas ao uso de antimicrobianos em crianças brasileiras hospitalizadas

Foi realizado uma coorte prospectiva de crianças brasileiras hospitalizadas em tratamento com antimicrobianos sistêmicos de quatro regiões, para avaliar causalidade, gravidade e evitabilidade de suspeitas de RAM. De acordo com nossos achados, a maioria dos pacientes que tiveram uma RAM recebeu prescrição de cefalosporina e/ou penicilina. Destes, o cefepime, a ceftriaxona e oxacilina foram os medicamentos mais utilizados. O padrão de prescrição é semelhante aos achados de outros estudos que investigaram RAM em crianças no Brasil (LIMA et al., 2019; RAMOS et al., 2021a). Isso pode ser explicado pelas características do cenário e perfil da doença dos pacientes nessa faixa etária (PEREIRA et al., 2021).

A maioria das RAM afeta o sistema gastrointestinal, causando diarreia e vômito, seguidos de reações cutâneas. Esses achados são semelhantes aos de outros estudos observacionais conduzidos em crianças (BLAKE et al., 2014; SMYTH et al., 2012b). A terapia com antimicrobianos sistêmicos reduz a biodiversidade da microbiota em crianças, que é menos diversificada do que a dos adultos. Isso pode levar a modificações que interrompem a função intestinal essencial e aumentam o risco de desenvolver outros problemas de saúde (AIRES, 2021). Assim, uma avaliação risco-benefício do uso de antimicrobianos em relação a efeitos indesejados deve ser sempre considerada no tratamento de crianças. Dependendo da RAM, é necessário avaliar individualmente a necessidade de interromper a terapia, fazer alterações na dose ou recomendar manejo específico (AIRES, 2021).

Quanto à avaliação da causalidade das RAM, a maioria das reações foi classificada como “provável”. No entanto, em alguns estudos observacionais pediátricos, esses resultados variam entre “definido”, “provável” e “possível” (ANDRADE; LOBO; DA SILVA, 2017). Uma causa para essa variabilidade pode ser a escolha da ferramenta de avaliação de causalidade. Embora não haja consenso universal sobre a melhor ferramenta para avaliar a causalidade de RAM, optamos por usar uma ferramenta validada para causalidade de RAM em crianças, possivelmente tornando a análise mais precisa que sinalizou a maioria das RAM como prováveis (DA COSTA LIMA et al., 2021; GALLAGHER et al., 2011).

A maioria das RAM foi considerada moderada, semelhante a outros estudos com pacientes hospitalizados que também identificaram reações majoritariamente leves ou moderadas (DE LAS SALAS et al., 2016). Todos os pacientes que desenvolveram RAM grave foram internados por alguma doença respiratória. A gravidade foi definida, pela quantidade e intensidade das evacuações (em uma criança chegando a 20 evacuações por dia). A etiologia da diarreia pediátrica associada a antimicrobianos pode incluir vírus (25%), *Clostridium difficile* (22-30%) ou desequilíbrios osmóticos intestinais causados por exposição a antimicrobianos e ruptura microbiana (MCFARLAND et al., 2016). No entanto, não havia notas médicas sobre as causas infecciosas da diarreia. Vale ressaltar que outros fatores causais também podem ter desempenhado um papel, como o uso de outros medicamentos, alergias desconhecidas a medicamentos ou alimentos ou algum sintoma da doença de base que não foi documentado (BANDSMA; SADIQ; BHUTTA, 2019). Assim, entender os diferentes processos patológicos que causam diarreia e os agentes associados a esses processos pode ajudar no manejo individualizado do paciente.

A maioria das RAM foi considerada “inevitável”. A avaliação da evitabilidade é complexa, pois não há diretrizes ou padrões de cuidados com relação ao uso de medicamentos em pediatria (VIEIRA et al., 2017), o que inviabiliza práticas padronizadas em relação à avaliação de RAM. As reações “possivelmente inevitáveis” foram relacionadas aos casos em que não foram implementadas medidas preventivas em pacientes com diarreia causada por antimicrobianos. Alguns estudos demonstraram a eficácia e segurança de probióticos usados em conjunto com antimicrobianos para a prevenção de diarreia associada a antimicrobianos em crianças (BAFETA et al., 2018; GOLDENBERG et al., 2015). De acordo com o LAAT, o avaliador pode consultar as diretrizes ou a literatura disponível para esclarecer dúvidas sobre o procedimento mais adequado para um determinado paciente e uma determinada situação. Assim, profissionais capacitados, como o farmacêutico clínico, podem contribuir ativamente com estratégias de prevenção adequadas para melhoria e segurança no uso de medicamentos entre essa população (ALAZMI et al., 2019).

Variáveis como sexo, idade, história de alergia e internação em unidade de terapia intensiva não apresentaram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de RAM. Um estudo de coorte multicêntrico envolvendo crianças internadas em hospitais pediátricos em cinco países constatou que o sexo não foi significativamente associado a RAM (RASHED et al., 2012). No entanto, outros achados apontam diferenças entre

meninos e meninas, como os de Smyth et al. (2012), que identificou um maior risco de RAM em crianças do sexo feminino (SMYTH et al., 2012b). Embora não tenha sido identificada uma diferença significativa em relação à idade, alguns estudos destacaram uma alta frequência de RAM em crianças menores de dois anos (LOMBARDI et al., 2018; YU et al., 2021). As crianças mais novas podem ser mais vulneráveis devido ao seu desenvolvimento imaturo, estado nutricional e suscetibilidade a RAM (GIJSEN et al., 2021).

O LOS, DOT, LOT e o número de antimicrobianos por paciente foram significativamente diferentes em relação à ocorrência de RAM. Embora o tamanho do efeito tenha sido pequeno, esses fatores foram comumente observados em outros estudos realizados em crianças (MOUTON et al., 2020). Não foram encontrados estudos sobre o impacto direto do DOT e do LOT nas RAM. No entanto, vários estudos mencionam o efeito de programas de administração antimicrobiana em pediatria, que melhoram a qualidade das prescrições e reduzem o consumo desnecessário de antimicrobianos (SIMÓ NEBOT et al., 2022). Consequentemente, esses fatores podem melhorar a segurança do paciente e influenciar indiretamente na redução das RAM.

Dentre as variáveis preditivas que permaneceram no modelo de regressão logística, o número de antimicrobianos prescritos por paciente teve impacto estatisticamente significativo no desfecho - chance quase 20% maior de associação da RAM com os antimicrobianos adicionais prescritos. De acordo com uma revisão sistemática, crianças que usam antibacterianos sistêmicos têm 2,75 vezes mais chances de apresentar RAM do que aquelas que não usam (ANDRADE et al., 2017). A razão potencial para o número de medicamentos que representam um risco é possivelmente o aumento do risco cumulativo de tratamentos com vários medicamentos, interações medicamentosas e erros de medicação (AWOKE; MELAKU; BESHIR, 2021). Vale ressaltar que um aumento de 20% por antimicrobiano adicional é muito relevante, considerando a natureza suscetível do paciente pediátrico, os tratamentos empíricos geralmente presentes em enfermarias pediátricas e a possibilidade de outros medicamentos também serem prescritos concomitantemente.

O tempo de permanência apresentou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de RAM. Perante a ocorrência de uma RAM, a probabilidade de ter permanecido um período adicional no hospital aumentou 70% (para 8-14 dias), duplicou (para 15-30 dias) e quase quadruplicou (para > 30 dias de internamento). Pacientes

pediátricos com estadias hospitalares mais longas são mais propensos a serem expostos a problemas relacionados à medicação (THIESEN et al., 2013). Quanto mais tempo os pacientes permanecem no hospital, maior a probabilidade de desenvolverem infecções que tornam a terapia mais complexa (AYELE; TESFAYE, 2021). No entanto, alguns autores apontam que essa variável é controversa, pois o tempo de internação pode ser influenciado por outros fatores, como características do paciente, cuidados de enfermagem e farmacoterapia (YU et al., 2021).

Os resultados se aplicam a crianças brasileiras hospitalizadas, em uso de terapia antimicrobiana, mas sem complicações ou complexidades graves. Esses achados podem não se aplicar a pacientes em ambiente de terapia intensiva ou oncologia. A identificação de RAM nesses pacientes pode ser complexa porque usam vários medicamentos e podem ter doenças subjacentes que podem ser confundidas com sintomas de RAM.

Este estudo contribui para a literatura atual sobre RAM por meio do uso de um desenho prospectivo, um método padronizado e validado de atribuição de RAM e uma avaliação do papel da duração da internação. Além disso, os profissionais envolvidos neste estudo receberam treinamento para coleta de dados. Dentre as limitações, a abordagem observacional dependia de documentação da equipe clínica, com possíveis lacunas nos finais de semana; na ausência de documentação ou informação, a avaliação de RAM não foi possível. Também não foi possível avaliar o efeito do uso concomitante de outras drogas com antimicrobianos. Por fim, não foram avaliadas as possíveis RAM ocorridas após a alta.

6.2. ETAPA 02-Identificação de RAM a antimicrobianos moderadas e graves em crianças hospitalizadas

Na presente revisão sistemática foram selecionados 30 artigos que destacam as principais RAM moderadas e graves associadas ao uso de antimicrobianos em crianças. Segundo a literatura, pacientes com RAM estão expostos a maior risco de morbidade e mortalidade, maiores custos de saúde devido a internações hospitalares ou tempo de internação prolongado e prejuízo à qualidade de vida (DEL POZZO-MAGAÑA; LAZO-LANGNER; RIEDER, 2017; PATEL; PATEL, 2018; SEO et al., 2023). Dessa forma, as evidências fornecidas por essa revisão podem melhorar a compreensão a respeito do perfil de RAM moderada e grave que mais acometem crianças, bem como contribuir para o desenvolvimento de intervenções que otimizem a prescrição e monitoramento do uso de antimicrobianos.

Os estudos foram publicados nos últimos 40 anos, sendo a maioria realizados em países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos. As primeiras atividades registradas relacionadas a Farmacovigilância começaram nos Estados Unidos, o que justifica a consolidação e estruturação dessas atividades nessa região (BENINGER, 2018; LUCAS et al., 2022). Além disso, nos últimos anos foi possível observar o avanço dos sistemas de Farmacovigilância tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, bem como a evolução dessa atividade como ciência (COCA; COCA-ASENSIO; ESTEBAN BUENO, 2022; LEWIS; MCCALLUM, 2020). Desse modo, é importante que esses sistemas se fortaleçam, uma vez que estes são responsáveis por diversas atividades, como detecção, avaliação, compreensão e prevenção de RAM, garantindo assim melhor segurança dos pacientes (FERMONT, 2019).

A proporção de RAM moderadas e graves atribuídas a antimicrobianos na população pediátrica encontrada no nosso estudo variou de 1% a 83,8%. Diferente dos nossos achados, em uma revisão de estudos observacionais que aborda RAM de modo global, a prevalência de internações hospitalares relacionadas a RAM é de 3,5% (BOUVY; DE BRUIN; KOOPMANSCHAP, 2015). Em pacientes pediátricos, essa taxa varia de 0,4% a 10,3% (SMYTH et al., 2012) e em idosos é de 8,7% (OSCANOA; LIZARASO; CARVAJAL, 2017). Ao considerar o faror gravidade, de acordo com um estudo multicêntrico realizado em dois hospitais infantis, do total de 1.106 internações, foram encontradas 40 RAM graves (3,8 por 100 internações). Destas, 9/40 (23%) foram consideradas evitáveis, e 8/40 (20%) eram fatais ou quase fatais (MOUTON et al., 2020). Em adultos, de acordo com a revisão sistemática realizada por Mouton e colaboradores (2021), foi observado que a proporção de internações atribuídas a RAM graves foi de 6,4% (4,0% a 8,4%) e a proporção de mortes hospitalares atribuídas a RAM variou de 2,5% a 16% (MOUTON et al., 2021). De acordo com uma metanálise para estimar a a mortalidade atribuída a uma RAM, foi identificada uma prevalência de 0,20%, com variação de 0,01% em pacientes pediátricos e 0,44% em idosos (PATEL, 2018).

A mensuração dos resultados da proporção de RAM pode ser medida por diferentes aspectos e diversos fatores podem interferir nesses achados, como o cenário, o tipo de medicamento, duração do estudo, tamanho da população, a faixa etária. Essas variáveis costumam ser importantes modificadores da heterogeneidade e um dos principais fatores que podem dificultar a interpretação dos resultados (DOHERTY et al. 2021; GRAY et al., 2023, HAERDTLEIN et al., 2023). Na presente revisão, os estudos

possuíam diferenças relevantes no tamanho amostral, com variação de 14 a 3.820 participantes e isso pode influenciar na variação da proporção encontrada, de modo que o estudo com maior população possuía uma proporção de RAM menor, do que os estudos com um número menor de participantes. Desse modo, a diferença na variabilidade encontrada nos nossos resultados de proporção de RAM pode ser justificada pela heterogeneidade dos estudos incluídos.

Em relação às principais manifestações clínicas moderadas e graves, a maioria dos artigos destacaram reações adversas cutâneas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e a necrólise epidérmica tóxica. Segundo a literatura, estas reações são incomuns, mas potencialmente graves e uma das principais etiologias associadas são os medicamentos, dentre eles os antimicrobianos (FAKOYA et al., 2018). Como característica, podem apresentar-se como reações esfoliativas afetando principalmente a pele e as mucosas, erosões hemorrágicas, bolhas e pele desnuda, como resultado da separação severa da epiderme da derme (WANG et al., 2022). Uma recente revisão sistemática com meta-análise identificou a prevalência mundial da Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica associada a antimicrobianos e foi identificada uma proporção de 28%. Ainda de acordo com os autores, as principais classes de antimicrobianos associados foram as sulfonamidas 32%, penicilinas 22% e cefalosporinas 11% (LEE; KNOX; PHILLIPS, 2023).

Estas classes de medicamentos estão de acordo com as principais classes encontradas nos nossos achados que foram as penicilinas, cefalosporinas e sulfamidas, respectivamente. De modo semelhante, outros estudos que investigaram a etiologia e perspectiva farmacogenética das reações cutâneas graves corroboram com a associação dos antimicrobianos derivados das sulfonamidas, penicilinas e cefalosporinas (CHENG, 2021; FAKOYA et al., 2018). Desse modo, esses achados reforçam a importância do monitoramento do uso desses antimicrobianos, bem como investimentos na educação e conscientização da equipe clínica para identificar oportunidades para melhora do tratamento e redução de complicações (ANTOON et al., 2019).

Quanto aos desfechos, foram identificados que 9/28 dos artigos incluídos na nossa revisão reportaram morte e 15/28 dos estudos reportaram desfechos clínicos como aumento do tempo de permanência no hospital, necessidade de algum tipo de intervenção e até mesmo sequelas permanentes. De acordo com a revisão sistemática com meta-análise realizada por Patel e colaboradores (2023), os pacientes com suspeita de RAM

relataram chances significativamente maiores de mortalidade e diferença média significativamente maior na permanência hospitalar do que aqueles pacientes que não tiveram suspeita de RAM durante a hospitalização (PATEL et al., 2023). Em publicações recentes realizadas com crianças, as taxas gerais de mortalidade para reações cutâneas graves variam de 0 a 6,6%, chegando a até 25% para casos de necrólise epidérmica tóxica (RAMIEN; GOLDMAN, 2020). Apesar dos avanços nas publicações sobre esse tema na literatura, ainda existem lacunas sobre o diagnóstico e manejo dessas reações principalmente em crianças, visto que a maioria dos estudos são relatos ou série de casos retrospectivos e realizados com uma amostra pequena (ANTOON et al., 2019).

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica indicaram que a maioria dos estudos possuía qualidade moderada a alta. Entretanto, apesar da boa classificação, algumas questões merecem destaque como somente metade dos estudos utilizaram ferramentas validadas para avaliar causalidade, oito estudos utilizaram ferramentas validadas para avaliar severidade e apenas três estudos utilizaram ferramentas validadas para avaliar evitabilidade. Proporções semelhantes foram encontradas na revisão sistemática realizada por Smyth e colaboradores (2012), no qual dos 102 estudos identificados, 70% mencionaram ferramenta para avaliação de causalidade, 33% para avaliação gravidade e apenas 13% mencionaram ferramenta validada para avaliação de evitabilidade (SMYTH et al., 2012a). Apesar de não existir um consenso sobre a melhor ferramenta para avaliar RAM, o uso desses algoritmos é importante na prática clínica, uma vez que podem reduzir a subjetividade envolvida na avaliação, quando esta é feita apenas com base no conhecimento clínico do avaliador (RAMOS et al., 2021b).

Esta revisão possui pontos fortes e limitações. Como pontos fortes podemos destacar que o recorte de RAM moderadas e graves identificou um perfil de RAM diferente das reações comumente relatadas em estudos gerais, como as reações gastrointestinais, diarreia e vômito. Assim, traçar perfil de reações cutâneas moderadas e graves pode contribuir para elaboração de novas estratégias direcionadas para estes eventos. Como limitações, pode-se mencionar a baixa qualidade metodológica de alguns estudos incluídos. No entanto, acredita-se que estes estudos também precisam ser considerados para evidenciar a necessidade e importância do rigor e detalhamento metodológico na elaboração dos próximos estudos relacionados ao tema. Além disso, as características heterogêneas dos estudos podem dificultar a análise e generalização dos dados.



CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

7.1. Conclusão

Na etapa 01, concluí-se que as classes de antimicrobianos mais envolvidas em RAM em pacientes pediátricos internados em quatro regiões brasileiras foram as cefalosporinas e as penicilinas e a maioria afetaram o sistema gastrointestinal e a pele. Quanto à causalidade, gravidade e evitabilidade, a maioria das RAM foi classificada como provável, moderada e inevitável, respectivamente. DOT e LOT, foram individualmente associados à ocorrência de RAM. Além disso, o número de antimicrobianos prescritos por paciente e o tempo de permanência tiveram impacto estatisticamente significativo e relevante no desfecho. O monitoramento do uso de antimicrobianos em crianças é necessário para garantir um tratamento efetividade e seguro.

Na revisão sistemática foi identificada a ocorrência de RAM moderada e grave a antimicrobianos em crianças hospitalizadas, com destaque para reações cutâneas. As principais classes envolvidas foram as penicilinas, cefalosporinas e sulfamidas e em relação aos antimicrobianos o maior número de RAM foi reportada para vancomicina, amoxicilina e amoxicilina com clavulanato. Ainda, 30% dos artigos reportaram pelo menos uma morte relacionada a RAM moderada ou grave causada por antimicrobiano, bem como desfechos clínicos indesejáveis como aumento do tempo de permanência no hospital, a necessidade de algum tipo de intervenção, de transferência para outra unidade de tratamento ou de sequelas permanentes.

Diante disso, evidencia-se a importância de conhecer as RAM de antimicrobianos, a fim de um manejo rápido e adequado para evitar consequências indesejáveis, bem como do monitorar a prescrição desses, garantindo o uso seguro. Além disso, programas proativos de farmacovigilância devem ser desenvolvidos para que os profissionais de saúde notifiquem e documentem a ocorrência de RAM.

7.2. Perspectivas

Espera-se que os achados do estudo multicêntrico possam gerar discussões sobre a implementação de medidas preventivas para reduzir a incidência de reações adversas a medicamentos em crianças hospitalizadas. Isso pode incluir treinamento aprofundado para profissionais de saúde, criação e otimização de protocolos, e monitoramento mais rigoroso. Além disso, pode levar a reflexão sobre uma investigação mais aprofundada

para identificar grupos de crianças que são mais propensas a reações adversas a medicamentos, levando a estratégias mais direcionadas para esses grupos específicos.

Em relação a revisão sistemática, os resultados obtidos podem fornecer *insights* sobre padrões de gravidade das reações adversas em crianças, principais medicamentos envolvidos ou condições médicas. Isso pode orientar futuras pesquisas na compreensão desses padrões. Além disso, os achados podem contribuir para a discussão sobre a necessidade protocolos para intervenção de emergência no atendimento pediátrico em relação a reações adversas graves com potencial risco de morte.



REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

AGBABIAKA, T. B.; SAVOVIĆ, J.; ERNST, E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Safety**, v. 31, n. 1, p. 21–37, 2008.

AGUIAR, P. M. **Impacto de um programa de Atenção Farmacêutica nos resultados clínicos de um grupo de pacientes idosos com hipertensão não controlada**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

AIRES, J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 681427, 2021.

ALABBAS, S. A. et al. Comparison of hospitalization costs for the same adverse reaction associated with different medications. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, p.60, 30 mar. 2023.

ALAZMI, A. et al. Epidemiology of Preventable Drug-Related Problems (DRPs) Among Hospitalized Children at KAMC-Jeddah: a Single-Institution Observation Study. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v. 11, p. 95–103, 28 nov. 2019.

ALCÂNTARA, T. S. **Análise diagnóstica para implantação de serviços de Farmácia Clínica em um hospital público de alta complexidade**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Sergipe.

ALCÂNTARA, T. S. **Análise diagnóstica para implantação de serviços de Farmácia Clínica em um hospital público de alta complexidade**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Sergipe.

ALENZI, K. A. et al. The evaluation of adverse drug reactions in Saudi Arabia: A retrospective observational study. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 30, n. 6, p. 735–741, jun. 2022.

ALOMAR, M. et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 11, p. 2042098620938595, 2020.

ALRUTHIA, Y. et al. Drug-drug interactions and pharmacists' interventions among psychiatric patients in outpatient clinics of a teaching hospital in Saudi Arabia. **Saudi**

pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society, v. 27, n. 6, p. 798–802, set. 2019.

ANDRADE, P. H. S. et al. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 8, n. 6, p. 199–210, jun. 2017.

ANDRADE, P. H. S.; LOBO, I. M. F.; DA SILVA, W. B. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: A cohort study. **PloS One**, v. 12, n. 8, p. e0182327, 2017.

ANDRADE, T. N. G. **Avaliação das intervenções farmacêuticas na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva**. 2011. Dissertação (Mestrado em Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

ANGAMO, M. T. et al. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. **Drug Safety**, v. 39, n. 9, p. 847–857, set. 2016.

ANGAMO, M. T. et al. Mortality from adverse drug reaction-related hospitalizations in south-west Ethiopia: A cross-sectional study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 790–798, dez. 2018.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet**, v.12, n. 399(10325), p. 629-655, 2022.

ANTOON, J. W. et al. A Retrospective Cohort Study of the Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. **In Practice**, v. 7, n. 1, p. 244- 250.e1, jan. 2019.

ARAB, R. et al. Trigger tools to identify adverse drug events in hospitalised children: A systematic review. **Therapie**, v. 77, n. 5, p. 527–539, 2022.

ARANDA, J. V. et al. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. **Developmental Pharmacology and Therapeutics**, v. 5, n. 3–4, p. 173–184, 1982.

ARAÚJO NETO, F. C. **Interpretando o profissionalismo no âmbito da farmácia: revisão de escopo e estudo qualitativo**. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

ARENCIBIA, Z. B. et al. Adverse drug reactions in children in Camagüey Province, Cuba. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, n. 6, p. 474–477, jun. 2010.

