

Instrumento de consulta sobre reações adversas a antimicrobianos direcionado à farmacêuticos: uma revisão de literatura

Roselene Oliveira Silva¹  Gustavo Chaves de Souza²  Lariene Pires de Souza Rocha Santos¹  Jéssica de Oliveira Moreira³  Philipe Dias de Ávila Lima³  Lorena Ulhôa Araújo¹  Josiane Moreira da Costa¹ 

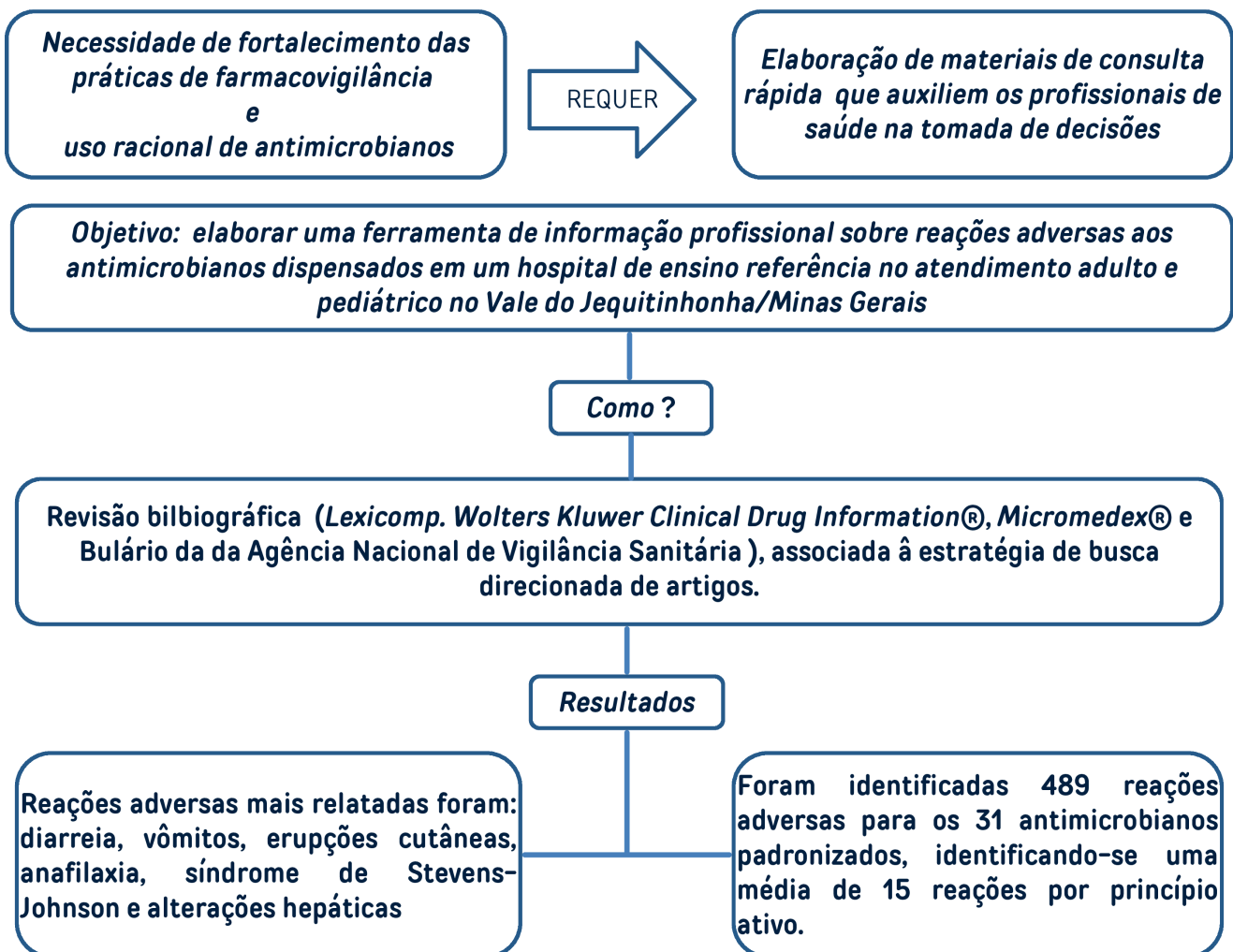
¹Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM. Diamantina/MG, Brasil.

²Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS. Belo Horizonte/MG, Brasil.

³Hospital Nossa Senhora da Saúde - HNSS. Diamantina/MG, Brasil.

E-mail: gustavo.souza@aluno.unifenas.br

Resumo Gráfico



Resumo

A infecção hospitalar, também conhecida como infecção nosocomial, representa uma preocupação significativa para pacientes e profissionais de saúde. Este problema é agravado pela resistência bacteriana, resultante do uso inadequado de antimicrobianos. A negligência nos hospitais e a prescrição excessiva desses medicamentos contribuem para esse cenário, afetando aproximadamente 15% dos pacientes hospitalizados globalmente, segundo a Organização Mundial de