ARNOLD, C. J. et al. Cefepime and Ceftazidime Safety in Hospitalized Infants. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 34, n. 9, p. 964–968, set. 2015.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 327, n. 7425, p. 1222–1225, 22 nov. 2003.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Preventability of drug-related harms - part II: proposed criteria, based on frameworks that classify adverse drug reactions. **Drug Safety**, v. 33, n. 11, p. 995–1002, 1 nov. 2010.

AUTRET-LECA, E. et al. Pharmacovigilance en pédiatrie. **Archives de Pédiatrie**, v. 19, n. 8, p. 848–855, 1 ago. 2012.

AWODELE, O. et al. Patterns of adverse drug reaction signals in NAFDAC pharmacovigilance activities from January to June 2015: safety of drug use in Nigeria. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 6, n. 5, p. e00427, 8 out. 2018.

AWOKE, M.; MELAKU, T.; BESHIR, M. Drug-related problems and its determinant among hospitalized neonates with sepsis at Jimma University Medical Center, Ethiopia: a prospective observational study. **Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences**, v. 7, n. 1, p. 20, 1 jun. 2021.

AYELE, Y.; TESFAYE, Z. T. Drug-related problems in Ethiopian public healthcare settings: Systematic review and meta-analysis. **Disponível em:** <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20503121211009728>>. Acesso em: 7 abr. 2022.

AYOBAMI, O. et al. Antibiotic resistance in hospital-acquired ESKAPE-E infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Emerging Microbes & Infections**, v. 11, n. 1, p. 443–451, dez. 2022.

BAFETA, A. et al. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 4, p. 240–247, 21 ago. 2018.

BAIDYA, S. et al. A study of antimicrobial use in children admitted to pediatric medicine ward of a tertiary care hospital. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 1, p. 10–15, 2017.

BALISA-ROCHA, B. J. **Avaliação do impacto de um programa de acompanhamento farmacoterapêutico em um grupo de idosos com Diabetes Mellitus**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe.

BANDSMA, R. H. J.; SADIQ, K.; BHUTTA, Z. A. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. **Paediatrics and International Child Health**, v. 39, n. 1, p. 41–47, fev. 2019.

BANHOLZER, S. et al. Retrospective analysis of adverse drug reactions leading to short-term emergency hospital readmission. **Swiss Medical Weekly**, v. 151, p. w20400, 18 jan. 2021.

BAO, Z. et al. Clinical and economic impact of pharmacist interventions on sampled outpatient prescriptions in a Chinese teaching hospital. **BMC Health Services Research**, v. 18, n. 1, p. 519, 4 jul. 2018.

BÁRZAGA ARENCIBIA, Z. et al. Pharmacovigilance in children in Camagüey Province, Cuba. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 7, p. 1079–1084, 2012.

BEHERA, S. K. et al. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 903–910, ago. 2018.

BELHEKAR MN, TAUR SR, MUNSHI RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. **Indian J Pharmacol**.v.46, n.1, p:117-20, 2014.

BENINGER, P. Pharmacovigilance: An Overview. **Clinical Therapeutics**, v. 40, n. 12, p. 1991–2004, dez. 2018.

BHURTEL, R.; POKHREL, R. P.; KALAKHETI, B. Acute Respiratory Infections among Under-five Children Admitted in a Tertiary Hospital of Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 60, n. 245, p. 17–21, jan. 2022.

BLAKE, K. V. et al. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. **Paediatric Drugs**, v. 16, n. 4, p. 309–319, ago. 2014.

BORGES, G. M. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. **Cadernos De Saude Publica**, v. 33, n. 8, p. e00080316, 21 ago. 2017.

BOUQUET, É. et al. Pharmacovigilance in pediatrics. **Therapie**, v. 73, n. 2, p. 171–180, abr. 2018.

BOUVY, J. C.; DE BRUIN, M. L.; KOOPMANSCHAP, M. A. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. **Drug safety**, v. 38, n. 5, p. 437–453, 2015.

BRACKEN, L. E. et al. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. **PloS One**, v. 12, n. 1, p. e0169393, 2017.

BRASIL, V. Brasil. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-empresas>>. Acesso em: 1 abr. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços, 2017.

BROWNE, A. J. et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. **The Lancet. Planetary Health**, v. 5, n. 12, p. e893–e904, 12 nov. 2021.

CHENG, L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 588063, 26 abr. 2021.

children with adverse drug reactions: a narrative and systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 827–833, out. 2015.

CHOI, H. et al. Incidence and outcomes of adverse drug reactions to first-line anti-tuberculosis drugs and their effects on the quality of life: A multicenter prospective cohort study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 31, n. 11, p. 1153–1163, nov. 2022.

CHOONARA, I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children--pharmacovigilance and safety. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 5, p. 577–580, maio 2013.

COCA, J. R.; COCA-ASENSIO, R.; ESTEBAN BUENO, G. Socio-historical analysis of the social importance of pharmacovigilance. **Frontiers in Sociology**, v. 7, p. 974090, 2022.

COLEMAN, J. J.; PONTEFRAC, S. K. Adverse drug reactions. **Clinical Medicine**, v. 16, n. 5, p. 481–485, out. 2016.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm>. Acesso em: 7 abr. 2022.

COOPER, J. et al. Classification of patient-safety incidents in primary care. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 7, p. 498–505, 1 jul. 2018.

DA COSTA LIMA, E. et al. Translation, transcultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of tools for adverse drug reaction assessment in children. **BMC Medical Research Methodology**, v. 21, n. 1, p. 141, 8 jul. 2021.

DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. The Pharmaceutical Industry in 2022: An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 3, p. 1038, 20 jan. 2023.

DE LAS SALAS, R. et al. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. **Colombia Medica** (Cali, Colombia), v. 47, n. 3, p. 142–147, 30 set. 2016.

DEL POZZO-MAGAÑA, B. R.; LAZO-LANGNER, A.; RIEDER, M. J. Health-related quality of life in children with cutaneous adverse drug reactions. **Pediatric Dermatology**, v. 34, n. 6, p. e341–e342, nov. 2017.

DEL POZZO-MAGAÑA, B. R.; RIEDER, M. J.; LAZO-LANGNER, A. Quality of life in children with cutaneous adverse drug reactions. **Pediatric Dermatology**, v. 34, n. 6, p. e341–e342, nov. 2017.

DIPAOLA, F. et al. Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 69, n. 2, p. 152–159, ago. 2019.

DOHERTY A.S. et al. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. **Br J Gen Pract.** v.73, n.728,p.211-219. 2023.

DORE, J.; SALISBURY, R. E. Morbidity and mortality of mucocutaneous diseases in the pediatric population at a tertiary care center. **Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association**, v. 28, n. 6, p. 865–870, 2007.

DU W. et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit. **J Clin Pharmacol.** 2013;53(1):87–95.

DURRIEU, G. et al. Completeness of Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports Sent by General Practitioners to a Regional Pharmacovigilance Centre: A Descriptive Study. **Drug Safety**, v. 39, n. 12, p. 1189–1195, dez. 2016.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet** (London, England), v. 356, n. 9237, p. 1255–1259, 7 out. 2000.

ELDRIDGE, N. et al. Trends in Adverse Event Rates in Hospitalized Patients, 2010-2019. **JAMA**, v. 328, n. 2, p. 173–183, 12 jul. 2022.

ELZAGALLAAI, A. A.; GREFF, M.; RIEDER, M. J. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 101, n. 6, p. 725–735, jun. 2017.

EMYINUMARU, F. et al. Profile and appropriate use of antibiotics among children in a general hospital in southern brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 1, p. 27–33, 2019.

FAKOYA, A. O. J. et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 4, p. 730–738, 15 abr. 2018.

FANG, H. et al. Multifaceted interventions for improving spontaneous reporting of adverse drug reactions in a general hospital in China. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 18, n. 1, p. 49, 26 jun. 2017.

FEITOSA RAMOS, S. et al. Adverse Drug Reactions to Anti-infectives in Hospitalized Children: A Multicenter Study in Brazil. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 12, n. 2, p. 76–82, 27 fev. 2023.

FERMONT, I. Pharmacovigilance strategy: opportunities for cross-national learning. **Israel Journal of Health Policy Research**, v. 8, n. 1, p. 54, 19 jun. 2019.

FERRÁNDIZ-PULIDO, C. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 25, n. 10, p. 1153–1159, out. 2011.

FORMICA, D. et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 17, n. 7, p. 681–695, jul. 2018.

FORNASIER, G. et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 795–802, ago. 2018.

FOX-LEWIS, A. et al. Antimicrobial Resistance in Invasive Bacterial Infections in Hospitalized Children, Cambodia, 2007–2016. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 5, p. 841, maio 2018.

FRIEBEL, R.; HENSCHKE, C.; MAYNOU, L. Comparing the dangers of a stay in English and German hospitals for high-need patients. **Health Services Research**, v. 56 Suppl 3, n. Suppl 3, p. 1405–1417, dez. 2021.

GALLAGHER, R. M. et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. **PloS One**, v. 6, n. 12, p. e28096, 2011.

GARCÍA-LÓPEZ, I. et al. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. **Anales de Pediatría**, v. 86, n. 1, p. 28–36, 1 jan. 2017.

GAVRILOVICI, C. et al. Acute Otitis Media in Children—Challenges of Antibiotic Resistance in the Post-Vaccination Era. **Microorganisms**, v. 10, n. 8, p. 1598, 8 ago. 2022.

GHOLAMI, K. et al. Pediatric hospital admission due to adverse drug reactions: Report from a tertiary center. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 4, n. 4, p. 212–215, 2015.

GIJSEN, M. et al. Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine. **Antibiotics** (Basel, Switzerland), v. 10, n. 10, p. 1182, 28 set. 2021.

GOEDECKE, T. et al. Medication Errors: New EU Good Practice Guide on Risk Minimisation and Error Prevention. **Drug Safety**, v. 39, n. 6, p. 491–500, jun. 2016.

GOLDENBERG, J. Z. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. CD004827, 22 dez. 2015.

GOLDMAN, J. L. et al. Adverse drug reaction causality assessment tools for drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: room for improvement. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 8, p. 1135–1141, ago. 2019.

GOURISHANKAR, A. et al. Antibiotic exposure in hospitalized pediatric patients in the United States: prevalence and length of stay. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 18, n. 11, p. 1171–1175, nov. 2020.

GRAY S.L. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults: An Update. **Drugs Aging**. Sep 13. doi: 10.1007/s40266-023-01064-y. Epub ahead of print. 2023.

GÜNER, M. D.; EKMEKCI, P. E. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. **Journal of Drug Assessment**, v. 8, n. 1, p. 13–20, 5 jan. 2019.

HAKKARAINEN, K. M. et al. Prevalence and perceived preventability of self-reported adverse drug events--a population-based survey of 7099 adults. *PloS One*, v. 8, n. 9, p. e73166, 2013.

HALLAS, J. et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. **Journal of Internal Medicine**, v. 228, n. 2, p. 83–90, ago. 1990.

HAERDTLEIN A. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Med**. v.12, n.4, p.1320. 2023.

HING, W. C. et al. A retrospective drug utilization evaluation of vancomycin usage in paediatric patients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 29, n. 4, p. 359–365, ago. 2004.

HIRSCH, J. D. et al. Primary care-based, pharmacist-physician collaborative medication-therapy management of hypertension: a randomized, pragmatic trial. **Clinical Therapeutics**, v. 36, n. 9, p. 1244–1254, 1 set. 2014.

HU, Q. et al. Adverse events identified by the global trigger tool at a university hospital: A retrospective medical record review. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 12, n. 2, p. 91–97, maio 2019.

HUSSAIN, R. et al. Barriers and facilitators to pharmacovigilance activities in Pakistan: A healthcare professionals-based survey. **PloS One**, v. 17, n. 7, p. e0271587, 2022.

IFTIKHAR, S. et al. Antibiotic Prescribing Practices and Errors among Hospitalized Pediatric Patients Suffering from Acute Respiratory Tract Infections: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Pakistan. **Medicina** (Kaunas, Lithuania), v. 55, n. 2, p. 44, 11 fev. 2019.

IFTIKHAR, S. et al. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. **PloS One**, v. 13, n. 6, p. e0199456, 2018.

ITHNIN, M. et al. Incidence of adverse drug reactions in a paediatric ward of a Malaysian hospital: A prospective observational study. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 7, p. 1423–1431, 2018.

ITHNIN, M. et al. Mobile App Design, Development, and Publication for Adverse Drug Reaction Assessments of Causality, Severity, and Preventability. **JMIR mHealth and uHealth**, v. 5, n. 5, p. e78, 30 maio 2017.

JORDAN, S. et al. Adverse Drug Reactions, Power, Harm Reduction, Regulation and the ADRe Profiles. **Pharmacy** (Basel, Switzerland), v. 6, n. 3, p. 102, 18 set. 2018a.

JORDAN, S. et al. Adverse Drug Reactions, Power, Harm Reduction, Regulation and the ADRe Profiles. **Pharmacy** (Basel, Switzerland), v. 6, n. 3, p. E102, 18 set. 2018b.

JOSEPH, P. D.; CRAIG, J. C.; CALDWELL, P. H. Y. Clinical trials in children. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 357–369, mar. 2015.

KAISTO, H. et al. Off-label and unlicensed medicine prescribing in university hospital paediatric wards in Finland: a prospective study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 30 mar. 2023.

KARCH F, LASAGNA L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v.21. p.247-54, 1977.

KEMAL, L. K.; SHEWAGA, T. G.; SEMA, F. D. Drug-Related Hospital Admissions and Associated Factors among Adults Admitted to Felege Hiwot Comprehensive and Specialized Hospital, North West Ethiopia. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2022, p. 6767488, 2022.

KHAN, L. M. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 12, p. 1985–1996, dez. 2013.

KHAN, Z.; KARATAŞ, Y.; KIROĞLU, O. Evaluation of Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients: A Retrospective Study in Turkish Hospital. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 786182, 2021.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J. M.; DONALDSON, M. S. (EDS.). **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.

KUMAR, N.; SHARMA, S.; KAPOOR, V. Adverse Drug Events in Patients with Mental Disorder in an Ambulatory Setting. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 7, n. 2, p. 108–111, 2017.

KURIAN, J. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 5, p. 414–419, maio 2016a.

KURIAN, J. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 5, p. 414–419, maio 2016b.

LANGFORD, B. J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 520–531, abr. 2021.

LANGFORD, B. J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 26, n. 12, p. 1622–1629, dez. 2020.

LANSBURY, L. et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266–275, ago. 2020.

LE, J. et al. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 555–562, ago. 2006.

LEA, M. et al. Prevalence and risk factors of drug-related hospitalizations in multimorbid patients admitted to an internal medicine ward. **PloS One**, v. 14, n. 7, p. e0220071, 2019.

LÉAUTÉ-LABRÈZE, C. et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. **Archives of Disease in Childhood**, v. 83, n. 4, p. 347–352, out. 2000.

LEE, D.-Y.; CHUNG, Y.-S. Quality of life and patient satisfaction with raloxifene/cholecalciferol combination therapy in postmenopausal women. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 7142, 3 maio 2022.

LEE, E. Y.; KNOX, C.; PHILLIPS, E. J. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA dermatology**, p. e226378, 15 fev. 2023.

LEE, G.; PARK, C.; AHN, J. Novel deep learning model for more accurate prediction of drug-drug interaction effects. **BMC bioinformatics**, v. 20, n. 1, p. 415, 6 ago. 2019.

LEE, M.-S. et al. Cost implications of adverse drug event-related emergency department visits- a multicenter study in South Korea. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 20, n. 1, p. 139–146, fev. 2020.

LEWIS, D. J.; MCCALLUM, J. F. Utilizing Advanced Technologies to Augment Pharmacovigilance Systems: Challenges and Opportunities. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 54, n. 4, p. 888–899, jul. 2020.

LI, H. et al. Drug-Related Deaths in China: An Analysis of a Spontaneous Reporting System. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 771953, 2022.

LIAO, P.-J. et al. Factors associated with adverse drug reaction occurrence and prognosis, and their economic impacts in older inpatients in Taiwan: a nested case-control study. **BMJ open**, v. 9, n. 5, p. e026771, 10 maio 2019.

LICCIOLI, G. et al. Aetiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care paediatric hospital setting. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 50, n. 1, p. 61–73, jan. 2020.

LIEBER, N. S. R.; RIBEIRO, E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, p. 265–274, jun. 2012.

LIMA, E. DA C. et al. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. **Jornal de Pediatria**, v. 95, p. 682–688, 25 nov. 2019.

LOMBARDI, N. et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 19, n. 1, p. 16, 16 abr. 2018.

LUCAS, S. et al. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 13, p. 20420986221125010, 2022.

LUO, C. et al. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambian children with tuberculosis: changing seroprevalence and evaluation of a thioacetazone-free regimen. **Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 75, n. 2, p. 110–115, abr. 1994.

MAKIWANE, M. et al. Adverse Drug Reactions in Paediatric In-Patients in a South African Tertiary Hospital. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 65, n. 4, p. 389–396, 1 ago. 2019.

MANSUKHANI, S.; SHAH, I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with antituberculous therapy. **Annals of Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 96–99, 2012.

MARQUES, T. C. **Indicadores de estrutura e processo na implementação de um Serviço de Revisão da Farmacoterapia**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe

MARTIN, J. © Joanna Briggs Institute 2017. **Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies**. 2017.

MARTINS, A. C. M. et al. [Deaths from adverse drug events in Brazil: Mortality Information System as a source of information]. **Cadernos De Saude Publica**, v. 38, n. 8, p. e00291221, 2022.

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 609–620, dez. 2014.

MASCOLO, A. et al. Can causality assessment fulfill the new European definition of adverse drug reaction? A review of methods used in spontaneous reporting. **Pharmacological Research**, v. 123, p. 122–129, set. 2017.

MCFARLAND, L. V. et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 11, p. 3078–3104, 21 mar. 2016.

Medication Without Harm. Disponível em: <<https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>>. Acesso em: 21 abr. 2023.

MEDRANO-CASIQUE, N. et al. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in children detected by a prospective pharmacovigilance program. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 33, n. 7–8, p. 441–456, 2016.

MI, X.; ZENG, L.; ZHANG, L. Systematic review of the prevalence and nature of drug-related problems in paediatric patients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 6, p. 776–782, jun. 2022.

MIREMONT-SALAMÉ G; THÉOPHILE H; HARAMBURU F; BÉGAUD B.

Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. **Thérapie**. V.71, n.2, p:179-86, 2016.

MITTAL N; GUPTA MC. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. **J Pharmacol Pharmacother**.v.6, n.2, p:91-3, 2015.

MITTAL, N.; GUPTA, M. C. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, v. 6, n. 2, p. 91–93, 2015.

MORALES-OLIVAS, F. J. et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 10, p. 1076–1080, out. 2000.

MORIMOTO, T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Quality & Safety in Health Care**, v. 13, n. 4, p. 306–314, ago. 2004.

MOTA, D. M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R. DE S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 11 out. 2018.

MOUTON, J. P. et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards. **Medicine**, v. 95, n. 19, p. e3437, 13 maio 2016.

MOUTON, J. P. et al. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 818–826, out. 2015.

MOUTON, J. P. et al. Serious adverse drug reactions at two children’s hospitals in South Africa. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 3, 4 jan. 2020.

MOUTON, J. P. et al. Serious adverse drug reactions in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral treatment: A systematic review. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 9, n. 6, p. e00875, dez. 2021.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, ago. 1981.

NASSO, C. et al. A 7-Years Active Pharmacovigilance Study of Adverse Drug Reactions Causing Children Admission to a Pediatric Emergency Department in Sicily. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1090, 2020.

NCC MERP, M. Medication Error Definition. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>>. Acesso em: 25 abr. 2023.

NICHOLL, A. et al. Using a Respectful Approach to Child-centred Healthcare (ReACH) in a paediatric clinical trial: A feasibility study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0241764, 9 nov. 2020.

NOGUEIRA GUERRA, L. et al. Adverse drug reactions in children: a ten-year review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance System. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 14, n. 12, p. 1805–1813, 2015.

OĞUZ, E. et al. Evaluation of antibiotic use among hospitalised patients in a paediatric department of a training hospital in Turkey. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 3, p. e13782, mar. 2021.

OHKAWA, K. et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 72, n. 2, p. 220–226, ago. 2002.

OLIVIER-ABBAL, P. Measuring the preventability of adverse drug reactions in France: A 2015 overview. **Therapie**, v. 71, n. 2, p. 195–202, abr. 2016.

OLSON, S. C. et al. Adverse Events in Pediatric Patients Receiving Long-Term Outpatient Antimicrobials. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 4, n. 2, p. 119–125, jun. 2015.

OMS. The importance of pharmacovigilance. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-42493>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

ONOZATO, T. **Fatores que influenciam a implementação de serviços clínicos farmacêuticos em hospitais: identificação e análise pelo framework Apoteca**. 2018.

Tese (Doutorado) - Curso de Doutorado em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

OSCANOA, T. J; LIZARASO, F.; CARVAJAL, A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 73, n 6, p. 759-770, 2017.

OSHIKOYA, K. et al. Adverse drug reactions in Nigerian children | Semantic Scholar. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Adverse-drug-reactions-in-Nigerian-children-Oshikoya-Njokanma/d488dd52138b1060741c13b9d075e336651ece73>>. Acesso em: 30 mar. 2023.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, 5 dez. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PATEL, T. K. et al. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 1, p. 99–116, jan. 2023.

PATEL, T. K.; PATEL, P. B. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 6, p. 819–832, jun. 2018.

PEREIRA, F. et al. Optimising medication management for polymedicated home-dwelling older adults with multiple chronic conditions: a mixed-methods study protocol. **BMJ open**, v. 9, n. 10, p. e030030, 28 out. 2019.

PEREIRA, L. B. et al. Antibiotic use in Brazilian hospitals in the 21st century: a systematic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 9 jun. 2021.

PJ, P. et al. 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities. **The Lancet. Oncology**, v. 17, n. 11, nov. 2016.

POUDEL, D. R. et al. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 6, p. 635–641, jun. 2017.

QING-PING, S. et al. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. **BMC Health Services Research**, v. 14, p. 73, 17 fev. 2014.

RAMIEN, M.; GOLDMAN, J. L. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? **F1000Research**, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-982, 13 ago. 2020.

RAMOS, S. F. et al. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 43, n. 5, p. 1293–1301, out. 2021a.

RAMOS, S. F. et al. Methods for the detection of adverse drug reactions in hospitalized children: a systematic review. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 20, n. 10, p. 1225–1236, out. 2021b.

RAMOS, S. F. **Reações adversas a medicamentos em pacientes pediátricos hospitalizados alta complexidade**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

RASHED, A. N. et al. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 801–810, maio 2012.

ROSLI, R. et al. Reported Adverse Drug Reactions in Infants: A Nationwide Analysis in Malaysia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 30, 2017.

RYDBERG, D. M. et al. Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Emergency Medicine Ward - Prevalence, Preventability and Reporting. **PloS One**, v. 11, n. 9, p. e0162948, 2016.

SAINT-MARTIN, C. et al. Les effets indésirables médicamenteux en pédiatrie: expérience d'un centre régional de pharmacovigilance. **Therapies**, v. 71, n. 5, p. 467–473, 1 out. 2016.

SAKAMOTO, K. et al. Type B adverse drug reactions to antibiotics and antibiotic allergy in infants and children. **Pediatrics International**, v. 64, n. 1, p. e15126, 2022.

SANTOS JÚNIOR G.A. **Avaliação de indicadores de estrutura e de processo em um serviço de revisão da farmacoterapia**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013.

SANTOS JÚNIOR G.A. **Avaliação de indicadores de estrutura e de processo em um serviço de revisão da farmacoterapia**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2013.

SANTOS, D. B. D. et al. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 61–61, 2011.

SCHUMOCK, G. T.; THORNTON, J. P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. **Hospital Pharmacy**, v. 27, n. 6, p. 538, jun. 1992.

SCHWANEBERG, T. et al. Comparing physicians' and patients' reporting on adverse reactions in randomized trials on acupuncture-a secondary data analysis. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, n. 1, p. 223, 22 ago. 2019.

SCHWENDIMANN, R. et al. The occurrence, types, consequences and preventability of in- hospital adverse events - a scoping review. **BMC health services research**, v. 18, n. 1, p. 521, 4 jul. 2018.

SEGER, D.; BARKER, K.; MCNAUGHTON, C. Misuse of the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale in toxicology. **Clinical Toxicology** (Philadelphia, Pa.), v. 51, n. 6, p. 461–466, jul. 2013.

SEID, M. A. et al. Healthcare professionals' knowledge, attitude and practice towards adverse drug reaction (ADR) reporting at the health center level in Ethiopia. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n. 4, p. 895–902, ago. 2018.

SEO, B. et al. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions in Hospitalization: A Prospective Study in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 38, n. 8, p. e56, 27 fev. 2023.

SHARIF, M. J. H. et al. Exploring the factors and barriers of healthcare professionals in tertiary care hospitals toward pharmacovigilance: a multicenter study from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. **Current Medical Research and Opinion**, v. 38, n. 4, p. 595–605, abr. 2022.

SHARMA, P. K. et al. Pediatric pharmacovigilance in an institute of national importance: Journey has just begun. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 5, p. 390–395, 2017.

SHEIKH, A. et al. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 8, p. 546- 546A, 1 ago. 2017.

SHUKLA AK, JHAJ R, MISRA S, AHMED SN, NANDA M, CHAUDHARY D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. **J Family Med Prim Care**. V.10, n.9, p:3303-3308. 2021.

SHUKLA AK; JHAJ R, MISRA S; AHMED SN; NANDA M; CHAUDHARY D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. **J Family Med Prim Care**, v.10, n.9, p.3303-3308, 2021.

SILVA, D. C. B. et al. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. **BMJ open**, v. 3, n. 2, p. e001868, 2013.

SILVESTRE, C. C. **Necessidade da reconciliação de medicamentos: avaliação da história da farmacoterapia de pacientes admitidos em um hospital universitário**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

SIMÓ NEBOT, S. et al. Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 40, n. 2, p. 78– 81, 1 fev. 2022.

SINGALAVANIJA, S.; LIMPONGSANURAK, W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaiher Thangphaet**, v. 94 S.3, p. S85-90. 2011.

SIQUEIRA QUINTANS, J. S. **Avaliação da qualidade das prescrições médicas da clínica cardiológica em um hospital privado de Aracaju-SE**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

SMITH, J. C. et al. Evaluation of a Novel System to Enhance Clinicians' Recognition of Preadmission Adverse Drug Reactions. **Applied Clinical Informatics**, v. 9, n. 2, p. 313–325, abr. 2018.

SMYTH, R. L. et al. ADRIC: Adverse Drug Reactions In Children – a programme of research using mixed methods. **Southampton (UK): NIHR Journals Library**, 2014.

SMYTH, R. M. D. et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. **PLoS One**, v. 7, n. 3, p. e24061, 2012a.

SMYTH, R. M. D. et al. na. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e24061, 5 mar. 2012b.

SOUROUR, W. et al. The Association between Prolonged Antibiotic Use in Culture Negative Infants and Length of Hospital Stay and Total Hospital Costs. **American Journal of Perinatology**, v. 40, n. 5, p. 525–531, abr. 2023.

SPIES, M. et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. **Pediatrics**, v. 108, n. 5, p. 1162–1168, nov. 2001.

SRINIVASAN R, RAMYA G. Adverse drug reaction — Causality assessment. **Int J Res Pharm Chem**. v.1, p:606–12, 2011;

STEWART, M. G. et al. Head and neck manifestations of erythema multiforme in children. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 111, n. 3 Pt 1, p. 236–242, set. 1994.

SUGIOKA, M. et al. Effects of the number of drugs used on the prevalence of adverse drug reactions in children. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 21341, 7 dez. 2020.

TECHASATIAN, L. et al. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. **World journal of pediatrics: WJP**, v. 13, n. 3, p. 255–260, jun. 2017.

TEMPLE, M. E. et al. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. **Drug Safety**, v. 27, n. 11, p. 819–829, 2004.

THARANON, V.; PUTTHIPOKIN, K.; SAKTHONG, P. Drug-related problems identified during pharmaceutical care interventions in an intensive care unit at a tertiary university hospital. **SAGE open medicine**, v. 10, p. 20503121221090880, 2022.

The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. World Health Organization (WHO) — Uppsala Monitoring Centre. [último acesso em 03/10/2023]. Disponível em<< <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>>>

THÉOPHILE, H. et al. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine pharmacovigilance case reports using consensual expert judgement as reference. **Drug Safety**, v. 36, n. 10, p. 1033–1044, out. 2013.

THIESEN, S. et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children - a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. **BMC medicine**, v. 11, p. 237, 7 nov. 2013.

THIGPEN, J. C.; ODLE, B. L.; HARIRFOROOSH, S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 44, n. 5, p. 591–609, out. 2019.

TORRE, B. G. DE LA; ALBERICIO, F. The Pharmaceutical Industry in 2020. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 26, n. 3, p. 627, 25 jan. 2021.

TRIPATHY, R. et al. Adverse Drug Reactions in the Pediatric Population: Findings From the Adverse Drug Reaction Monitoring Center of a Teaching Hospital in Odisha (2015-2020). **Cureus**, v. 13, n. 11, p. e19424, nov. 2021.

TROOBOFF, S. W.; IRIBARNE, A. Acute adverse drug reactions following cardiac catheterization: evidence-based guidance for providers and systems. **Journal of Thoracic Disease**, v. 11, n. 7, p. 2680–2684, jul. 2019.

Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, v. 75, n. 2, p. 110–115, abr. 1994.

UM, S. H.; ABUZGAIA, A.; RIEDER, M. Comparison of the Liverpool Causality Assessment Tool vs. the Naranjo Scale for predicting the likelihood of an adverse drug reaction: A retrospective cohort study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 27 fev. 2023.

UMAKANTHAN, S. et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n. 1142, p. 753–758, dez. 2020.

VALENÇA FEITOSA, F. **Identificação dos desfechos farmacoeconômicos da conciliação de medicamentos liderado por farmacêuticos: uma revisão sistemática.**

2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Sergipe.

VAN DEN ANKER, J. et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. S10, p. S10–S25, 2018.

VIEIRA, J. M. DE L. et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, 12 jun. 2017.

VIEIRA, J. M. DE L. et al. Serious Adverse Drug Reactions and Safety Signals in Children: A Nationwide Database Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 964, 6 ago. 2020.

VISACRI, M. B. et al. Adverse Drug Reactions and quality deviations monitored by spontaneous reports. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 23, n. 2, p. 130–137, abr. 2015.

WALTER, S. R. et al. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 2, p. 416–426, fev. 2017.

WANG, L. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of PubMed/MEDLINE case reports from 1980 to 2020. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 949520, 2022.

WATANABE, J. H.; MCINNIS, T.; HIRSCH, J. D. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 9, p. 829–837, set. 2018.

WHO. International drug monitoring : the role of national centres , report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971]. [s.l.] World Health Organization, 1972. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>>. Acesso em: 18 abr.2023.

WHOC - ATC/DDD Index. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 7 abr. 2022.

WILLIAMS, B. G. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 2, n. 1, p. 25–32, jan. 2002.

WOLFE, D. et al. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. **PloS One**, v. 13, n. 10, p. e0205426, 2018.

WOO, S. A. et al. Preventable adverse drug events: Descriptive epidemiology. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 2, p. 291–302, fev. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; SAFETY, W. P. Conceptual framework for the international classification for patient safety version 1.1: final technical report January 2009. [s.l.] World Health Organization, 2010. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70882>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

WU, C.; BELL, C. M.; WODCHIS, W. P. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments: a retrospective study. **Drug Safety**, v. 35, n. 9, p. 769–781, 1 set. 2012.

YALÇIN, N. et al. The Impact of Pharmacogenetics on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates and Infants: A Systematic Review. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, v. 15, p. 675–696, 2022.

YILMAZ BAYER, O. et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. **The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 59, n. 3, p. 580–589, mar. 2022.

YU, D. et al. Characterization of Severe Adverse Drug Reactions at a Free-Standing Children's Hospital. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 12, p. 1569–1572, dez. 2019.

YU, Z. et al. Predicting Adverse Drug Events in Chinese Pediatric Inpatients With the Associated Risk Factors: A Machine Learning Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 659099, 27 abr. 2021.

ZAZZARA, M. B. et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. **European Geriatric Medicine**, v. 12, n. 3, p. 463–473, 2021.

ZUCKERMAN, M. K. et al. The evolution of disease: anthropological perspectives on epidemiologic transitions. **Global Health Action**, v. 7, p. 10.3402/gha.v7.23303, 15 maio 2014.



APÊNDICES

9. APÊNDICES

Apêndice A. Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

Pubmed	Search: (((#8) AND (#9)) AND (#10)) AND (#11)) AND (#12) Search: "Moderate"[Title/Abstract] OR "Serious"[Title/Abstract] OR "Seriousness"[Title/Abstract] OR "Severe"[Title/Abstract] OR "Severity"[Title/Abstract] OR "Life-threat"[Title/Abstract] OR "Life-threatening"[Title/Abstract] OR "Significant"[Title/Abstract] OR "Major"[Title/Abstract] Search: (((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms]) OR ("Antibiotic Prophylaxis"[MeSH Terms])) OR ("Anti-Bacterial Agents" [Pharmacological Action])) OR ("Anti-Bacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Agents, Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Antibacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents, Antibacterial"[Title/Abstract] OR "Antibacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent, Antibacterial"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Compounds"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Compounds"[Title/Abstract] OR "Compounds,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Compound"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Compound"[Title/Abstract] OR "Compound,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Bacteriocidal Agents"[Title/Abstract] OR "Agents,Bacteriocidal"[Title/Abstract] OR "Bacteriocidal Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Bacteriocidal"[Title/Abstract] OR "Bacteriocide"[Title/Abstract] OR "Bacteriocides"[Title/Abstract] OR "Anti-Mycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents,Anti-Mycobacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Mycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Mycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent, Anti-Mycobacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Mycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Antimycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Antimycobacterial"[Title/Abstract] OR "Antimycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents, Antimycobacterial"[Title/Abstract] OR "Antibiotics"[Title/Abstract] OR "Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Prophylaxis, Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Premedication,Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Premedication"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Premedications"[Title/Abstract] OR "Premedications, Antibiotic"[Title/Abstract]) Search: ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms]) OR ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug Side Effect"[Title/Abstract] OR "Effects, Drug Side"[Title/Abstract] OR "Side Effect, Drug"[Title/Abstract] OR "Side Effects, Drug"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Reaction"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug Reaction, Adverse"[Title/Abstract] OR "Drug Reactions, Adverse"[Title/Abstract] OR "Reactions, Adverse Drug"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Event"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Events"[Title/Abstract] OR "Drug Event, Adverse"[Title/Abstract] OR "Drug Events, Adverse"[Title/Abstract] OR "Side Effects of Drugs"[Title/Abstract] OR "Drug Toxicity"[Title/Abstract] OR "Toxicity, Drug"[Title/Abstract] OR "Drug Toxicities"[Title/Abstract] OR "Toxicities, Drug"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effect"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Adverse Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effect"[Title/Abstract] OR "Drug Related Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug Related Adverse Reactions"[Title/Abstract])
---------------	--

	Search: (("Hospitals"[MeSH Terms]) OR ("Inpatients"[MeSH Terms])) OR ("Hospital"[Title/Abstract] OR "Hospitals"[Title/Abstract] OR "Inpatients"[Title/Abstract] OR "Inpatient"[Title/Abstract] OR "Hospitalised"[Title/Abstract] OR "Hospitalized"[Title/Abstract]) Search: (((("Child"[MeSH Terms]) OR ("Infant, Newborn"[MeSH Terms])) OR ("Infant"[MeSH Terms])) OR ("Child, Preschool"[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[MeSH Terms])) OR ("Child"[Title/Abstract] OR "Infant, Newborn"[Title/Abstract] OR "Infant"[Title/Abstract] OR "Child, Preschool"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[Title/Abstract] OR "Children"[Title/Abstract] OR "Infants, Newborn"[Title/Abstract] OR "Newborn Infant"[Title/Abstract] OR "Newborn Infants"[Title/Abstract] OR "Newborns"[Title/Abstract] OR "Newborn"[Title/Abstract] OR "Neonate"[Title/Abstract] OR "Neonates"[Title/Abstract] OR "Infants"[Title/Abstract] OR "Preschool Child"[Title/Abstract] OR "Children, Preschool"[Title/Abstract] OR "Preschool Children"[Title/Abstract] OR "Adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "Teens"[Title/Abstract] OR "Teen"[Title/Abstract] OR "Teenagers"[Title/Abstract] OR "Teenager"[Title/Abstract] OR "Youth"[Title/Abstract] OR "Youths"[Title/Abstract] OR "Adolescents, Female"[Title/Abstract] OR "Adolescent, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent"[Title/Abstract] OR "Female Adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescents, Male"[Title/Abstract] OR "Adolescent, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent"[Title/Abstract] OR "Male Adolescents"[Title/Abstract] OR "Childhood"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "pediatric patients"[Title/Abstract] OR "school-age children"[Title/Abstract] OR "school age children"[Title/Abstract])
Embase	#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 #5 ('moderate':ti,ab OR 'serious':ti,ab OR 'seriousness':ti,ab OR 'severe':ti,ab OR 'severity':ti,ab OR 'life-threat':ti,ab OR 'life-threatening':ti,ab OR 'significant':ti,ab OR 'major':ti,ab) AND [embase]/lim #4 ('anti-bacterial agents':ti,ab OR 'antibiotic prophylaxis':ti,ab OR 'agents, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti bacterial agents':ti,ab OR 'antibacterial agents':ti,ab OR 'agents, antibacterial':ti,ab OR 'antibacterial agent':ti,ab OR 'agent, antibacterial':ti,ab OR 'anti-bacterial compounds':ti,ab OR 'anti bacterial compounds':ti,ab OR 'compounds, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti-bacterial agent':ti,ab OR 'agent, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti bacterial agent':ti,ab OR 'anti-bacterial compound':ti,ab OR 'anti bacterial compound':ti,ab OR 'compound, anti-bacterial':ti,ab OR 'bacteriocidal agents':ti,ab OR 'agents, bacteriocidal':ti,ab OR 'bacteriocidal agent':ti,ab OR 'agent, bacteriocidal':ti,ab OR 'bacteriocide':ti,ab OR 'bacteriocides':ti,ab OR 'anti-mycobacterial agents':ti,ab OR 'agents, anti-mycobacterial':ti,ab OR 'anti mycobacterial agents':ti,ab OR 'anti-mycobacterial agent':ti,ab OR 'agent, anti-mycobacterial':ti,ab OR 'anti mycobacterial agent':ti,ab OR 'antimycobacterial agent':ti,ab OR 'agent, antimycobacterial':ti,ab OR 'antimycobacterial agents':ti,ab OR 'agents, antimycobacterial':ti,ab OR 'antibiotics':ti,ab OR 'antibiotic':ti,ab OR 'prophylaxis, antibiotic':ti,ab OR 'premedication, antibiotic':ti,ab OR 'antibiotic premedication':ti,ab OR 'antibiotic premedications':ti,ab OR 'premedications, antibiotic':ti,ab) AND [embase]/lim #3 ('hospital':ti,ab OR 'hospitals':ti,ab OR 'inpatients':ti,ab OR 'inpatient':ti,ab OR 'hospitalised':ti,ab OR 'hospitalized':ti,ab) AND [embase]/lim #2 ('drug related side effects and adverse reactions':ti,ab OR 'drug-related side effects and adverse reaction':ti,ab OR 'drug related side effects and adverse reaction':ti,ab OR 'drug side effects':ti,ab OR 'drug side effect':ti,ab OR 'effects, drug side':ti,ab OR 'side effect, drug':ti,ab OR 'side effects, drug':ti,ab OR 'adverse drug reaction':ti,ab OR 'adverse drug reactions':ti,ab OR 'drug reaction, adverse':ti,ab OR 'drug reactions, adverse':ti,ab OR 'reactions, adverse drug':ti,ab OR 'adverse drug event':ti,ab OR 'adverse drug events':ti,ab OR 'drug event, adverse':ti,ab OR 'drug events, adverse':ti,ab OR 'side effects of drugs':ti,ab OR 'drug toxicity':ti,ab OR 'toxicity, drug':ti,ab OR 'drug

	toxicities':ti,ab OR 'toxicities, drug':ti,ab OR 'drug-related side effect':ti,ab OR 'drug-related adverse reaction':ti,ab OR 'drug-related side effects':ti,ab OR 'drug-related adverse reactions':ti,ab OR 'drug related side effect':ti,ab OR 'drug related adverse reaction':ti,ab OR 'drug related side effects':ti,ab OR 'drug related adverse reactions':ti,ab) AND [embase]/lim #1('child':ti,ab OR 'infant, newborn':ti,ab OR 'infant':ti,ab OR 'child, preschool':ti,ab OR 'adolescent':ti,ab OR 'children':ti,ab OR 'infants, newborn':ti,ab OR 'newborn infant':ti,ab OR 'newborn infants':ti,ab OR 'newborns':ti,ab OR 'newborn':ti,ab OR 'neonate':ti,ab OR 'neonates':ti,ab OR 'infants':ti,ab OR 'preschool child':ti,ab OR 'children, preschool':ti,ab OR 'preschool children':ti,ab OR 'adolescents':ti,ab OR 'adolescence':ti,ab OR 'teens':ti,ab OR 'teen':ti,ab OR 'teenagers':ti,ab OR 'teenager':ti,ab OR 'youth':ti,ab OR 'youths':ti,ab OR 'adolescents, female':ti,ab OR 'adolescent, female':ti,ab OR 'female adolescent':ti,ab OR 'female adolescents':ti,ab OR 'adolescents, male':ti,ab OR 'adolescent, male':ti,ab OR 'male adolescent':ti,ab OR 'male adolescents':ti,ab OR 'childhood':ti,ab OR 'pediatric patient':ti,ab OR 'pediatric patients':ti,ab OR 'school-age children':ti,ab OR 'school age children':ti,ab) AND [embase]/lim
CINAHL (via EBSCO host)	(TX "Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major") AND (S1 AND S2 AND S3 AND S4 AND S5) TX "Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major" MH "Anti-Bacterial Agents" OR MH "Antibiotic Prophylaxis" OR TX ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bactericides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic") MH "Hospitals" OR MH "Inpatients" OR TX ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized") MH ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR TX ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions") MH "Child" OR MH "Infant, Newborn" OR MH "Infant" OR MH "Child, Preschool" OR MH "Adolescent" OR TX ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR

	"Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")
Scopus	6 (TITLE-ABS ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")) AND (TITLE-ABS ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")) AND (TITLE-ABS ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised" OR "Hospitalized")) AND (TITLE-ABS ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bacteriocide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")) AND (TITLE-ABS ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major")) 5 TITLE-ABS ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major") 4 TITLE-ABS ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-

	Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic") 3 TITLE-ABS ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalized" OR "Hospitalized") 2 TITLE-ABS ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions") 1 TITLE-ABS ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")
Cochrane	#6 ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children"):ab (Word variations have been searched) #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees #9 ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug

	Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions"):ab (Word variations have been searched) #10 #8 or #9 #11 MeSH descriptor: [Hospitals] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Inpatients] explode all trees #13 ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized"):ab (Word variations have been searched) #14 #11 or #12 or #13 #15 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees #17 ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bacteriocide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic"):ab (Word variations have been searched) #18 #15 or #16 or #17 #19 ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major"):ab (Word variations have been searched) #20 #7 and #10 and #14 and #18 and #19
Web Of Science	("Child" OR "Infant" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children") (Tópico) and ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions") (Tópico) and ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized") (Tópico) and ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial

	Agents" OR "Antibacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Bacteriocidal Agent" OR "bactericide" OR "bacteriocines" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications") (Tópico) and ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major") (Tópico)
Lilacs (via BSV)	((mh:(child)) OR (mh:(infant, newborn)) OR (mh:(infant)) OR (mh:(child, preschool)) OR (mh:(adolescent)) OR ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")) AND ((mh:(hospitals)) OR (mh:(inpatients)) OR ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized")) AND ((mh:(drug-related side effects AND adverse reactions)) OR ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")) AND ((mh:(anti-bacterial agents)) OR (mh:(antibiotic prophylaxis)) OR ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bacteriocide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")) AND (("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major")) AND (db:("LILACS"))



ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo A: Artigo 01, publicado no “*Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*”. Fator de impacto: 3.2, qualis A1.*Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*

ORIGINAL ARTICLE



Adverse Drug Reactions to Anti-infectives in Hospitalized Children: A Multicenter Study in Brazil

Sheila Feitosa Ramos,¹ Thais de Barros Fernandes,² Dyego Carlos Araújo,³ Luísa Rodrigues Furtado Leitzke,⁴ Ronaldo Gomes Alexandre Júnior,⁵ Janaina Morais de Araújo,⁶ Alcides Sales de Souza Júnior,⁶ Isabela Heineck,⁴ Marta Maria de França Fonteles,⁵ Claudia G S Osorio-de-Castro,² Louise E. Bracken,⁷ Matthew Peak,⁷ Divaldo Pereira de Lyra Junior,¹ and Elisangela Costa Lima⁶

¹Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Brazil, ²Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, ³Laboratory for Innovation in Pharmaceutical Care, Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Brazil, ⁴Postgraduate Program in Pharmaceutical Assistance, Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, ⁵Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, ⁶Hospital Materno Infantil de Brasília Antonio Lisboa, Brasília, Brazil, ⁷Paediatric Medicines Research Unit, Institute in the Park, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK, and ⁸School of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Introduction. Adverse drug reactions (ADRs) to anti-infectives affect especially hospitalized children and contribute to increased morbidity, mortality, length of stay, and costs in healthcare systems.

Objective. To assess ADRs associated with anti-infective use in Brazilian hospitalized children.

Methods. A prospective cohort study was conducted in 5 public hospitals over 6 months. Children aged 0–11 years and 11 months who were hospitalized for more than 48 h and prescribed anti-infectives for over 24 h were included.

Results. A total of 1020 patients met the inclusion criteria. Of these, 152 patients experienced 183 suspected ADRs. Most reactions were related to the gastrointestinal system (65.6%), followed by skin reactions (18.6%). Most reactions were classified as probable causality (58.5%), moderate severity (61.1%), and unavoidable (56.2%). Our findings showed that ADRs were associated with increased length of stay ($P < .001$), increased length of therapy ($P < .015$), increased days of therapy ($P = .038$), and increased number of anti-infectives prescribed per patient ($P < .001$).

Conclusion. Almost 15% of hospitalized children exposed to anti-infectives presented suspected ADRs. Their occurrence was classified as probable, of moderate severity, and unavoidable. ADRs were significantly influenced by the length of hospital stay and the number of anti-infectives prescribed per patient.

Key words: adverse drug reaction; hospital; anti-infectives; paediatric; patient safety.

INTRODUCTION

Adverse drug reactions (ADRs) affect patients and health systems as they contribute to increased morbidity, mortality, length of stay (LOS), and costs [1, 2]. Children are at a high risk of developing ADRs because of the level of maturity of body systems involved in the absorption, metabolism, distribution, and elimination of drugs [3]. Moreover, there is a lack of data on the drug development process in this age group, which leads to the widespread use of off-label and unlicensed drugs [4].

Children who use systemic anti-infectives are more likely to have an ADR than patients who do not [5, 6]. A Brazilian

study revealed that 28% of ADRs in children were associated with life-threatening, prolonged hospitalization or death. Anti-infectives for systemic use were most commonly involved in serious ADRs [7]. These drugs are also the most widely prescribed for hospitalized children [8, 9].

In this context, ADR research related to systemic anti-infective use is essential to identify and quantify risk [10, 11] and improve patient safety during hospitalization [12]. Our study aimed to prospectively assess the severity and availability of ADRs occurring in children prescribed systemic anti-infectives in 5 Brazilian hospitals.

METHODS

Study Design and Settings

A prospective 6-month cohort study was conducted in 5 public hospitals in 4 (of 5) Brazilian regions (Northeast, Southwest, South, and Midwest): (i) Hospital Geral Dr Waldemar Alcântara (HGWA, Ceará), (ii) Hospital de Urgências de Sergipe (HUSE, Sergipe), (iii) Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG, Rio de Janeiro), (iv) Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Rio Grande do Sul), and (v) Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB, Brasília, Distrito Federal).

Received 4 July 2022; editorial decision 18 November 2022; accepted 24 November 2022
Abbreviations: ADRs, adverse drug reactions; ATC: anatomical therapeutic chemical; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; DOT, days of therapy; HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre; HGWA, Hospital Geral Dr Waldemar Alcântara; HMIB, Hospital Materno Infantil de Brasília; HUSE, Hospital de Urgências de Sergipe; IPPMG, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira; LAAT, Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool; LCAT, Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool; LOS: length of stay; LOT, length of therapy.

Corresponding Author: Elisangela Costa Lima, PhD, School of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: eclima.ufrj@gmail.com/lepf.ufs@gmail.com.

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

2022;XX(X):1–XX

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of The Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

<https://doi.org/10.1093/jpids/piac121>

Study Population and Eligibility

All children aged 0–11 years and 11 months who were hospitalized for more than 48 h and been administered antibacterials (J01) and antimycotics (J02) for over 24 h were included. Systemic anti-infectives (J) are a large class. Thus, for the scope of this paper the term anti-infectives will refer to therapeutic subgroup (ATC second level) J01 and J02. We excluded children hospitalized in the emergency department, intensive care, surgery, postoperative, and oncology units, to standardize the monitoring and analysis of data since those patients had complex clinical characteristics and required special care. Moreover, children who were hospitalized for longer than the 6-month period in each hospital were also excluded.

Data Collection and Follow-Up

Before starting data collection, the study was presented to the pediatric multidisciplinary team at each hospital to raise awareness. The research team included eight pharmacists, residents, master's degree students, and specialists in clinical pharmacy. The principal researcher, (E.C.L.), Ph.D., and a clinical pharmacy specialist trained all the researchers prior to study initiation. The research team developed a data collection form that comprised three main parts: (1) new patient review, (2) follow-up review, and (3) suspected ADR.

Data collection period went from December 2018 to February 2020. Each hospital had a different data collection schedule. The collection dates for each center are described in

Supplementary Material 1.

Patients were followed up daily until discharge, except on weekends. Information was collected through medical records, lab reports, physicians' progress notes, and nursing notes. Data were recorded on patient characteristics (name, sex, age, date of birth), diagnoses, history of allergy/ADR, hospitalization in ICU before discharge to general ward, medication records (number of anti-infectives, dose, dosage form, route of administration, frequency, and duration of prescribed anti-infectives), length of stay (LOS), multidisciplinary progress notes, and discharge forms. All signs and symptoms that appeared after any systemic anti-infective administration were also recorded. In cases of information gaps or where information was not available from medical records, we conducted an interview with the child's guardian. The data were recorded and stored in Microsoft Excel®.

Follow-up ended when anti-infectives were discontinued or when the patient died was discharged or transferred to a higher level of care within the hospital (eg, ICU), or if they were transferred out of the institution.

Measure of Systemic Anti-infective Use

Anti-infective use was measured by a number of anti-infective, "Days of Therapy" (DOT) and "Length of Therapy" (LOT) [13]. Number of anti-infective use was measured by number of anti-infectives, "Days of Therapy" (DOT) and "Length of

Therapy" (LOT) [13]. Number of anti-infectives was a discreet variable. Usage measures (LOT and DOT) reflect the aggregate or average amount of anti-infectives expressed in days of use, employed at the patient, service, unit, or hospital level. DOT represents the number of days a patient receives an anti-infective agent (regardless of dose), and LOT indicates the number of days a patient receives systemic anti-infective agents, regardless of the number of drugs [13]. DOTs and LOTs were calculated as the mean and median, comparing patients who experienced an ADR and those who did not. Usage measures (LOT and DOT) reflect the aggregate or average amount of anti-infectives expressed in days of use, employed at the patient, service, unit, or hospital level. DOT represents the number of days a patient receives an anti-infective agent (regardless of dose), and LOT indicates the number of days a patient receives systemic anti-infective agents, regardless of the number of drugs [13]. DOTs and LOTs were calculated as the mean and median, comparing patients who experienced an ADR and those who did not.

Outcome Variable

We analyzed whether independent variables could be associated with ADRs (dependent variable).

Classification of Medicines, ADRs, and Incidence of ADRs

ADRs were coded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 and suspected drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. Causality was assessed using the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool (LCAT) [14]. ADR severity was assessed using a modified Hartwig scale [15]. The avoidability of ADRs was assessed using the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool (LAAT) [16].

All reactions from all suspected medicines were evaluated by two trained pharmacists, (S.F.R) and (T.B.F), and reviewed by a senior pharmacist with experience in drug administration in children (E.C.L.). To reduce the bias in the causality assessment, we excluded "possible" ADRs in statistical analysis, as they have a lower degree of association with the event in relation to "probable" or "definite." The overall incidence of ADRs was calculated by dividing the number of children with at least one ADR by the total number of children included in the cohort during the study period.

Statistical Analysis

For qualitative variables, Pearson's chi-square nonparametric tests were performed for large sample sizes >5 and Fisher's exact test for small samples <5 . IBM SPSS Statistics was used for data analysis. Continuous variables with normal distribution were compared using the *t*-test; the Mann–Whitney *U* test was used for small samples or those with nonhomogeneous variances. Logistic

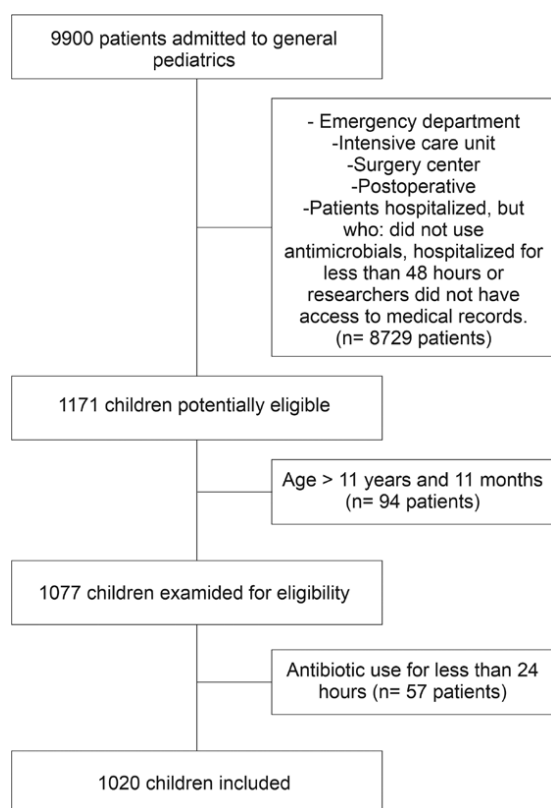


Figure 1. Flowchart outlining the number of admissions included and children in the study.

regression analysis was performed to assess factors associated with ADRs. Results were expressed as odds ratio (OR) accompanied by 95% confidence intervals (95% CI), and a P -value $< .05$ was used for statistical significance of differences. All the analyses were conducted with SPSS.20.0 (IBM Corp. SPSS Statistics).

Ethics Approval

This study was approved by each hospital's Human Research Ethics Committee (SE:2.801.684; CE:3.027.780; RJ:3.264.238; DF:4.273.903; RGS: 3.782.762).

RESULTS

Characteristics of Selected Hospitals and Patients

The characteristics of the recruiting hospitals are described in [Supplementary Material 1](#).

Approximately 9900 patients were admitted to the pediatric wards of these hospitals during the study period, according to official hospital records. A total of 1020 patients met the eligibility criteria ([Figure 1](#)). Of these, 152 (14.9%) presented with 183 suspected ADRs.

The majority of the patients were male 55% ($n = 563$), with a mean age of 2.8 years and a median of 1.7 years. The average weight was 14.6 kg and the median weight was 11.7 kg. The average number of anti-infectives prescribed per patient was 2, the median was 2, and the average length of hospital stay was 15 days, with a median of 8 days. The general patient characteristics are shown in [Table 1](#).

Anti-Infectives Consumption Pattern

The drugs with the highest proportion of ADRs and which showed a statistically significant difference were linezolid (100%, $n = 3$), ertapenem (100%, $n = 1$), fluconazole (46.7%, $n = 7$), amphotericin B (42.8%, $n = 3$), ceftazidime (37.5%, $n = 6$), vancomycin (34.5%, $n = 38$), meropenem (32.8%, $n = 21$), cefepime (31.6%, $n = 42$), sulfamethoxazole + trimethoprim (29.8%, $n = 17$), clindamycin (28.9%, $n = 13$), ciprofloxacin (28.6%, $n = 6$), amikacin (27.6%, $n = 8$), metronidazole (25%, $n = 23$). Drug information is presented in [Supplementary Material 2](#).

Assessment of ADRs

A total of 152 patients had 183 suspected ADRs. The incidence of ADRs was 14.9%. Most reactions were related to the gastrointestinal system 65.6% (120), such as diarrhoea and vomiting, followed by skin reactions 18.6% (34), such as skin rash. The main drugs involved in ADRs were ceftriaxone (22), cefepime (21), oxacillin (18), and vancomycin (16). Details regarding the drugs involved in ADRs are described in [Supplementary Material 3](#).

Causality, Severity, and Avoidability Assessment

In terms of the assessment of causality, severity, and avoidability, most ADRs were classified as probable 58.5% ($n = 107$), moderate 61.1% ($n = 83$), and unavoidable 56.2% ($n = 77$), respectively. Notably, none of the patients died because of an ADR during the study period. Reactions considered serious ($n = 5$) were all cases of diarrhoea, with intense episodes of bowel movements during the day, 3.6%. ADR characterization is presented in [Table 2](#).

Association of ADRs with Independent Variables

The chi-square test did not demonstrate a statistically significant association between the occurrence of ADRs and variables gender, allergy history, or hospitalization in ICU before discharge to general ward ([Supplementary Material 4](#)).

The results of the Mann–Whitney U test showed statistically significant differences between the occurrence of ADR and LOS ($P < .001$), duration of anti-infectives use ($P < .001$), LOT ($P < .015$), DOT ($P = .038$), and the number of anti-infectives prescribed per patient ($P < .001$). However, the effect size was low in all cases ($r < 0.20$). The descriptive and statistical test results are described in [Table 3](#).

Table 1. General Characteristics of Patients Using Anti-Infectives (n = 1020, Brazil 2018–2020)

Variable	Patients (n)	%
Gender		
Male	563	55.1
Female	457	44.9
Age		
0–27 days	28	2.7
28 days–23 months	504	49.4
2–11 years	488	47.9
Weight		
0–9.8 kg	370	36.3
9.8–25 kg	533	52.2
25–48.9 kg	103	10.1
48.9 kg+	14	1.1
History of allergy		
Yes	72	7.1
No	948	92.9
Intensive care unit admission		
Yes	121	11.9
No	899	88.1
Suspect ADR		
Yes	152	14.9
No	868	85.1
Number of anti-infectives prescribed per patients		
1	438	42.9
2	313	30.7
3	155	15.2
4	55	5.4
≥5	59	5.8
Length of hospital stay		
0–7 days	435	42.6
8–14 days	312	30.6
15–30 days	173	17
>30 days	100	9.8

Abbreviation: ADR, adverse drug reactions.

Logistic Regression

Among the predictive variables computed in the logistic regression, only number of anti-infectives (OR = 1.19 95% CI 1.03–1.34) and increasing length of hospital stay had a statistically significant impact on the outcome. For 8–14 days of hospitalization, OR = 1.71 (95% CI 1.01–2.90); for 15–30 days, OR = 2.09 (95% CI 1.15–3.80); and for stays longer than 30 days OR = 3.91 (95% CI 1.99–7.69). The logistic regression model is described in Table 4.

DISCUSSION

We carried out a prospective cohort of Brazilian hospitalized children under systemic anti-infective treatment from 4 regions, and we observed the high proportion of ADRs occurring with the classes of other antibacterials (linezolid), antimycotics for systemic use (fluconazole, amphotericin B), and glycopeptide antibacterials (vancomycin). However, these drugs were used by a few children when compared to drugs from the cephalosporin

Table 2. Characterization of ADRs by Causality, Severity, and Avoidability (ADR = 183, Brazil)

ADR assessment	ADR (n)	%
Causality assessment		
Definite	29	15.9
Probable	107	58.5
Possible	40	21.8
Unlikely	7	3.8
Severity assessment*		
Serious	5	3.6
Moderate	83	61.1
Mild	48	35.3
Avoidability assessment*		
Definitely avoidable	3	2.2
Possibly avoidable	55	40.4
Unavoidable	77	56.6
Unassessable	1	0.8

*Assessment of severity and avoidability was performed only for “definite” and “probable” ADRs. Abbreviation: ADR, adverse drug reactions

and penicillin classes. These results suggest a higher risk for these drugs and this can be investigated in other studies that evaluate ADRs in children [17–19].

Most ADRs affect the gastrointestinal system, causing diarrhoea and vomiting, followed by skin reactions. These findings are similar to those of other observational studies conducted on children [20, 21]. Systemic anti-infective therapy reduces the biodiversity of the microbiota in children, which is less diverse than the one in adults. This can lead to modifications that disrupt essential bowel function and increase the risk of developing other health problems [22]. Thus, a risk-benefit assessment of anti-infective use in relation to unwanted effects should be always considered when treating children. Depending on the ADR, it is necessary to individually assess the need to interrupt therapy, make dose changes or recommend specific management [22].

Regarding the assessment of ADR causality, most reactions were classified as “probable.” However, in some paediatric observational studies, these results vary between “definite,” “probable,” and “possible” [5]. A cause for this variability may be the choice of the causality assessment tool. Although there is no universal consensus on the best tool to assess ADR causality, we chose to use a validated tool for ADR causality in children possibly rendering a more accurate analysis that signaled most ADRs as probable [14, 23].

Most of the ADRs were considered moderate, similar to other studies with hospitalized patients that also identified reactions mostly as mild or moderate [24]. All patients who developed severe ADRs (diarrhoea) were admitted for some respiratory disease. The severity was defined, by the amount and intensity of evacuations (with one child reaching 20 evacuations per day). The aetiology of paediatric antibiotic-associated diarrhoea can include viruses (25%), *Clostridium difficile* (22–30%), or intestinal osmotic imbalances caused by anti-infective exposure and microbial disruption [25]. However, there was no investigation by the medical team or report of the infectious causes of diarrhoea on the medical notes. Other causal factors may have also

Table 3. Comparison Between the Occurrence of ADR (Definite and Probable) and the Variables Age, LOS, LOT, DOT, and Number of Anti-infectives

Variable	Adverse drug reactions		<i>U</i>	Mann-Whitney test		
	Yes	No		<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>R</i>
Age (months)						
Mean (SD)	31.90 (34.96)	37.54 (37.25)	47 000	−1.56	.18	0.05
Median	15	23				
IQ1–IQ3	6.75–50	–59				
Rank Average	469.78	515.62				
Length of stay (days)						
Mean (SD)	26.73 (57.83)	14.03 (21.05)	37 221	−4.87	<.001	0.15
Median	13	8				
IQ1–IQ3	7–27.25	5–14.25				
Rank Average	637.00	494.58				
Length of therapy (LOT)						
Mean (SD)	11.12 (10.98)	8.72 (9.05)	44 382	−2.44	.015	−0.08
Median	7	6				
IQ1–IQ3	5–12.25	4–10				
Rank average	564.26	503.74				
Days of therapy (DOT)						
Mean (SD)	14.44 (14.66)	11.89 (14.82)	45 513	−2.07	.038	−0.06
Median	8.5	7				
IQ1–IQ3	5–18	4–13				
Rank average	573.18	502.04				
Number of anti-infectives used						
Mean (SD)	2.61 (1.76)	2 (1.29)	39 316	−4.41	<.001	0.14
Median	2	2				
IQ1–IQ3	1–3	1–2				
Rank average	618.62	496.90				

Abbreviation: ADR, adverse drug reactions.

played a part, such as unknown allergies to medicines or foods, or some symptom of the baseline disease that was not documented [26]. Thus, understanding the pathological processes that cause diarrhoea and the agents associated with these processes can help in individualized patient management.

Most ADRs were considered to be “unavoidable.” Avoidability assessment is complex because there are no guidelines or standards of care with respect to medicines use in paediatrics which renders standardized practices unfeasible in relation to ADR evaluation [27]. “Possibly unavoidable” reactions were related

Table 4. Predictors of Definite and Probable ADR Variables

Characteristics		OR		95% CI	<i>P</i> -value
Gender	Male	1			
	Female	1.17	0.78	1.76	.44
Age	Newborn	1			
	Infants	4.58	0.59	35.67	.15
	Children	3.04	0.39	23.91	.29
Allergy history	No	1			
	Yes	1.84	0.93	3.62	.07
Intensive care unit admission	No	1			
	Yes	0.93	0.51	1.70	.81
Length of hospital stay	0–7 days	1			
	8–14 days	1.71	1.01	2.90	.05
	15–30 days	2.09	1.15	3.80	.01
	>30 days	3.91	1.99	7.69	<.01
Number of antibiotics prescribed per patients		1.19	1.03	1.34	.02
Days of therapy (DOT)		0.97	0.93	1.00	.07
Length of therapy (LOT)		1.05	0.99	1.10	.08

Abbreviations: OR, Odds ratio; CI, confidence interval.

to cases in which preventive measures in patients with diarrhoea caused by anti-infectives were not implemented. It is not standard practice in these institutions to provide probiotics to prevent diarrhea. Some studies have demonstrated the efficacy and safety of probiotics used in conjunction with anti-infectives for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children [28, 29]. According to the LAAT, the assessor may consult available guidelines or literature to answer questions about the most appropriate procedure for a particular patient and a particular situation. Thus, trained professionals such as clinical pharmacists can actively contribute to appropriate prevention strategies for improvement and safety in the use of medicines among this population [30].

Variables such as sex, age, allergy history, and intensive care unit admission did not show a statistically significant association with the occurrence of ADRs. A multicenter cohort study involving children hospitalized in paediatric hospitals in 5 countries found that sex was not significantly associated with ADRs [31]. Nevertheless, other findings point to differences between boys and girls, such as those by Smyth et al. (2012), which identified a higher risk of ADR in female children [21]. Although we did not identify a significant difference with respect to age, some studies have highlighted a high frequency of ADRs in children younger than two years old [32, 33]. Younger children may be more vulnerable due to their immature development, nutritional status, and susceptibility to ADRs [34].

The LOS, DOT, LOT, and number of anti-infectives per patient were significantly different with respect to ADR occurrence. Although the effect size was small, these factors have been commonly observed in other studies conducted on children [35]. In addition, we did not find studies on the direct impact of DOT and LOT on ADRs. Several studies mention the effect of antimicrobial stewardship programs in paediatrics, which improve the quality of prescriptions and reduce unnecessary consumption of anti-infectives [36]. Consequently, these factors can improve patient safety and indirectly influence ADR reduction. Nonetheless, our hospitals did not have antimicrobial stewardship programs.

Among the predictive variables that stayed in the logistic regression model, the number of anti-infectives prescribed per patient had a statistically significant impact on the outcome—almost 20% greater chance of association of the ADR with the additional prescribed anti-infectives. According to a systematic review, children who use systemic antibacterials are 2.75 times more likely to have ADRs than those who do not [37]. The potential reason for the number of drugs posing a risk is possibly the increased cumulative risk of multiple drug treatments, drug interactions, and medication errors [38]. It is noteworthy to point out that a 20% increase per additional anti-infectives is very relevant, considering the susceptible nature of the paediatric patient and the empirical treatments usually present in paediatric wards.

The LOS showed statistical significant association with the occurrence of ADRs. Given the occurrence of an ADR, the odds of having stayed an additional period in hospital increased by 70% (for 8–14 days), doubled (for 15–30 days), and almost quadrupled (for >30 days' stay). In fact, paediatric patients with longer hospital stays are more likely to be exposed to medication-related problems [39]. The longer patients stay in the hospital, the more likely they are to develop infections that make therapy more complex [40]. However, some authors point out that this variable is controversial since the LOS can be influenced by other factors, such as patient characteristics, nursing care, and pharmacotherapy [33].

These results apply to Brazilian hospitalized children, using anti-infective therapy, but without serious complications or complexities. Our findings may not apply to patients in an intensive care setting or in oncology. Identifying ADRs in these patients can be complex because they use multiple medications and may have underlying diseases that can be confused with ADR symptoms.

This study adds to the current literature on ADRs through its use of a prospective design, a standardized and validated method of assigning ADRs, and an assessment of the role of length of stay in five Brazilian hospitals. Among the limitations, the observational approach depended on documentation from the clinical team, with the possible gaps on weekends; in the absence of documentation or information, the assessment of ADRs was not possible. It was also not possible to assess the effect of the concomitant use of other drugs with anti-infectives. Finally, the potential ADRs occurring after discharge were not evaluated.

CONCLUSION

The anti-infectives most involved in ADRs among hospitalized paediatric patients in four Brazilian regions were vancomycin, meropenem, cefepime, sulfamethoxazole + trimethoprim, clindamycin, ciprofloxacin, amikacin, and metronidazole. We also observed a high proportion of ADRs for some less commonly used drugs, such as linezolid, ertapenem, fluconazole, amphotericin B, and ceftazidime. Most ADRs affected the gastrointestinal system or the skin. Regarding causality, most ADRs were classified as probable, of moderate severity, and unavoidable.

DOT and LOT were individually associated with ADR occurrence. In addition, the number of anti-infectives prescribed per patient and the LOS had a statistically significant and relevant impact on the outcome. Monitoring the use of anti-infectives in children is necessary to ensure effective and safe treatment. Furthermore, proactive pharmacovigilance programs should be developed for healthcare professionals to notify and document ADR occurrences in this population.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at the Journal of The Pediatric Infectious Diseases Society online (<http://jpid.oxfordjournals.org>).

Conflict of Interest statement: There are no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

Source of funding: The authors received financial support for this research from The authors received financial support for this research from Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) (Grant number: 421992/2016–6), Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) (Grant number: 001), and Foundation Carlos Chagas Filho Research Support of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ) (Grant number: E-26/201.373/2022).

REFERENCES

- Lee M-S, Lee J-Y, Kang M-G, et al. Cost implications of adverse drug event-related emergency department visits – a multicenter study in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020; 20:139–46. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1608825>.
- Walter SR, Day RO, Gallego B, Westbrook JI. The impact of serious adverse drug reactions: a population-based study of a decade of hospital admissions in New South Wales, Australia. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(2):416–26. <https://doi.org/10.1111/bcp.13124>.
- Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101(6):725–35. <https://doi.org/10.1002/cpt.677>.
- Shuib W, Wu X-Y, Xiao F. Extent, reasons and consequences of off-labeled and unlicensed drug prescription in hospitalized children: a narrative review. *World J Pediatr WJP* 2021; 17:341–54. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00430-3>.
- Andrade PHS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a cohort study. *PLoS One* 2017; 12:e0182327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182327>.
- Same RG, Hsu AJ, Cosgrove SE, et al. Antibiotic-associated adverse events in hospitalized children. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2021; 10:622–8. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa173>.
- Vieira JM de L, de Matos GC, da Silva FAB, Bracken LE, Peak M, da Lima EC. Serious adverse drug reactions and safety signals in children: a nationwide database study. *Front Pharmacol* 2020; 11:964. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00964>.
- Baidya S, Hazra A, Datta S, Das AK. A study of antimicrobial use in children admitted to pediatric medicine ward of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2017; 49(1):10–5. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.201034>.
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr* 2008; 152:416–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.07.041>.
- Geer MI, Koul PA, Tanki SA, Shah MY. Frequency, types, severity, preventability and costs of adverse drug reactions at a tertiary care hospital. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2016; 81:323–34. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2016.04.011>.
- Ifikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS One* 2018; 13:e0199456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199456>.
- Joseph B, Scott JX, Rajanandh MG. Surveillance of adverse drug reactions and drug–drug interactions with pediatric oncology patients in a south Indian tertiary care hospital. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* 2020; 26(5):1103–9. <https://doi.org/10.1177/1078155219882081>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços, 2017.
- Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One* 2011; 6:e28096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028096>.
- Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:2229–32.
- Bracken LE, Nunn AJ, Kirkham JJ, et al. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. *PLoS One* 2017; 12:e0169393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169393>.
- Lima E da C, Matos GC de, Vieira JM de L, Gonçalves IC da CR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)* 2019; 95:682–8. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.05.019>.
- Ramos SF, Araújo-Neto F de C, Aires-Moreno GT, de Araújo DCSA, Lima E da C, de Lyra DP. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. *Int J Clin Pharm* 2021; 43:1293–301. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01249-8>.
- Pereira LB, Zanetti MOB, Sponchiado LP, et al. Antibiotic use in Brazilian hospitals in the 21st century: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2021; 54:1–11. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0861-2020>.
- Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European medicines agency: implications for pharmacovigilance. *Paediatr Drugs* 2014; 16:309–19. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0076-2>.
- Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. na. *PLoS One* 2012; 7:e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>.
- Aires JF. 1000 says of life: consequences of antibiotics on gut microbiota. *Front Microbiol* 2021; 12:681427. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.681427>.
- Da Costa Lima E, de Barros Fernandes T, Freitas A, et al. Translation, transcultural adaptation and validation to Brazilian Portuguese of tools for adverse drug reaction assessment in children. *BMC Med Res Methodol* 2021; 21:141. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01315-9>.
- De Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Medica Cali Colomb* 2016; 47:142–7.
- McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol* 2016; 22:3078–104. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3078>.
- Bandma RHJ, Sadiq K, Bhutta ZA. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. *Paediatr Int Child Health* 2019; 39:41–7. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1504412>.
- De Vieira JML, da Lima EC, Land MGP, Ventura M, Coelho HLL. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. *Cad Saúde Pública* 2017; 33:33. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00169515>.
- Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 169:240–7. <https://doi.org/10.7326/M18-0343>.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827.pub4>.
- AlAzmi A, Ahmed O, Alhamdan H, et al. Epidemiology of preventable drug-related problems (DRPs) among hospitalized children at KAMC-Jeddah: a single-institution observation study. *Drug Healthc Patient Saf* 2019; 11:95–103. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S220081>.
- Rashed AN, Wong ICK, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:801–10. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1183-4>.
- Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19:16. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0207-4>.
- Yu Z, Ji H, Xiao J, et al. Predicting adverse drug events in Chinese pediatric inpatients with the associated risk factors: a machine learning study. *Front Pharmacol* 2021; 12:659099. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.659099>.
- Gijsen M, Vlasselaers D, Spriet I, Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: fostering variability to attain precision medicine. *Antibiot Basel Switz*. 2021; 10:1182. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101182>.
- Mouton JP, Fortuin-de Smidt MC, Jobanputra N, et al. Serious adverse drug reactions at two children's hospitals in South Africa. *BMC Pediatr* 2020; 20:3. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1892-x>.
- Simó Nebot S, López-Ramos MG, Velasco-Arnaiz E, Jordan I, Fortuny C, Noguera-Julian A. Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2022; 40:78–81. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.05.001>.
- Andrade PHS, Santos A da S, Souza CAS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2017; 8:199–210. <https://doi.org/10.1177/2042098617702615>.
- Awake M, Melaku T, Beshir M. Drug-related problems and its determinant among hospitalized neonates with sepsis at Jimma University Medical Center, Ethiopia: a prospective observational study. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7:20. <https://doi.org/10.1186/s40780-021-00203-0>.
- Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse drug reactions in hospitalized children—a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med* 2013; 11:237. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-237>.
- Ayele Y, Tesfaye ZT. Drug-related problems in Ethiopian public healthcare settings: systematic review and meta-analysis. 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20503121211009728> (accessed April 7, 2022).

Anexo B: Artigo 02, anexo e comprovante de submissão no “*British Journal of Clinical Pharmacology*”. Fator de impacto: 3,7, Qualis A1.

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

British Journal of Clinical Pharmacology

Manuscript ID

RU-00468-23

Title

MODERATE AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS AMONG HOSPITALIZED CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Authors

Ramos, Sheila

Sacramento, Leticia

Silva, Rafaella

Aires Moreno, Giulyane

Gomes, Jonas

Mesquita, Alessandra

Lima, Elisangela

Lyra-Jr, Divaldo

Date Submitted

11-May-2023

[Home](#)[Author](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

British Journal of Clinical Pharmacology

Manuscript ID

RU-00468-23

Title

MODERATE AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS AMONG HOSPITALIZED CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Authors

Ramos, Sheila
Sacramento, Letícia
Silva, Rafaella
Aires Moreno, Giulyane
Gomes, Jonas
Mesquita, Alessandra
Lima, Elisangela
Lyra-Jr, Divaldo

Date Submitted

11-May-2023

[Author Dashboard](#)

© Clarivate | © ScholarOne, Inc., 2023. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

 @Clarivate for Academia & Government |  System Requirements |  Privacy Statement | 
Terms of Use



MODERATE AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS AMONG HOSPITALIZED CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Journal:	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Review Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ramos, Sheila; Federal University of Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Department of Pharmacy. Sacramento, Leticia; Universidade Federal de Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS) Silva, Rafaella; Federal University of Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS) Aires Moreno, Giulyane; Universidade Federal de Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS) Gomes, Jonas ; Universidade Federal de Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS) Mesquita, Alessandra; Universidade Federal de Sergipe, Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS) Lima, Elisangela; Federal University of Rio de Janeiro, Department of Pharmacy Lyra-Jr, Divaldo; Universidade Federal de Sergipe, Department of Pharmacy
Key Words:	Adverse Drug Reactions, antibiotics < Infectious diseases, Children < Paediatrics
Abstract:	Adverse drug reactions (ADRs) in the paediatric population, especially when moderate or severe, can lead to an emergency, hospital admission or prolonged hospital stay. This systematic review aimed to investigate the occurrence of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children. The PubMed/Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs and CINAHL databases were searched in April 2023 to clarify the profiles of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children. At the end of the selection process, 30 articles met the inclusion criteria. Cutaneous reactions were the primary serious clinical manifestations in most articles (19/30), followed by erythema multiforme (71 cases), Stevens-Johnson syndrome (72 cases), and toxic epidermal necrolysis (22 cases). The main antimicrobials involved in moderate and severe ADRs were penicillins, cephalosporins, and sulfonamides. Regarding the primary outcomes, 30% (9/30) of the articles reported deaths, and 46.7% (14/30) of studies reported increased lengths of hospital stay, need for intensive care, and transfer to another hospital. Regarding the main interventions, 10% (3/30) of the articles mentioned greater monitoring, suspension,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	medication substitution, or prescription of specific medications for the symptomatology. The findings of this review could be used to identify areas for improvement and help health professionals and policy-makers develop strategies. In addition, we emphasize the importance of knowing about ADRs so that there is adequate management to avoid undesirable consequences.



MODERATE AND SERIOUS ADVERSE REACTIONS TO ANTIMICROBIALS AMONG HOSPITALIZED CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW

Sheila Feitosa Ramos¹, Letícia Gomes do Sacramento¹, Rafaella de Oliveira Santos Silva¹, Giulyane Targino Aires Moreno¹, Jonas dos Santos Gomes¹, Alessandra Rezende Mesquita¹, Elisangela Costa Lima², Divaldo Pereira de Lyra Jr¹.

Email: sheilafeitosa.rms@gmail.com, leticiagomes@academico.ufs.br, rafaellaa_oliveira@hotmail.com, giulyane_@hotmail.com, jonas.canudos@hotmail.com, alessandra.rmesquita@gmail.com, eclima.ufrj@gmail.com, lyra_jr@hotmail.com

1. Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão-SE.
2. School of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Divaldo Pereira de Lyra Jr. Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, ZIP code: 49100-000, Brazil. Phone/Fax: +557921056319. E-mail: lepfs.ufs@gmail.com

Keywords: adverse drug reactions, antimicrobials, children, severity

Word count: 3208

Table count: 3

Figure count: 1

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) in the paediatric population, especially when moderate or severe, can lead to an emergency, hospital admission or prolonged hospital stay. This systematic review aimed to investigate the occurrence of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children. The PubMed/Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs and CINAHL databases were searched in April 2023 to clarify the profiles of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children. At the end of the selection process, 30 articles met the inclusion criteria. Cutaneous reactions were the primary serious clinical manifestations in most articles (19/30), followed by erythema multiforme (71 cases), Stevens-Johnson syndrome (72 cases), and toxic epidermal necrolysis (22 cases). The main antimicrobials involved in moderate and severe ADRs were penicillins, cephalosporins, and sulfonamides. Regarding the primary outcomes, 30% (9/30) of the articles reported deaths, and 46.7% (14/30) of studies reported increased lengths of hospital stay, need for intensive care, and transfer to another hospital. Regarding the main interventions, 10% (3/30) of the articles mentioned greater monitoring, suspension, medication substitution, or prescription of specific medications for the symptomatology. The findings of this review could be used to identify areas for improvement and help health professionals and policy-makers develop strategies. In addition, we emphasize the importance of knowing about ADRs so that there is adequate management to avoid undesirable consequences.

KEYWORDS: adverse drug reactions, antimicrobials, children, severity

INTRODUCTION

Drug use in paediatrics improves quality of life and life expectancy, alleviates symptoms, delays progression, and cures diseases.^{1–3} However, medicines can also be associated with problems that lead to emergency visits, hospitalizations, or worsening health conditions.^{4–6} The paediatric population is one of the most susceptible groups to the emergence of problems related to the use of medicines, such as adverse drug reactions (ADRs).^{7,8} Some factors that contribute to the vulnerability of this population are the immaturity of physiological systems and difficulties in the execution of clinical trials.^{9,10}

We defined an ADR as “an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts a hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product.”¹¹ ADRs, especially when moderate or severe, are a global public health concern, as they can lead to an emergency or hospitalization, and when they occur during hospitalization, they can prolong the hospital stay.^{12,13} Nevertheless, ADRs cause economic burdens on health systems and patients, can directly affect quality of life, and, in some cases, can even lead to disability or death.

14–16

Among pharmacological classes frequently associated with ADRs among hospitalized children, antimicrobials need to be highlighted.^{17,18} These drugs are usually prescribed to the public due to the characteristics of the diseases that lead children to be hospitalized, such as respiratory infections.^{19–21} Given this, studies on this topic can contribute to the knowledge of the current scenario and provide evidence to optimize the use of antimicrobials in children. In addition, important indicators can be generated to guarantee the safety of these patients.^{22,23}

Studies conducted among hospitalized children to investigate ADRs with general medicines highlight the need to improve patient safety related to antimicrobial use.^{24–26} Some observational studies have investigated ADRs with antimicrobials among hospitalized children.^{18,27} However, there is still a need to understand the specific variables related to the severity of ADRs to antimicrobials among paediatric patients. Therefore, the objective of this systematic review was to investigate the occurrence of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children.

METHODS

This systematic review followed the methodological standards recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines.²⁸ The study protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO: CRD42022326182).

Review question

To clarify the clinical question of the research, the following question was put forward: What are the profiles of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children?

Search strategy

The PubMed/Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs and CINAHL databases were searched on April 19, 2023. The terms used were the Medical Subject Headings (MeSH) standardized vocabulary and nonstandardized terms of the words antimicrobials, children, hospitals, adverse drug reactions, severity, and gravity. The descriptors were adapted for each database and combined using Boolean operators (OR and AND). The complete search strategy for the databases can be found in **Appendix 1**.

Definitions

For standardization purposes, the following definitions were adopted:

<i>Children</i>	Individuals aged 0 to 17 years and 11 months ²⁹ .
<i>Antimicrobial</i>	Substances that prevent infectious agents or organisms from spreading or kill infectious agents in order to prevent the spread of infection (“WHOCC - ATC/DDD Index” s.d.).
<i>ADR</i>	An appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts a hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product (Edwards e Aronson 2000).
<i>Severity of the ADR</i>	Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental activities of daily living. Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care activities of daily living.

	Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated. Grade 5 Death related to AE. (“Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)” 2017)
--	---

Inclusion and exclusion criteria

This review included studies that met the following criteria: (1) carried out only among children and adolescents; (2) specifically described the occurrence of moderate and severe ADRs to antimicrobials; (3) a prospective or retrospective observational design; and (4) published in English, Portuguese or Spanish. The exclusion criteria were as follows: (1) studies that did not delimit ADRs caused only by antimicrobials from ADRs to other drugs; (2) reviews, meta-analyses, congress abstracts, book chapters, dissertations, and theses; and (3) articles that were not available in full.

Study selection

Study selection was performed by two researchers (S.F.R. and L.G.S.) who independently selected titles and abstracts according to the inclusion criteria. After excluding duplicate articles, full texts were screened, and eligible studies were included in this review. The study selection process was carried out using the *Rayyan QCRI* tool.³⁰ Disagreements were resolved by a third investigator (G.T.A.M.). If the articles or abstracts were unavailable in full, the authors were contacted via *ResearchGate* (www.researchgate.net) and e-mail. In addition, the Brazilian Interlibrary Bibliographic Exchange Program (COMUT) was contacted to obtain these full texts.

Data extraction

From the selected articles, the following variables were extracted: author (year), country, study setting, population characteristics, sample size, age, sex, study design, study duration, and study objective. Regarding ADRs to antimicrobials, the following were collected: study characteristics (specific or general), clinical manifestations of moderate and severe ADRs, antimicrobials related to moderate and severe ADRs, outcomes related to moderate and severe ADRs, and study limitations. Moderate and severe reactions were defined if the primary research classified them as such. If the primary study described the reaction (moderate or severe) without classifying the

severity, the authors of this review ranked it according to the adopted reference.³¹ Data were organized in a spreadsheet, and data extraction was conducted by two investigators (S.F.R. and L.G.S.). Disagreements were resolved by consensus.

To better organize the results, we organized the articles into two categories: general and specific ADRs. The general articles focused on general drugs, for which the authors only needed to extract information on ADRs caused by antimicrobials. The specific articles, in turn, focused on specific ADRs (e.g., cutaneous ADRs) or specific drugs/classes (e.g., vancomycin).

Critical appraisal of studies

The quality of the included studies was independently assessed by two reviewers (S.F.R. and J.S.G.) using a 10-item quality assessment form explicitly developed for ADR research.²⁴ The following aspects were considered: study design; methods to identify RAM; methods used to establish the causal relationship between drug and effect; tools to assess ADR preventability; and tools to assess ADR severity. We adapted this form by including two questions from the *JBIC Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies* tool³² related to the study design, totalling 12 questions. Criteria were classified as yes, no, unclear, or not reported. After individual analysis, the results were compared and resolved by consensus. We calculated the quality score for each study as the total number of "yes" responses. Studies with scores equal to or less than six were considered low quality, studies with scores between seven and nine were considered moderate quality, and studies with scores between 10 and 12 were considered high quality. The methodological quality assessment tool is described in **Appendix 2 and 3**.

RESULTS

We initially identified a total of 739 studies. After excluding duplicate articles, 527 studies remained for title and abstract evaluation. Of these, 97 were considered for full-text reading. At the end of the selection process, 30 articles met the inclusion criteria. The search and study selection methods are presented in **Figure 1**.

<<Figure 1>>

Study characteristics

The general characteristics of the selected articles are described in **Table 1**. The included studies were published between 1982 and 2023, with nine articles from North

America,^{33–41} seven conducted in Asia,^{42–48} seven in Europe,^{49–55} three in Africa,^{56–58} two in Central America,^{59,60} and two in South America.^{61,62} Regarding the setting, 22 studies were carried out in hospitals, 11 in paediatric hospitals,^{37–40,42–46,49,50} seven in tertiary hospitals^{36,41,47,51,55,57,62} and four in teaching hospitals.^{48,54,56,58} In addition to this scenario, two studies were conducted in neonatal intensive care units,^{33,34} two in paediatric emergency units,^{53,61} two in pharmacovigilance centres,^{59,60} one in a clinic,³⁵ and one in two settings, a hospital and a clinic.⁵²

The sample size of the studies ranged from 14⁵⁴ to 3,820 participants.⁵⁸ The age of the participants ranged from <28 days to 17 years. Most studies included patients of all ages up to 17 years^{35–37,40–43,45–50,52–57,59–62}. Six studies reported only the average age of participants,^{34,38,39,44,51,58} and only one study included neonates.³³ Regarding design, 16 studies were retrospective cohort studies,^{37–50,52,54} eight were prospective cohort studies,^{33,34,36,51,53,55,57,62} two were mixed retrospective and prospective studies,^{35,58} three were prospective crossover studies,^{56,59,60} and one was a retrospective crossover study.⁶¹ The duration of the studies ranged from three^{57,61} to 348 months (29 years).⁴⁶

<<Table 1>>

Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials

The main results related to ADRs are described in **Table 2**. Regarding the characteristics of ADRs, 12 articles presented information on ADRs to drugs in general. From these studies, the authors of the present article extracted the variables related to the severity of ADRs to antimicrobials.^{33,37,41,43,48,52,53,57–61} Twelve studies focused on specific ADRs, eight on dermatological reactions,^{36,39,40,46,47,49,50,54} three on hepatotoxicity,^{35,44,45} and one on agranulocytosis⁵¹. Finally, six studies focused on ADRs caused by antimicrobials^{34,38,42,55,56,62}.

Regarding the main serious clinical manifestations presented by the patients, most articles highlighted cutaneous reactions (19/30 studies),^{36,37,39,40,42,43,46,47,49,50,52–56,58,59,61,62} with emphasis on Stevens-Johnson syndrome (72 cases), erythema multiforme (71 cases), and toxic epidermal necrolysis (22 cases). Notably, of these studies, eight focused specifically on cutaneous ADRs.^{36,39,40,46,47,49,50,54} Another important finding was reactions related to blood and lymphatic system disorders (12/30 studies).^{33,34,38,42–44,48,50,51,57,58,62} Among these disorders, drug reactions with eosinophilia and systemic

symptoms (21 cases), thrombocytopenia (6 cases), and agranulocytosis (6 cases) were cited most frequently.

The main antimicrobials involved in moderate and severe ADRs were penicillins, cephalosporins, and sulfamides, reported in 21/30, 20/30 and 14/28 studies, respectively. Regarding the antimicrobials used, the highest numbers of ADRs were associated with vancomycin (50 ADRs), amoxicillin (46 ADRs), and amoxicillin with clavulanate (24 ADRs). It is essential to highlight that one article investigated only the use of vancomycin,⁴² one article compared cefepime and ceftazidime,³⁴ and six articles highlighted only the classes without describing the antimicrobials involved.^{37,39–41,46,54}

Regarding the main outcomes, 30% (9/30) of the articles reported deaths related to a moderate or severe ADR caused by an antimicrobial.^{33,34,42,52,54,56,58–60} A total of 46.7% (14/30) of studies reported an increased length of hospital stay, need for intensive care and transfer to another hospital, and severe and permanent sequelae.^{35,36,39–43,45,48–50,54,56,58} Regarding the main interventions, 10% (3/30) of the articles mentioned greater monitoring, suspension, drug substitution, or prescription of specific medicines for the symptomatology.^{41,55,61} Seven articles did not report outcomes related to moderate or severe antimicrobial-related ADRs,^{37,38,44,46,47,57,62} and two articles mentioned that they did not have negative outcomes concerning ADRs.^{51,53}

<<Table 2>>

Proportion of moderate and serious ADRs related to antimicrobials

Table 3 presents details related to the proportion of moderate and severe ADRs. Sixteen articles that mentioned the number of moderate and severe ADRs relative to the total number of ADRs to antimicrobials described proportions.^{34,37,38,43,48,51–53,55–62} Thus, we obtained a variation in the proportion of moderate ADRs that ranged from 4.1% to 84.8% and the proportion of severe ADRs that ranged from 1% to 86.8%.

<<Table 3>>

Methodological quality analysis

The results of the methodological quality assessment of the 30 studies indicated a range of 5 to 12 points out of a total of 12 points. Seven studies scored less than or equal to 6, suggesting low methodological quality,^{34,39,42,44,46,54,56} 18 studies scored between 7 and 9 points, suggesting moderate methodological quality,^{33,35–38,40,45,47–52,57–61}, and five

studies scored greater than 10 points, indicating high methodological quality.^{41,43,53,55,62}

Regarding the tool questions, most studies performed well on questions related to the study design, such as “*Were the study subjects and setting described in detail?*”, which all articles reported (n=30 studies). Regarding questions related to the identification of ADRs, the scores were lower for some items, such as “*Were standard methods (validated tools) used in the evaluation?*” (n=16 studies) and “*Was the assessment process to establish preventability described in detail?*” (n=5 studies). The details of the quality analysis are described in **Appendix 2 and 3**.

DISCUSSION

In this systematic review, 30 articles were selected that highlighted the main moderate and severe ADRs associated with the use of antimicrobials. According to the literature, patients with ADRs are exposed to a higher risk of morbidity and mortality, higher health costs due to hospital admissions or prolonged hospitalization time, and poor quality of life.^{13,63,64} The evidence provided by this review may improve the understanding of the profiles of moderate and severe ADRs that most affect children and contribute to the development of interventions that optimize antimicrobial prescription and monitoring.

All studies were published in the last 40 years, mostly in developed countries, mainly in the United States. The first registered activities related to pharmacovigilance began in the United States, which justifies the consolidation and structuring of these activities in this region.^{65,66} In recent years, it has been possible to observe the advancement of pharmacovigilance systems in both developed and developing countries as well as the evolution of this activity as a science.^{67,68} Thus, it is crucial that these systems are strengthened since they are responsible for various activities, such as detection, evaluation, understanding, and prevention of ADRs, thus ensuring better patient safety.⁶⁹

The proportion of moderate and severe ADRs attributed to antimicrobials found in our study ranged from 1% to 83.8%. Similarly, a systematic review identified a proportion of admissions attributed to severe ADRs of 1.5% to 7.0% in adults. In the same study, the proportion of prolonged hospitalizations due to severe ADRs ranged from 0.29% to 0.99% in children, and the ratio of hospital deaths attributed to severe ADRs ranged from 2.5% to 16%.⁷⁰ In a multicentre study conducted in two children's hospitals, for every 100

hospitalized children exposed to drugs, 3.8 serious ADRs occurred. According to the authors, one in five serious ADRs was fatal or near fatal.⁷¹ The heterogeneity of the included studies can explain the difference in variability found in our findings. The studies had relevant differences in sample sizes, durations and settings, and types of reactions, and these factors can make it difficult to compare these data.

Regarding the main moderate and severe clinical manifestations, most articles highlighted severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. According to the literature, these reactions are uncommon but potentially serious, and one of the main associated aetiologies is medication, including antimicrobials.⁷² Characteristically, they can present as exfoliative reactions that affect mainly the skin and mucous membranes, haemorrhagic erosions, blisters, and denuded skin as a result of the severe separation of the epidermis from the dermis.⁷³ A recent systematic review and meta-analysis identified the worldwide prevalence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antibiotics and identified a proportion of 28%. According to the authors, the main associated classes of antibiotics were sulfonamides (32%), penicillins (22%) and cephalosporins (11%).⁷⁴

These drug classes are in accordance with the main classes in our findings, which were penicillins, cephalosporins, and sulfonamides. Similarly, other studies that investigated the aetiology and pharmacogenetic perspective of severe skin reactions corroborate the association of sulfa-derived antimicrobials, penicillins, and cephalosporins.^{72,75} Thus, these findings reinforce the importance of monitoring the use of these antimicrobials, as well as investments in education and awareness of the clinical team to identify opportunities for improving treatment and reducing complications.⁷⁶

Nine of 28 of the articles in our review reported deaths, and 14/28 of the studies reported clinical outcomes such as increased length of stay in the hospital, need for some intervention type, and even permanent sequelae. According to a systematic review and meta-analysis, patients with suspected ADRs reported significantly higher odds of mortality and significantly greater mean differences in hospital length of stay than those patients who did not have suspected ADRs during hospitalization.¹⁵ In recent studies carried out among children, general mortality rates for severe skin reactions ranged from 0 to 6.6%, reaching 25% for cases of toxic epidermal necrolysis.⁷⁷ Despite the advances in studies on this subject in the literature, there are still gaps in the diagnosis and

management of these reactions, especially in children, since most studies are reports or series of retrospective cases and performed with a small sample.⁷⁶

Another relevant aspect concerning adverse reactions to these drugs is gut microbiome dysbiosis and antimicrobial resistance in children (McDonnell et al., 2021; Folgori and Beliecki, 2019). Both ADRs are serious but late events and are more challenging to report and assess. The results of the methodological quality assessment indicated that most studies were of moderate to high quality. However, despite the good classification, some issues need to be highlighted. Only half of the studies used validated tools to assess causality, eight studies used validated tools to assess severity, and only three studies used validated tools to assess preventability. Similar proportions were found in the systematic review, in which of the 102 identified studies, 70% mentioned a tool for assessing causality, 33% for assessing severity, and only 13% for assessing avoidability.²⁴ Although there is no consensus on the best tool to assess ADRs, the use of these algorithms is paramount in clinical practice, as they can reduce the subjectivity involved in the assessment based only on the clinical knowledge of the evaluator.⁷⁸

This review has strengths and limitations. As strong points, the snapshot of moderate and severe ADRs identified ADR profiles different from the reactions commonly reported in general studies, such as gastrointestinal reactions, diarrhoea, and vomiting. Thus, tracing the profiles of moderate and severe skin reactions can contribute to developing new strategies for these events. As limitations, most of the studies included in this review were retrospective studies, which have limitations common to this design type. In addition, we found studies with heterogeneous characteristics that may hinder the analysis and generalizability of the data. As a suggestion, prospective observational studies should be conducted for better observation and understanding of the subject.

CONCLUSION

In the present systematic review, we identified the occurrence of moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children. Most of the moderate and severe ADRs highlighted in this review were cutaneous reactions, particularly erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. The main drug classes involved were penicillins, cephalosporins, and sulfamides, and concerning medicines, the highest number of ADRs was reported for vancomycin, amoxicillin, and amoxicillin with clavulanate.

Regarding the main outcomes, one-third of the articles reported deaths related to a moderate or severe ADR caused by antimicrobials, and half of the articles reported undesirable clinical outcomes such as increased length of stay in the hospital, need for some intervention, need for transfer to another treatment unit or permanent sequelae. Thus, we reinforce the importance of knowledge about these types of ADRs for quick and adequate management to avoid undesirable consequences, as well as monitoring and judicious prescription of antimicrobials to guarantee the safe use of these drugs.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors received financial support for this research by National Council for Scientific and Technological (CNPq) and Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS

Sheila Feitosa Ramos, Elisângela Costa Lima, and Divaldo Pereira de Lyra Jr. were responsible for the conception and design of the work. Letícia Gomes do Sacramento, Giulyane Targino Aires Moreno, and Jonas dos Santos Gomes have made substantial contributions to the acquisition and analysis of data. Sheila Feitosa Ramos was responsible for drafting the manuscript. Rafaella de Oliveira Santos Silva and Alessandra Rezende Mesquita have made substantial contributions to the conception, design, and interpretation of data and revised it critically. All the authors took part in the drafting of the manuscript and gave it their final approval. All the authors agree to be accountable for all aspects of the work.

FUNDING INFORMATION

The authors received financial support for this research by National Council for Scientific and Technological (CNPq), Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets used and/or analyzed during the current study are available in the present manuscript.

REFERENCES

1. Thabet Y, Klingmann V, Breitzkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(S10):S26-S35. doi:10.1002/jcph.1138
2. McTavish JR, McKee C, Tanaka M, MacMillan HL. Child Welfare Reform: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14071. doi:10.3390/ijerph192114071
3. Maphalle LNF, Michniak-Kohn BB, Ogunrombi MO, Adeleke OA. Pediatric Tuberculosis Management: A Global Challenge or Breakthrough? *Child Basel Switz*. 2022;9(8):1120. doi:10.3390/children9081120
4. Kefale B, Degu A, Tegegne GT. Medication-related problems and adverse drug reactions in Ethiopia: A systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(5):e00641. doi:10.1002/prp2.641
5. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann Pharmacother*. 1990;24(11):1093-1097. doi:10.1177/106002809002401114
6. Kuitunen S, Niittynen I, Airaksinen M, Holmström AR. Systemic Causes of In-Hospital Intravenous Medication Errors: A Systematic Review. *J Patient Saf*. 2021;17(8):e1660-e1668. doi:10.1097/PTS.0000000000000632
7. Sutherland A, Phipps DL, Tomlin S, Ashcroft DM. Mapping the prevalence and nature of drug related problems among hospitalised children in the United Kingdom: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):486. doi:10.1186/s12887-019-1875-y
8. Bekele F, Bereda G, Tamirat L, Geleta BA, Jabessa D. "Childrens are not just "little adults". The rate of medication related problems and its predictors among patients admitted to pediatric ward of southwestern Ethiopian hospital: A prospective observational study. *Ann Med Surg* 2012. 2021;70:102827. doi:10.1016/j.amsu.2021.102827
9. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(S10):S10-S25. doi:10.1002/jcph.1284
10. Cianflone A, Savoia F, Parasole R, Mirabelli P. Pediatric biobanks to enhance clinical and translational research for children. *Eur J Pediatr*. Published online January 24, 2023:1-10. doi:10.1007/s00431-023-04818-3
11. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9237):1255-1259. doi:10.1016/S0140-6736(00)02799-9

12. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, Bereznicki LRE. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016;39(9):847-857. doi:10.1007/s40264-016-0444-7
13. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):819-832. doi:10.1007/s00228-018-2441-5
14. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2016;8:413-426. doi:10.2147/CEOR.S115689
15. Patel TK, Patel PB, Bhalla HL, Dwivedi P, Bajpai V, Kishore S. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(1):99-116. doi:10.1007/s00228-022-03419-7
16. Del Pozzo-Magaña BR, Rieder MJ, Lazo-Langner A. Quality of life in children with adverse drug reactions: a narrative and systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):827-833. doi:10.1111/bcp.12423
17. Andrade PHS, Lobo IMF, da Silva WB. Risk factors for adverse drug reactions in pediatric inpatients: A cohort study. *PloS One.* 2017;12(8):e0182327. doi:10.1371/journal.pone.0182327
18. Ramos SF, Araújo-Neto F de C, Aires-Moreno GT, de Araújo DCSA, Lima E da C, de Lyra DP. Causality and avoidability of adverse drug reactions of antibiotics in hospitalized children: a cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1293-1301. doi:10.1007/s11096-021-01249-8
19. de Las Salas R, Díaz-Agudelo D, Burgos-Flórez FJ, Vaca C, Serrano-Meriño DV. Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children. *Colomb Medica Cali Colomb.* 2016;47(3):142-147.
20. Rosli R, Dali AF, Aziz NA, Ming LC, Manan MM. Reported Adverse Drug Reactions in Infants: A Nationwide Analysis in Malaysia. *Front Pharmacol.* 2017;8:30. doi:10.3389/fphar.2017.00030
21. Xue H, Li M, Fan L, Du W, Zou J. Trends in Adverse Drug Reactions Among Children: Evidence from Jiangsu Province of China, 2010-2019. *Paediatr Drugs.* 2023;25(1):97-114. doi:10.1007/s40272-022-00539-6
22. Landrigan CP. Pediatric Patient Safety-First Steps Forward. *JAMA Pediatr.* 2022;176(9):850-851. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.2500
23. Hoffman JM, Keeling NJ, Forrest CB, et al. Priorities for Pediatric Patient Safety Research. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20180496. doi:10.1542/peds.2018-0496
24. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PloS One.* 2012;7(3):e24061. doi:10.1371/journal.pone.0024061

25. Gholami K, Babaie F, Shalviri G, Javadi MR, Faghihi T. Pediatric hospital admission due to adverse drug reactions: Report from a tertiary center. *J Res Pharm Pract.* 2015;4(4):212-215. doi:10.4103/2279-042X.167045
26. Gupta S, Zaki SA, Masavkar S, Shanbag P. Causality, Severity, and Avoidability of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children: A Prospective Cohort Study. *Cureus.* 2023;15(1):e33369. doi:10.7759/cureus.33369
27. Simó Nebot S, López-Ramos MG, Velasco-Arnaiz E, Jordan I, Fortuny C, Noguera-Julian A. Impact and quality of antimicrobial use in a referral pediatric intensive care unit. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2022;40(2):78-81. doi:10.1016/j.eimc.2021.05.001
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
29. EMA. ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed April 7, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>
30. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Published 2017. Accessed April 7, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
32. Martin J. © Joanna Briggs Institute 2017 Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. Published online 2017.
33. Aranda JV, Portuguese-Malavasi A, Collinge JM, Germanson T, Outerbridge EW. Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn. *Dev Pharmacol Ther.* 1982;5(3-4):173-184.
34. Arnold CJ, Ericson J, Cho N, et al. Cefepime and Ceftazidime Safety in Hospitalized Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(9):964-968. doi:10.1097/INF.0000000000000778
35. DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury in American Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):152-159. doi:10.1097/MPG.0000000000002383
36. Dore J, Salisbury RE. Morbidity and mortality of mucocutaneous diseases in the pediatric population at a tertiary care center. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2007;28(6):865-870. doi:10.1097/BCR.0b013e318159a3c7
37. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics.* 2006;118(2):555-562. doi:10.1542/peds.2005-2429

38. Olson SC, Smith S, Weissman SJ, Kronman MP. Adverse Events in Pediatric Patients Receiving Long-Term Outpatient Antimicrobials. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015;4(2):119-125. doi:10.1093/jpids/piu037
39. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2001;108(5):1162-1168. doi:10.1542/peds.108.5.1162
40. Stewart MG, Duncan NO, Franklin DJ, Friedman EM, Sulek M. Head and neck manifestations of erythema multiforme in children. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1994;111(3 Pt 1):236-242. doi:10.1177/01945998941113P112
41. Temple ME, Robinson RF, Miller JC, Hayes JR, Nahata MC. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(11):819-829. doi:10.2165/00002018-200427110-00005
42. Hing WC, Bek SJ, Lin RTP, Li SC. A retrospective drug utilization evaluation of vancomycin usage in paediatric patients. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(4):359-365. doi:10.1111/j.1365-2710.2004.00571.x
43. Khan Z, Karataş Y, Kiroğlu O. Evaluation of Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients: A Retrospective Study in Turkish Hospital. *Front Pharmacol.* 2021;12:786182. doi:10.3389/fphar.2021.786182
44. Mansukhani S, Shah I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with antituberculous therapy. *Ann Hepatol.* 2012;11(1):96-99.
45. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(2):220-226. doi:10.1067/mcp.2002.126175
46. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2011;94 Suppl 3:S85-90.
47. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, Jetsrisuparb C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr WJP.* 2017;13(3):255-260. doi:10.1007/s12519-016-0057-3
48. Tripathy R, Das S, Das P, Mohakud NK, Das M. Adverse Drug Reactions in the Pediatric Population: Findings From the Adverse Drug Reaction Monitoring Center of a Teaching Hospital in Odisha (2015-2020). *Cureus.* 2021;13(11):e19424. doi:10.7759/cureus.19424
49. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):347-352. doi:10.1136/ad.83.4.347
50. Liccioli G, Mori F, Parronchi P, et al. Aetiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care

- paediatric hospital setting. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2020;50(1):61-73. doi:10.1111/cea.13513
51. Medrano-Casique N, Tong HY, Borobia AM, Carcas AJ, Frías J, Ramírez E. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in children detected by a prospective pharmacovigilance program. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33(7-8):441-456. doi:10.1080/08880018.2016.1234523
52. Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(10):1076-1080. doi:10.1016/s0895-4356(00)00190-6
53. Nasso C, Mecchio A, Rottura M, et al. A 7-Years Active Pharmacovigilance Study of Adverse Drug Reactions Causing Children Admission to a Pediatric Emergency Department in Sicily. *Front Pharmacol*. 2020;11:1090. doi:10.3389/fphar.2020.01090
54. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, García-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011;25(10):1153-1159. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03935.x
55. Bulik NB, Farcaş A, Bucşa C, Iaru I, Oniga O. Safety of Antibiotics in Hospitalized Children in Romania: A Prospective Observational Study. *Pharm Basel Switz*. 2022;15(6):713. doi:10.3390/ph15060713
56. Luo C, Chintu C, Bhat G, et al. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambian children with tuberculosis: changing seroprevalence and evaluation of a thioacetazone-free regimen. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1994;75(2):110-115. doi:10.1016/0962-8479(94)90039-6
57. Makiwane M, Decloedt E, Chirehwa M, Rosenkranz B, Kruger M. Adverse Drug Reactions in Paediatric In-Patients in a South African Tertiary Hospital. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):389-396. doi:10.1093/tropej/fmy067
58. Oshikoya K, Njokanma, Chukwura HA, Ojo I. Adverse drug reactions in Nigerian children | Semantic Scholar. Published 2007. Accessed March 30, 2023. <https://www.semanticscholar.org/paper/Adverse-drug-reactions-in-Nigerian-children-Oshikoya-Njokanma/d488dd52138b1060741c13b9d075e336651ece73>
59. Arencibia ZB, Sotomayor DN, Mollinedo NC, Choonara I, Manzano EF, Leyva AL. Adverse drug reactions in children in Camagüey Province, Cuba. *Arch Dis Child*. 2010;95(6):474-477. doi:10.1136/adc.2009.180786
60. Bárzaga Arencibia Z, López Leyva A, Mejías Peña Y, González Reyes AR, Fernández Manzano E, Choonara I. Pharmacovigilance in children in Camagüey Province, Cuba. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(7):1079-1084. doi:10.1007/s00228-012-1222-9

61. Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15:265-274. doi:10.1590/S1415-790X2012000200004
62. Alexandre Júnior RG, Lima PA de, Portela MP, Lima JL de F, Lima EC, Fonteles MM de F. Adverse reactions caused by antimicrobials in hospitalized pediatric patients: causality and avoidability analysis. *Braz J Pharm Sci.* 2023;58:e20799. doi:10.1590/s2175-97902022000X20799
63. Seo B, Yang MS, Park SY, et al. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions in Hospitalization: A Prospective Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2023;38(8):e56. doi:10.3346/jkms.2023.38.e56
64. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A, Rieder MJ. Health-related quality of life in children with cutaneous adverse drug reactions. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(6):e341-e342. doi:10.1111/pde.13253
65. Beninger P. Pharmacovigilance: An Overview. *Clin Ther.* 2018;40(12):1991-2004. doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.012
66. Lucas S, Ailani J, Smith TR, Abdrabboh A, Xue F, Navetta MS. Pharmacovigilance: reporting requirements throughout a product's lifecycle. *Ther Adv Drug Saf.* 2022;13:20420986221125010. doi:10.1177/20420986221125006
67. Lewis DJ, McCallum JF. Utilizing Advanced Technologies to Augment Pharmacovigilance Systems: Challenges and Opportunities. *Ther Innov Regul Sci.* 2020;54(4):888-899. doi:10.1007/s43441-019-00023-3
68. Coca JR, Coca-Asensio R, Esteban Bueno G. Socio-historical analysis of the social importance of pharmacovigilance. *Front Sociol.* 2022;7:974090. doi:10.3389/fsoc.2022.974090
69. Fermont I. Pharmacovigilance strategy: opportunities for cross-national learning. *Isr J Health Policy Res.* 2019;8(1):54. doi:10.1186/s13584-019-0319-3
70. Mouton JP, Jobanputra N, Tatz G, Cohen K. Serious adverse drug reactions in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral treatment: A systematic review. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(6):e00875. doi:10.1002/prp2.875
71. Mouton JP, Fortuin-de Smidt MC, Jobanputra N, et al. Serious adverse drug reactions at two children's hospitals in South Africa. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):3. doi:10.1186/s12887-019-1892-x
72. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):730-738. doi:10.3889/oamjms.2018.148
73. Wang L, Varghese S, Bassir F, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of PubMed/MEDLINE case reports from 1980 to 2020. *Front Med.* 2022;9:949520. doi:10.3389/fmed.2022.949520

- 1
2
3 74. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated
4 Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review
5 and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. Published online February 15, 2023:e226378.
6 doi:10.1001/jamadermatol.2022.6378
7
8
9 75. Cheng L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and
10 Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:588063.
11 doi:10.3389/fphar.2021.588063
12
13 76. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A Retrospective Cohort Study of the
14 Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson
15 Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*.
16 2019;7(1):244-250.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.05.024
17
18 77. Ramien M, Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? *F1000Research*.
19 2020;9:F1000 Faculty Rev-982. doi:10.12688/f1000research.20419.1
20
21 78. Ramos SF, Alvarez NR, Dos Santos Alcântara T, Sanchez JM, da Costa Lima E, de
22 Lyra Júnior DP. Methods for the detection of adverse drug reactions in hospitalized
23 children: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(10):1225-1236.
24 doi:10.1080/14740338.2021.1924668
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLES

Table 1. Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Alexandre Junior et al. 2022	Brazil	Tertiary care hospital	Hospitalized children	314 patients	<17 years	Female: 162 (51,6%); Male: 152 (48,4%)	Prospective cohort study	6 months (2019)	To investigate suspicions of ADRs caused by antimicrobials among paediatric patients admitted to hospital
Aranda et al. 1982	Canada	Neonatal Intensive Care Unit	Newborns	200 patients	<28 days	Not reported	Prospective cohort	5 months (1977)	To assess the epidemiology of ADRs in the newborn period
Arencibia et al. 2010	Cuba	Pharmacovigilance Centre	Primary care	124 patients	<17 years	Female: 70(56%); Male: 54(44%)	Cross-sectional study	12 months (2008)	To determine the incidence of ADRs among children in Camagüey Province, Cuba
Arencibia et al. 2012	Cuba	Pharmacovigilance Centre	Community and hospitalized children	533 patients	<17 years	Female: 281(53%); Male: 252(47%)	Cross-sectional study	24 months (2009-2010)	To describe ADRs detected following increased education about pharmacovigilance
Arnold et al. 2015	United States	Neonatal intensive care unit	Infants were treated with either cefepime or ceftazidime in the first 120 days of life	594 patients- Cefepime; 1761 patients- Ceftazidime	≤4 months	Cefepime- Male: 331(56%). Ceftazidime- Male: 998(57%)	Prospective cohort	180 months (1997-2012)	To compare the safety profile of cefepime and ceftazidime in infants using a large multicentre database

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	care	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Bulik et al. 2022	Romania	Tertiary hospital	care	Hospitalized children	266 patients	< 17 years	Female: 129 (48.5%); Male 137 (51.5%)	Prospective cohort	6 months (2018)	To evaluate the frequency and characteristics of ADRs following antibiotics treatment in hospitalized children
Dipaola et al. 2019	United States	Clinical sites		Children within injury onset attributed to any drug or herbal and dietary supplement	57 patients	14.3 years (Mean age: 1.7–17.9 years)	Female: 38(67%); Male 18(33%)	Prospective and retrospective multicentre study	149 months (2004–2017)	To provide an overview of the presenting features, aetiologies, and outcomes of children enrolled in the Drug-induced Liver Injury Network
Dore et al. 2007	New York	Tertiary hospital	care	Children diagnosed with exfoliating disease	32 patients	<17 years	Not reported	Prospective cohort	96 months (1996–2003)	To determine what drugs were given to children admitted to a tertiary care centre with the diagnosis of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, or toxic epidermal necrolysis
Hing et al. 2004	Singapore	Tertiary hospital	paediatric	Children who used intravenous vancomycin	92 patients	<17 years (Mean age: 3.6 ± 4.5 years)	Not reported	Retrospective cohort	13 months (1998–1999)	To evaluate the appropriateness of use of vancomycin in paediatric patients
Khan et al. 2021	Turkey	Tertiary teaching hospital	care	Hospitalized children	16 patients	<17 years (Mean age: 6.5 years)	Female: 13(81%); Male: 3(18%)	Retrospective cohort	19 months (2020–2021)	To determine the frequency, causality, severity, preventability of paediatric patients' ADR recorded

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting		Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex		Study period	Study objective
Le et al. 2006	United States	Tertiary hospital	paediatric	Hospitalized neonates, infants, children, and adolescents	1009 patients	≤15 years (Mean age: 7.0 ± 6.2 years)	Female: 484(48%); Male: 525(52%)	Retrospective cohort	23 months (1995-2004)	To evaluate (1) the incidence and common types of ADR (2) the frequency of ADR reporting by health care providers, and (3) the follow-up processes after ADR
Leaute-labreze et al. 2000	France	Tertiary hospital	paediatric	Children diagnosed with erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome	42 patients	<15 years	Female: 14(33%); Male: 28(67%)	Retrospective cohort	288 months (1974-1998)	To investigate this hypothesis in children, and to review our experience in the management of these patients
Liccioli et al. 2019	Italy	Tertiary hospital	paediatric	Children with a diagnosis of severe cutaneous adverse reactions	50 patients	< 17 years (Mean age: 6.5 years)	Female: 23(38%); Male: 31(62%)	Retrospective cohort	96 months (2018-2010)	To collect epidemiological, clinical and aetiological data from children with severe cutaneous adverse reactions
Lieber et al. 2012	Brazil	Paediatric Emergency		Hospitalized children	83 patients	<15 years	Female: 40(48%); Male: 43(52%)	Retrospective and cross-sectional study	3 months (2006)	To determine the incidence of ADR that led children to hospital emergency care

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Luo et al. 1994	Zambia	Tertiary care teaching hospital	Children diagnosed with tuberculosis	120 patients	<15 years	Not clear	Prospective cross-sectional study	8 months (1991-1992)	To monitor the seroprevalence of human immunodeficiency virus in children with tuberculosis and to evaluate the response to anti-tuberculosis therapy using a thioacetazone-free treatment regimen
Makiwane et al. 2019	South Africa	Tertiary care hospital	Hospitalized children	282 patients	<16 years	Not reported	Prospective cohort	3 months (2015-2016)	To determine the nature of ADR in children admitted to Tygerberg hospital
Mansukhani S. et al. 2012	India	Tertiary paediatric hospital	Children diagnosed with tuberculosis	46 patients	<5 years (Mean age: 5.8 ± 3.7 years)	Not clear	Retrospective cohort	10 months (2007-2008)	To determine the incidence and the factors associated with liver dysfunction
Medrano-casique et al. 2016	Spain	Tertiary care hospital	Hospitalized children	308 patients	<7 years (Mean age: 2 years)	Not clear	Prospective cohort	42 months (2007-2010)	To review case reports of paediatric drug induced agranulocytosis (incidence, drug causality, clinical features, outcome, differences, and possible mechanisms)
Morales-olivas et al. 2000	Spain	Hospitals and clinics	Hospitalized children	1419 patients	<14 years (Mean age: 5.5±4.3 years)	Female (45%); Male (55%)	Retrospective study	108 months (1982-1991)	To analyse the case reports concerning children in the Spanish Pharmacovigilance System over a 10-year period

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Nasso et al. 2020	Italy	Paediatric Emergency	Hospitalized children	120 patients	< 17 years (Mean age: 29.5 months)	Male (48%) Female (52%)	Prospective cohort	72 months (2012-2018)	To analyse the frequency, prevention and severity of ADR, as well as hospitalization due to ADR, removal from the Paediatric Emergency
Ohkawa et al. 2002	Japan	Tertiary hospital	paediatric Children diagnosed with tuberculosis	117 patients	<16 years	Female: 59(51%); Male: 58(49%)	Retrospective cohort	48 months (1995-1999)	To clarify risk factors associated with the development of severe hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy in Japanese children
Olson et al. 2014	United States	Tertiary hospital	paediatric Children who received ≥14 days of oral or intravenous antibiotic, antiviral, or antifungal medications	335 patients	Mean age: 7.4 (2.3–13.3) years	Female: 134(40%); Male: 201(60%)	Retrospective cohort	24 months (2009-2011)	To characterize the associated rate and impact of Adverse Events in children treated with prolonged outpatient oral or intravenous antimicrobial therapy

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Oshikoya et al. 2007	Nigeria	Tertiary care teaching hospital	Hospitalized children	Retrospective study: 3139 patients Prospective study: 682 patients	Retrospective study: mean age (7.2 years)/inpatient mean age (3.9 years). Prospective study: mean age (6.7 years)/inpatients mean age (3.1 years)	Retrospective study: Male 1844 (59%)/Prospective study: Male 386 (57%)	Retrospective and prospective study	Retrospective: 30 months (2004-2006)/Prospective: 6 months (2006)	This study was therefore aimed at documenting ADR in children admitted to Lagos State University Teaching Hospital
Pulido et al. 2010	Spain	Tertiary care teaching hospital	Children with a discharge diagnosis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	14 patients	<17 years (Mean age 10.4 years)	Female: 9(64%); Male: 5(36%)	Retrospective cohort	120 months (1999-2009)	To review the experience of a tertiary care hospital over a 10-year period with children diagnosed of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
Singalavanija et al. 2011	Thailand	Tertiary paediatric hospital	Children diagnosed with Stevens-Johnson Syndrome	189 patients	<15 years (Mean age: 5.2 ± 3.6 years)	Not clear	Retrospective cohort	348 months (1979-2007)	To determine aetiologies, treatments and complications of Stevens-Johnson syndrome in children

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Spies et al. 2001	United States	Paediatric hospital	Children with a histologic diagnosis of toxic epidermal necrolysis and involvement of >30% total body surface area treated in hospital	15 patients	Mean age: 7.2± 1.5 years	Female: 6 (40%); Male: 9 (60%)	Retrospective study	(1984-2000)	To report the efficacy of early debridement of necrotic skin and coverage with human allograft skin in the treatment of paediatric toxic epidermal necrolysis patients
Stewart et al. 1994	United States	Tertiary paediatric hospital	Children with discharge diagnoses erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis	108 patients	<17 years (Mean age: 3.6 ± 3.8 years)	Female 28(35%); Male 51(65%)	Retrospective cohort	132 months (1981-1991)	Report the results of a retrospective review of these patients admitted to Texas Children's Hospital
Techasatiana et al. 2016	Thailand	Tertiary hospital	Children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	30 patients	<14 years (Mean age: 6.9 years)	Not clear	Retrospective cohort	240 months (1992-2012)	Explore the causative drugs, treatments, complications, and treatment outcome of drug-induced SJS and toxic epidermal necrolysis in children
Temple et al. 2004	United States	Tertiary hospital	Patients with Adverse Drug Reactions	565 patients	<17 years (Mean age: 9.6 years)	Not reported	Retrospective cohort	72 months (1999-2004)	Evaluate the incidence, severity, type and preventability of reported ADR at a paediatric hospital

Table 1. (Continued). Characteristics of studies on moderate and severe ADRs to antimicrobials among children

Author (year)	Country	Study Setting	Characteristics of the Population	Number of patients	Age	Sex	Study design	Study period	Study objective
Tripathy et al. 2021	India	Tertiary care teaching hospital	Hospitalized children	105 patients	<14 years	Not reported	Retrospective cohort	60 months (2015-2020)	To analyse various factors related to ADR in the paediatric population in the Adverse drug reactions Monitoring Center

ADRs: adverse drug reactions

Table 2. Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Alexandre Junior et al. 2022	Study focused on ADRs caused by antimicrobial	Serious: Multiple life-threatening symptoms such as fever, anaemia, elevated transaminases, bilirubin and LDH and icterus (1). Moderate: Diarrhoea (17), Rash (9), Gastric irritation (5), Phlebitis (3), Elevated transaminases (2), Pruritus (1), Laryngospasm (1), Colitis (1)	Serious: Dapsone + Clofazimine (1). Moderate: Ceftriaxone (9), Oxacillin (8), PipeTaz (6), Ceftriaxone/Oxacillin (4), Vancomycin (2), Ceftriaxone/Clindamycin (1), PipeTaz/Vancomycin (1), Meropenem (3); Oxacillin (1), Azithromycin (1), Ampicillin (1), Clindamycin (1), RIPEc (1)	Not reported	The fact that this was a study conducted in a single hospital, the short period of data collection, and the possibility of variations among observers when using the classification instruments are some limitations of our study.
Aranda et al. 1982	General ADRs	Serious: renal failure, anuria, superimposed pseudomonas (died), candida septicaemia. Moderate: Gastrointestinal bleed, renal failure, haematuria, respiratory alkalosis, thrombocytopenia, candida infection	Serious: Tolazoline (2), Gentamicin (2), Ampicillin (2). Moderate: Tolazoline (7), Chloramphenicol (2), Amphotericin B and 5-flucytosine (1), Ampicillin (1), Gentamicin (1), Sulfisoxazole (1)	Death: 1 patient from superimposed pseudomonas caused by gentamicin	The interpretation of the data used in this study relies on implicit judgements that can be difficult to reliably make without a standardized operational approach
Arencibia et al. 2010	General ADRs	Serious: Anaphylactic shock, angioedema, cyanosis; Anaphylactic shock, bradycardia, toxic epidermal necrolysis; Anaphylactic shock, bradycardia, toxic epidermal necrolysis	Serious: Benzylpenicillin, Amoxicillin and sulbactam, Ceftriaxone	Death: 1 patient (2 years old, female) with preexisting hydrocephalus, died of anaphylactic shock, angioedema and cyanosis during administration of benzylpenicillin with indication for bronchopneumonia	Not reported

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Arencibia et al. 2012	General ADRs	Serious: Anaphylactic shock (died), Seizure (2)	Serious: Ceftriaxone, Amoxicillin, Sodium benzyl, penicillin and procaine, benzyl penicillin	Death: 1 patient (1 month, female) experienced anaphylactic shock and died during the first intravenous dose of Ceftriaxone indicated for Acute infectious diarrhoea	There are practical difficulties in communicating the reports of suspected ADRs in a lower-middle-income country. The postal system is unreliable, and there are often shortages of forms for suspected ADR
Arnold et al. 2015	Study focused on the use of cefepime and Ceftazidime	Serious: Seizure, Necrotizing enterocolitis: medical, Grades III–intravenous intraventricular, haemorrhage, Necrotizing enterocolitis: surgical	Serious: Cefepime (13), Ceftazidime (14)/per 1000 Infant Days	Death: Mortality was similar between the ceftazidime and cefepime groups (5% vs. 3%, $p=0.07$)	Our study is limited by its use of electronic medical record data rather than a prospective, randomized clinical trial. Moreover, We did not adjust for laboratory Adverse Events present before the initiation of therapy
Bulik et al. 2022	Study focused on ADR caused by antimicrobial	Moderate: Erythematous maculopapular eruption (4), Diarrhoea (4), Stomatitis (2).	Moderate: penicillin G (1), cefuroxime (1), ceftazidime (2), ceftriaxone (6)	Moderate reactions require specific treatment or discontinued drug administration	Due to the limitations of this study being conducted in a single medical unit over a limited period of time and with a small study sample, the study findings cannot be generalized to national or international level

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study or (specific general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Dipaola et al. 2019	Focused on specific ADR (hepatotoxicity)	Serious: Idiosyncratic drug induced liver injury	Serious: Minocycline (11), Azithromycin (4), Isoniazid (4), Trimethoprim/sulfa (4), Oxacillin (2), Amoxicillin/clavulanate (1), Cefdinir (1), Cefepime (1), Erythromycin (1)	Clinical outcomes: Of the 57 children, 37 (65%) were jaundiced, 36 (63%) were hospitalized or had hospitalization prolonged due to idiosyncratic drug induced liver injury, and 3 (5%) underwent liver transplantation	Limitations include the fact that our study is not population-based and therefore the data does not establish the true overall incidence of Idiosyncratic drug induced liver injury in the paediatric population
Dore et al. 2007	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Stevens-Johnson syndrome (10), Erythema multiforme (6), toxic epidermal necrolysis (1)	Serious: Amoxicillin (4), Amoxicillin-clavulanate (1), Azithromycin (1), Azithromycin/Ibuprofen (6), Ceftin (1), Cefixime/Ibuprofen (1), Clarithromycin/Ibuprofen (1), Trimethoprim-sulfamethoxazole (2)	Clinical outcomes: Several children with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome suffered severe ocular involvement, sepsis, pneumonia, and genitourinary complications	The small sample size and retrospective design are clearly major limitations in our study
Hing et al. 2004	Study focused on the use of vancomycin	Serious: Red man syndrome (2), Phlebitis or pain at infusion site (11), Thrombocytopenia (5), Neutropenia (1)	Serious: vancomycin (19)	Clinical outcomes: Two patients (2.1%) were transferred to another hospital. Death: There were six (6.3%) deaths due to causes unrelated to the indication for vancomycin prescription	An inherent limitation of any retrospective study is reliance on poor documentation and incomplete information
Khan et al. 2021	General ADRs	Serious and moderate: Maculopapular rash (7), Anaphylaxis (2), Erythema multiforme/Redness on the whole body (2), Acute kidney injury (2), Increase creatinine level (2), Rashes and urticaria (1)	Serious and moderate: Vancomycin (11), Clindamycin (1), Colistin-Linezolid (1), Ceftriaxone (1), Amphotericin B (1), Acyclovir (1)	Clinical outcomes: Life-threatening 6 (37.5%), Caused hospitalization/prolonged hospitalization 9 (56.2%), Other 1 (6.2%)	This is a single-centre study involving only paediatric patients. Moreover, a small number of identified ADRs were evaluated due to a low reporting rate in hospital pharmacovigilance centres

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Le et al. 2006	General ADRs	Serious: Red-man syndrome (1)	Serious: Vancomycin (1) Amphotericin B (1), sulfonamides (2), Penicillins/cephalosporins (7)	Not reported	The retrospective nature of the study and the long study period limited our ability to retrieve complete data for all ADRs
Leaute-labreze et al. 2000	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Stevens–Johnsons syndrome and mucous membrane involvement only (13) erythema multiforme (9)	Serious: Stevens–Johnsons syndrome -Ampicillin (10) Sulfamethoxypyridamide (3). Erythema multiforme: Ampicillin (7), Oxacillin (2)	Clinical outcomes: Sequelae were minor in most cases including skin pigmentary changes, lip scars, mild ocular synechiae, and psychological disturbances in some cases of recurrent disease	Fewer than 5% of patients had any disease attributed to drug intake only (two of 42 cases)
Liccioli et al. 2019	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (21) Stevens-Johnson syndrome (21) Toxic Epidermal Necrolysis (2) Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (1) linear immunoglobulin A bullous disease (1) Pemphigus (1)	Serious: Amoxicillin-clavulanate (18), Oxacillin (2), Ampicillin-sulbactam (1), Ceftriaxone (3), Ceftazidime (1), Cefixime (1), Clarithromycin (5), Teicoplanin (1), Vancomycin (3), Gentamicin (1), Clindamycin (3), Metronidazole (1), Cotrimoxazole (1), Azithromycin (1), Acyclovir (3), Fluconazole (1), Terbinafine (1)	Clinical outcomes: Two patients, both with Toxic Epidermal Necrolysis, required intensive care	A limitation of our study is the low number of skin biopsies performed for confirming the diagnosis (two, one for linear immunoglobulin A bullous disease, and the other for pemphigus)
Lieber et al. 2012	General ADRs	Dermal manifestations (rashes and/or hives) gastrointestinal (vomiting, diarrhoea or nausea)	Moderate: Amoxicillin (11), Amoxicillin-clavulanate (2). Serious: Amoxicillin (1)	Interventions: 13 (15.7%) required intervention such as suspension, drug replacement, the prescription of an antidote drug or a specific medication for the symptomatology or, also, combined interventions. One (1.2%) led to hospitalization.	The scarcity of studies investigating ADRs in children taken to the emergency room in the country. Retrospective studies allow little precision in determining the observed event

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Luo et al. 1994	Study focused on the use of antituberculosis therapy	Moderate: Mucocutaneous lesions, bullae and target lesions and exfoliation of the skin (2) Serious: Stevens-Johnson syndrome(2)	Rifampicin (2)	Clinical outcomes: 2 (28.6%) patients recovered. Death: 2 (28.6%) patients died from Stevens Johnson syndrome, an 11 month old girl and a 9-year-old boy	Not reported
Makiwane et al. 2019	General ADRs	Serious: Anaphylaxis (1) Drug-induced liver injury (2) Aplastic anaemia (1)	Serious: Ampicillin Cotrimoxazole (1)	(1), Not reported	The short duration and the small sample size, as well as the study being conducted at a single site. Moreover, We could not determine which components of the different treatment regimens were responsible for the ADR
Mansukhani S. et al. 2012	Focused on specific ADR (hepatotoxicity)	Serious: Elevation of serum glutamic pyruvic transaminase, hepatomegaly and jaundice	Serious: Pyrazinamide, Isoniazid and Rifampicin	Not reported	Not reported
Medrano-casique et al. 2016	Focused on specific ADR (agranulocytosis)	Serious: Agranulocytosis (6)	Serious: Cefotaxime Vancomycin (3)	(3), Recovery without sequela in all cases	It is possible that some ADRs were missed during the process of attributing alternative causes through electronic medical record review
Morales-olivas et al. 2000	General ADRs	Serious: Anaphylactic shocks (1) Stevens Johnson’s syndrome (2) Cardiogenic shock with hypothermia and severe acidosis (1)	Serious: Gentamicin Amoxicillin-clavulanate (2)	(2), Death: One patient died, a 3-year-old boy who developed cardiogenic shock with hypothermia and severe acidosis after a single dose of amoxicillin-clavulanic acid	As with all other voluntary reporting schemes, Spanish Pharmacovigilance System is probably biased and incomplete

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Nasso et al. 2020	General ADRs	Erythema (4), exanthema (2), urticarial (5), pruritus (4); maculopapular exanthema (3); eating disorders (2); urticaria (2)	Amoxicillin and beta lactamase inhibitor (19), Amoxicillin (6), Ceftriaxone (3), Cefixime (3)	Recovery without sequelae in all cases of antibiotic treatment	This is a single-centre study. In addition, our reports can be underestimated due to the difficulty in obtaining patient records and the lack of information on these data
Ohkawa et al. 2002	Focused on specific ADR (hepatotoxicity)	Serious: Severe hepatotoxicity	Serious: Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamide, Streptomycin	Clinical outcomes: Hepatotoxicity resolved in all children spontaneously or after withdrawal of the antituberculosis drugs	A small sample may not have sufficient power to detect risk factors that contribute to the development of hepatotoxicity
Olson et al. 2014	Study focused on the use of long-term outpatient antimicrobials	Serious: Neutropenia, acute renal insufficiency, hepatotoxicity	Serious: Oral route: Cephalexin (1), Clindamycin (2), Rifampin (3), Clarithromycin (3), Moxifloxacin (1), Metronidazole (2), Trimethoprim-sulfamethoxazole (1), Linezolid (3) Parenteral: Cefazolin (2), Ceftriaxone (6), Vancomycin (3) and Meropenem (1)	Not clear	The largest limitation of this study is its retrospective design and data collection for antimicrobial was based on the medical record and could therefore have resulted in misclassification of particular antimicrobial exposures and timing

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Oshikoya et al. 2007	General ADRs	Moderate: Papulo-nodular rash (1), Macular and morbilliform rash (1), Pustular rash (2) Serious: Erythema multiforme (6), Jaundice (1), Anaphylaxis (1), Urticaria (1), Red Man Syndrome (2), Stevens-Johnson Syndrome (1)	Retrospective study: Moderate: Isoniazid (1); Serious: Cotrimoxazole (3), Ampicillin/Gentamicin/Cefuroxime (1), Ampicillin/Cotrimoxazole (1), Ceftriaxone (3), Cotrimoxazole/Chloramphenicol/Procaine penicillin/Ampicillin (1) Prospective study: Moderate: Ampicillin (1), Vancomycin (2); Serious: Co trimoxazole (1), Vancomycin (2)	Clinical outcomes: The papulo-nodular skin rashes from isoniazid remained permanent (1), The pustular rash (2) required treatment with corticosteroids. Death: one child died from Stevens-Johnson Syndrome due to antibiotics; The exfoliation and peeling of the skin resulted in the debility and prolonged hospitalization of the patients (6), and red man syndrome (2) was reversed with active resuscitation and rehydration.	It is difficult to determine from this study the lethality rate of Adverse Drug Reactions due to the small population studied
Pulido et al. 2010	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Toxic Epidermal Necrolysis (3), Stevens-Johnson syndrome (2)	Serious: Clarithromycin (1), Cefotaxime (1), Azithromycin(1), Penicillin (2)	Clinical outcomes: Recovered (4); Death: 1 patient	Not reported
Singalavanija et al. 2011	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Stevens-Johnson Syndrome	Serious: Penicillin (41), Sulfonamide (2), Cephalosporin (7), Tetracycline (1)	Not reported	Not reported
Spies et al. 2001	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Toxic Epidermal Necrolysis (11)	Serious: Trimethoprim/sulfamethoxazole, Amoxicillin, Cephalosporins, Erythromycin and Tetracycline	Clinical outcomes: One child with involvement of the respiratory tract died 5 days after toxic epidermal necrolysis onset and 1 child who required prolonged ventilation	No investigator has been able to demonstrate conclusively the pathogenesis of Erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome. It is often difficult to identify a single precipitating cause because patients have

Table 2. (Continued). Main results related to moderate and severe ADRs to antimicrobials among hospitalized children

Author (year)	Characteristics of the study (specific or general)	Clinical manifestations of moderate and severe ADRs	Antimicrobials related to moderate and severe ADRs	Interventions and outcomes related to moderate and severe ADRs	Study limitations
Stewart et al. 1994	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Erythema multiforme (48); Stevens-Johnson syndrome (17)	Erythema multiforme: Cephalosporin (21), Amoxicillin (14), Sulfamethoxazole (7), Erythromycin (6), Carbamazepine (2). Stevens-Johnson syndrome: Amoxicillin (7), Cephalosporin (4), Erythromycin (3), Sulfamethoxazole (3), Carbamazepine (2)	Clinical outcomes: The patients with airway difficulties also had serious systemic sepsis requiring systemic antifungals and vasopressor support. Both patients required treatment in the paediatric intensive care unit	It was not possible to demonstrate the pathogenesis of Erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome. It is often difficult to identify a single precipitating cause because patients have taken several different medications
Techasatian et al. 2016	Focused on specific ADR (skin reactions)	Serious: Toxic Epidermal Necrolysis (5); Stevens-Johnson syndrome (3)	Serious: Erythromycin (3), Trimethoprim-sulfamethoxazole (2), Cefotaxime (1), Cloxacillin (1), Amoxicillin (1)	Not reported	Not reported
Temple et al. 2004	General ADRs	Not clear	Aminoglycoside (13), Cephalosporin (44), Penicillin (33), Sulfonamide (12)	Interventions: Increased monitoring (1), Treatment intervention/temporary harm (94), Initial/prolonged hospitalization (33). Death: 2 patients	It was a single-centre study, and extrapolation to other paediatric hospitals can be difficult. Furthermore, important details may have been missed in relation to ADR because of reliance on medical record documentation
Tripathy et al. 2021	General ADRs	Serious: Dapsone hypersensitivity syndrome (1), Impaired vision (due to ethambutol) (1)	Serious: Dapsone (1), Ethambutol (1)	Clinical outcomes: Cases of a serious nature required hospitalization or led to prolonged hospitalization	We were unable to assess the preventability of ADR due to the retrospective nature of the study. There are a few ADR centres in our state, but we had no

ADRs: adverse drug reactions

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

British Journal of Clinical Pharmacology

	opportunity to access their data
--	----------------------------------

Table 3. Proportion of moderate and serious ADRs related to antimicrobials

Author (year)	Characteristic of the study (specific or general study)	Proportion of moderate and severe ADR to antimicrobial
Alexandre Junior et al. 2022	Study focused on ADR caused by antimicrobial	1 serious/46 total ADR (2.2%) 39 moderate/46 total ADR (84.8%)
Arnold et al. 2015	Study focused on the use of cefepime and Ceftazidime	412 Serious/1602 total ADR (25.7%)
Arencibia et al. 2010	General ADRs	3 serious/40 total ADR (7.5%)
Arencibia et al. 2012	General ADRs	3 serious/109 total ADR (2.7%)
Bulik et al. 2022	Study focused on ADR caused by antimicrobial	10 moderate/30 total ADR (33.3%)
Khan et al. 2021	General ADRs	13/15 ADR total (86.6%)
Le et al. 2006	General ADRs	12 serious/325 total ADR (3.7%)
Lieber et al. 2012	General ADRs	13 moderate/43 total ADR (30.2%) and 1 serious/43 total ADR (2.3%)
Luo et al. 1994	Study focused on the use of antituberculosis therapy	2 moderate/7 total ADR (28.6%) and 2 serious/7 total ADR (28.6%)
Makiwane et al. 2019	General ADRs	4 serious/26 total ADR (15.4%)
Medrano-casique et al. 2016	Focused on specific RAM (agranulocytosis)	7 serious/14 total ADR (50%)
Morales-olivas et al. 2000	General ADRs	4 serious/367 total ADR (1%)
Nasso et al. 2020	General ADRs	26 serious/31 total ADR (83.8%)
Olson et al. 2014	Study focused on the use of long-term outpatient antimicrobials	28 serious/93 total ADR (30.1%)
Oshikoya et al. 2007	General ADRs	Retrospective: 9 serious/24 total ADR (37.5%); 1 moderate/24 total ADR (4.1%); Prospective: 3 serious/24 total ADR (12.5%) 3 moderate/24 total ADR (12.5%)
Tripathy et al. 2021	General ADRs	2 serious/69 ADR total (2.8%)

FIGURE LEGENDS.

Figure 1. Flowchart with the study selection process.

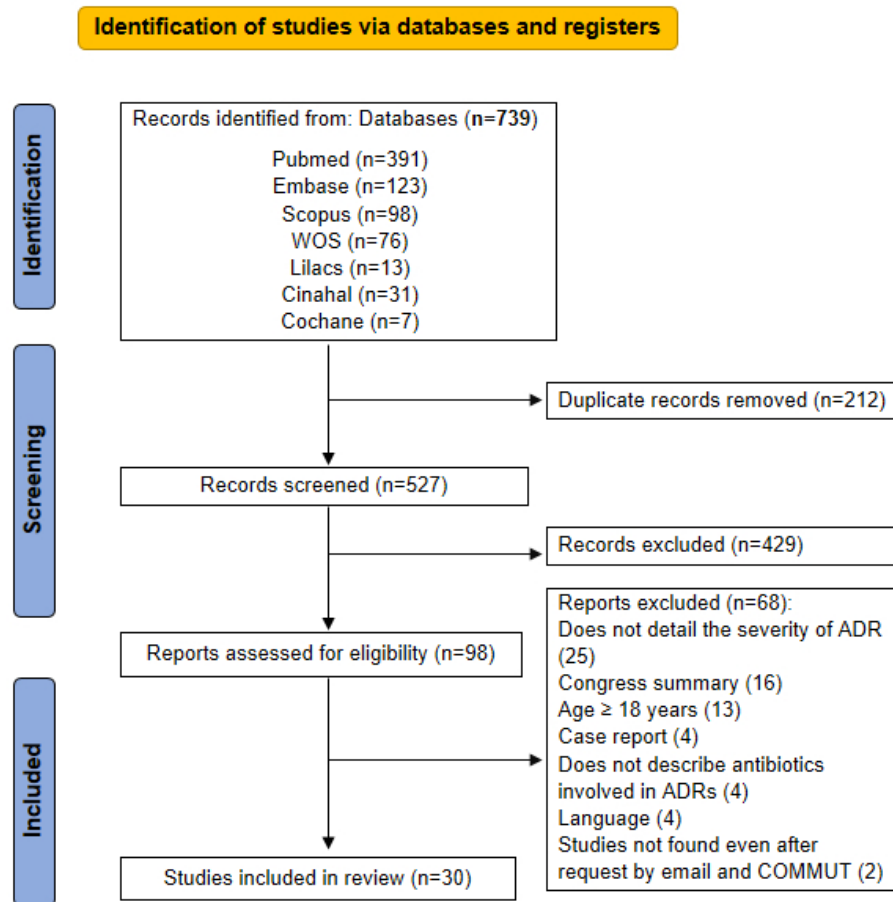


Figure 1. Flowchart with the study selection process.

168x172mm (96 x 96 DPI)

PUBMED

#13	Search: (((#8) AND (#9)) AND (#10)) AND (#11)) AND (#12)
#12	Search: "Moderate"[Title/Abstract] OR "Serious"[Title/Abstract] OR "Seriousness"[Title/Abstract] OR "Severe"[Title/Abstract] OR "Severity"[Title/Abstract] OR "Life-threat"[Title/Abstract] OR "Life-threatening"[Title/Abstract] OR "Significant"[Title/Abstract] OR "Major"[Title/Abstract]
#11	Search: (((("Anti-Bacterial Agents"[MeSH Terms]) OR ("Antibiotic Prophylaxis"[MeSH Terms])) OR ("Anti-Bacterial Agents" [Pharmacological Action])) OR ("Anti-Bacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Agents, Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Antibacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents, Antibacterial"[Title/Abstract] OR "Antibacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent, Antibacterial"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Compounds"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Compounds"[Title/Abstract] OR "Compounds,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Anti-Bacterial Compound"[Title/Abstract] OR "Anti Bacterial Compound"[Title/Abstract] OR "Compound,Anti-Bacterial"[Title/Abstract] OR "Bacteriocidal Agents"[Title/Abstract] OR "Agents,Bacteriocidal"[Title/Abstract] OR "Bacteriocidal Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Bacteriocidal"[Title/Abstract] OR "Bacteriocide"[Title/Abstract] OR "Bacteriocides"[Title/Abstract] OR "Anti-Mycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents,Anti-Mycobacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Mycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Mycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent, Anti-Mycobacterial"[Title/Abstract] OR "Anti Mycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Antimycobacterial Agent"[Title/Abstract] OR "Agent,Antimycobacterial"[Title/Abstract] OR "Antimycobacterial Agents"[Title/Abstract] OR "Agents, Antimycobacterial"[Title/Abstract] OR "Antibiotics"[Title/Abstract] OR "Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Prophylaxis, Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Premedication,Antibiotic"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Premedication"[Title/Abstract] OR "Antibiotic Premedications"[Title/Abstract] OR "Premedications, Antibiotic"[Title/Abstract])
#10	Search: ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms]) OR ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug Side Effect"[Title/Abstract] OR "Effects, Drug Side"[Title/Abstract] OR "Side Effect, Drug"[Title/Abstract] OR "Side Effects, Drug"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Reaction"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug Reaction, Adverse"[Title/Abstract] OR "Drug Reactions, Adverse"[Title/Abstract] OR "Reactions, Adverse

	Drug"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Event"[Title/Abstract] OR "Adverse Drug Events"[Title/Abstract] OR "Drug Event, Adverse"[Title/Abstract] OR "Drug Events, Adverse"[Title/Abstract] OR "Side Effects of Drugs"[Title/Abstract] OR "Drug Toxicity"[Title/Abstract] OR "Toxicity, Drug"[Title/Abstract] OR "Drug Toxicities"[Title/Abstract] OR "Toxicities, Drug"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effect"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug-Related Adverse Reactions"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effect"[Title/Abstract] OR "Drug Related Adverse Reaction"[Title/Abstract] OR "Drug Related Side Effects"[Title/Abstract] OR "Drug Related Adverse Reactions"[Title/Abstract])
#9	Search: (("Hospitals"[MeSH Terms]) OR ("Inpatients"[MeSH Terms])) OR ("Hospital"[Title/Abstract] OR "Hospitals"[Title/Abstract] OR "Inpatients"[Title/Abstract] OR "Inpatient"[Title/Abstract] OR "Hospitalised "[Title/Abstract] OR "Hospitalized"[Title/Abstract])
#8	Search: (((("Child"[MeSH Terms]) OR ("Infant, Newborn"[MeSH Terms])) OR ("Infant"[MeSH Terms])) OR ("Child, Preschool"[MeSH Terms])) OR ("Adolescent"[MeSH Terms])) OR ("Child"[Title/Abstract] OR "Infant, Newborn"[Title/Abstract] OR "Infant"[Title/Abstract] OR "Child, Preschool"[Title/Abstract] OR "Adolescent"[Title/Abstract] OR "Children"[Title/Abstract] OR "Infants, Newborn"[Title/Abstract] OR "Newborn Infant"[Title/Abstract] OR "Newborn Infants"[Title/Abstract] OR "Newborns"[Title/Abstract] OR "Newborn"[Title/Abstract] OR "Neonate"[Title/Abstract] OR "Neonates"[Title/Abstract] OR "Infants"[Title/Abstract] OR "Preschool Child"[Title/Abstract] OR "Children, Preschool"[Title/Abstract] OR "Preschool Children"[Title/Abstract] OR "Adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "Teens"[Title/Abstract] OR "Teen"[Title/Abstract] OR "Teenagers"[Title/Abstract] OR "Teenager"[Title/Abstract] OR "Youth"[Title/Abstract] OR "Youths"[Title/Abstract] OR "Adolescents, Female"[Title/Abstract] OR "Adolescent, Female"[Title/Abstract] OR "Female Adolescent"[Title/Abstract] OR "Female Adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescents, Male"[Title/Abstract] OR "Adolescent, Male"[Title/Abstract] OR "Male Adolescent"[Title/Abstract] OR "Male Adolescents"[Title/Abstract] OR "Childhood"[Title/Abstract] OR "pediatric patient"[Title/Abstract] OR "pediatric patients"[Title/Abstract] OR "school-age children"[Title/Abstract] OR "school age children"[Title/Abstract])

EMBASE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

#5 ('moderate':ti,ab OR 'serious':ti,ab OR 'seriousness':ti,ab OR 'severe':ti,ab OR 'severity':ti,ab OR 'life-threat':ti,ab OR 'life-threatening':ti,ab OR 'significant':ti,ab OR 'major':ti,ab) AND [embase]/lim

#4 ('anti-bacterial agents':ti,ab OR 'antibiotic prophylaxis':ti,ab OR 'agents, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti bacterial agents':ti,ab OR 'antibacterial agents':ti,ab OR 'agents, antibacterial':ti,ab OR 'antibacterial agent':ti,ab OR 'agent, antibacterial':ti,ab OR 'anti-bacterial compounds':ti,ab OR 'anti bacterial compounds':ti,ab OR 'compounds, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti-bacterial agent':ti,ab OR 'agent, anti-bacterial':ti,ab OR 'anti bacterial agent':ti,ab OR 'anti-bacterial compound':ti,ab OR 'anti bacterial compound':ti,ab OR 'compound, anti-bacterial':ti,ab OR 'bacteriocidal agents':ti,ab OR 'agents, bacteriocidal':ti,ab OR 'bacteriocidal agent':ti,ab OR 'agent, bacteriocidal':ti,ab OR 'bacteriocide':ti,ab OR 'bacteriocides':ti,ab OR 'anti-mycobacterial agents':ti,ab OR 'agents, anti-mycobacterial':ti,ab OR 'anti mycobacterial agents':ti,ab OR 'anti-mycobacterial agent':ti,ab OR 'agent, anti-mycobacterial':ti,ab OR 'anti mycobacterial agent':ti,ab OR 'antimycobacterial agent':ti,ab OR 'agent, antimycobacterial':ti,ab OR 'antimycobacterial agents':ti,ab OR 'agents, antimycobacterial':ti,ab OR 'antibiotics':ti,ab OR 'antibiotic':ti,ab OR 'prophylaxis, antibiotic':ti,ab OR 'premedication, antibiotic':ti,ab OR 'antibiotic premedication':ti,ab OR 'antibiotic premedications':ti,ab OR 'premedications, antibiotic':ti,ab) AND [embase]/lim

#3 ('hospital':ti,ab OR 'hospitals':ti,ab OR 'inpatients':ti,ab OR 'inpatient':ti,ab OR 'hospitalised':ti,ab OR 'hospitalized':ti,ab) AND [embase]/lim

#2 ('drug related side effects and adverse reactions':ti,ab OR 'drug-related side effects and adverse reaction':ti,ab OR 'drug related side effects and adverse reaction':ti,ab OR 'drug side effects':ti,ab OR 'drug side effect':ti,ab OR 'effects, drug side':ti,ab OR 'side effect, drug':ti,ab OR 'side effects, drug':ti,ab OR 'adverse drug reaction':ti,ab OR 'adverse drug reactions':ti,ab OR 'drug reaction, adverse':ti,ab OR 'drug reactions, adverse':ti,ab OR 'reactions, adverse drug':ti,ab OR 'adverse drug event':ti,ab OR 'adverse drug events':ti,ab OR 'drug event, adverse':ti,ab OR 'drug events, adverse':ti,ab OR 'side effects of drugs':ti,ab OR 'drug toxicity':ti,ab OR 'toxicity, drug':ti,ab OR 'drug toxicities':ti,ab OR 'toxicities, drug':ti,ab OR 'drug-related side effect':ti,ab OR 'drug-related adverse reaction':ti,ab OR 'drug-related side effects':ti,ab OR 'drug-related adverse reactions':ti,ab OR 'drug related side effect':ti,ab OR 'drug related adverse reaction':ti,ab OR 'drug related side effects':ti,ab OR 'drug related adverse reactions':ti,ab) AND [embase]/lim

#1('child':ti,ab OR 'infant, newborn':ti,ab OR 'infant':ti,ab OR 'child, preschool':ti,ab OR 'adolescent':ti,ab OR 'children':ti,ab OR 'infants, newborn':ti,ab OR 'newborn infant':ti,ab OR 'newborn infants':ti,ab OR 'newborns':ti,ab OR 'newborn':ti,ab OR 'neonate':ti,ab OR 'neonates':ti,ab OR 'infants':ti,ab OR 'preschool child':ti,ab OR 'children, preschool':ti,ab OR 'preschool children':ti,ab OR 'adolescents':ti,ab OR 'adolescence':ti,ab OR 'teens':ti,ab OR 'teen':ti,ab OR 'teenagers':ti,ab OR 'teenager':ti,ab OR 'youth':ti,ab OR 'youths':ti,ab OR 'adolescents, female':ti,ab OR 'adolescent, female':ti,ab OR 'female adolescent':ti,ab OR 'female adolescents':ti,ab OR 'adolescents, male':ti,ab OR 'adolescent, male':ti,ab OR 'male adolescent':ti,ab OR 'male adolescents':ti,ab OR 'childhood':ti,ab OR 'pediatric patient':ti,ab OR 'pediatric patients':ti,ab OR 'school-age children':ti,ab OR 'school age children':ti,ab) AND [embase]/lim

CINAHL (via EBSCOhost)

S6 (TX "Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major") AND (S1 AND S2 AND S3 AND S4 AND S5)

S5 TX "Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major"

MH "Anti-Bacterial Agents" OR MH "Antibiotic Prophylaxis" OR TX ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")

S3 MH "Hospitals" OR MH "Inpatients" OR TX ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized")

MH ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR TX ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")

MH "Child" OR MH "Infant, Newborn" OR MH "Infant" OR MH "Child, Preschool" OR MH "Adolescent" OR TX ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

"Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")

SCOPUS

6 (TITLE-ABS ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")) AND (TITLE-ABS ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")) AND (TITLE-ABS ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized")) AND (TITLE-ABS ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bacteriocide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")) AND (TITLE-ABS ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major"))

5 TITLE-ABS ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major")

4 TITLE-ABS ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")

3 TITLE-ABS ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized")

2 TITLE-ABS ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")

1 TITLE-ABS ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")

COCHRANE

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

- #1 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: ["Child, Preschool] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees
- #6 ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children"):ab (Word variations have been searched)
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees
- #9 ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions"):ab (Word variations have been searched)
- #10 #8 or #9
- #11 MeSH descriptor: [Hospitals] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Inpatients] explode all trees

#13 ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized"):ab (Word variations have been searched)

#14 #11 or #12 or #13

#15 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees

#16 MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees

#17 ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic"):ab (Word variations have been searched)

#18 #15 or #16 or #17

#19 ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major"):ab (Word variations have been searched)

#20 #7 and #10 and #14 and #18 and #19

WEB OF SCIENCE

("Child" OR "Infant" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children") (Tópico) and ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR

"Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions") (Tópico) and ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized") (Tópico) and ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Antibacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Bacteriocidal Agent" OR "bactericide" OR "bacteriocines" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications") (Tópico) and ("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major") (Tópico)

LILACS (VIA BSV)

Título, resumo e assunto

((mh:(child)) OR (mh:(infant, newborn)) OR (mh:(infant)) OR (mh:(child, preschool)) OR (mh:(adolescent)) OR ("Child" OR "Infant, Newborn" OR "Infant" OR "Child, Preschool" OR "Adolescent" OR "Children" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" OR "Infants" OR "Preschool Child" OR "Children, Preschool" OR "Preschool Children" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths" OR "Adolescents, Female" OR "Adolescent, Female" OR "Female Adolescent" OR "Female Adolescents" OR "Adolescents, Male" OR "Adolescent, Male" OR "Male Adolescent" OR "Male Adolescents" OR "Childhood" OR "Childhood" OR "pediatric patient" OR "pediatric patients" OR "school-age children" OR "school age children")) AND ((mh:(hospitals)) OR (mh:(inpatients)) OR ("Hospital" OR "Hospitals" OR "Inpatients" OR "Inpatient" OR "Hospitalised " OR "Hospitalized")) AND ((mh:(drug-related side effects AND adverse reactions)) OR ("Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reaction" OR "Drug Side Effects" OR "Drug Side Effect" OR "Effects, Drug Side" OR "Side Effect, Drug" OR "Side Effects, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Drug Toxicity" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Drug-Related Side Effect" OR "Drug-Related Adverse Reaction" OR "Drug-Related Side Effects" OR "Drug-Related Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effect" OR "Drug Related Adverse Reaction" OR "Drug Related Side Effects" OR "Drug Related Adverse Reactions")) AND ((mh:(anti-bacterial agents)) OR (mh:(antibiotic prophylaxis)) OR ("Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotic Prophylaxis" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agents" OR "Antibacterial

Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Antibacterial Agent" OR "Agent, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agent" OR "Agent, Anti-Bacterial" OR "Anti Bacterial Agent" OR "Anti-Bacterial Compound" OR "Anti Bacterial Compound" OR "Compound, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocidal Agent" OR "Agent, Bacteriocidal" OR "Bactericide" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Anti-Mycobacterial Agent" OR "Agent, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agent" OR "Antimycobacterial Agent" OR "Agent, Antimycobacterial" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "Prophylaxis, Antibiotic" OR "Premedication, Antibiotic" OR "Antibiotic Premedication" OR "Antibiotic Premedications" OR "Premedications, Antibiotic")) AND (("Moderate" OR "Serious" OR "Seriousness" OR "Severe" OR "Severity" OR "Life-threat" OR "Life-threatening" OR "Significant" OR "Major")) AND (db:("LILACS"))

Appendix 2. Quality score (adapted from (adapted from Smyth et al., 2012 and the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools)

Items	Quality score
Study design Q1: Was the study design clear (prospective, retrospective or combined)? Q2: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined? (JBI) Q3: Were the study subjects and the setting described in detail? (JBI)	Yes=1/No=0/Unclear=0/Not reported=0
Methods for identifying ADRs Q4: Were the methods used to identify ADRs described in sufficient detail? Q5: Were data collection methods (case-record review, drug chart review, and laboratory data) clearly described? Q6: Were the individuals (clinicians, self-reported, researchers) who identified ADRs clearly described?	Yes=1/No=0/Unclear=0/Not reported=0
Methods for determining causality Q7: Was the process of establishing the causal relationship described in detail? Q8: Were standard methods (validated tool) used in the assessment?	Yes=1/No=0/Unclear=0/Not reported=0
Methods for determining avoidability Q9: Was the assessment process of establishing avoidability described in detail? Q10: Were standard methods (validated tool) used in the assessment?	Yes=1/No=0/Unclear=0/Not reported=0
Methods for determining severity Q11: Was the assessment process of establishing predictability described in detail? Q12: Were standard methods (validated tool) used in the assessment?	Yes=1/No=0/Unclear=0/Not reported=0

Appendix 3. Critical appraisal of the studies included in this current systematic review.

Articles	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Total
Alexandre Junior et al. 2022	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	11/12
Aranda et al.1982	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arencibia et al.2010	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arencibia et al.2012	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Arnold et al.2015	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	6/12
Bulik et al. 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Dipaola et al.2019	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	7/12
Dore et al.2007	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Hing et al.2004	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	6/12
Khan et al.2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Le et al.2006	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Leaute-labreze et al.2000	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	7/12
Liccioli et al.2019	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Lieber et al.2012	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	8/12
Luo et al.1994	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	5/12
Makiwane et al.2019	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Mansukhani S. et al. 2012	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5/12
Medrano-casique et al.2016	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Morales-olivas et al.2000	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	8/12
Nasso et al.2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12/12
Ohkawa et al.2002	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Olson et al.2014	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	7/12
Oshikoya et al.2007	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	9/12
Pulido et al.2010	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	6/12

Singalavanija et al.2011	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	6/12
Spies et al.2001	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5/12
Stewart et al.1994	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	7/12
Techasatian et al.2016	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	7/12
Temple et al.2004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	11/12
Tripathy et al.2021	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	9/12
Total	30	30	30	27	29	15	23	16	5	5	23	10	--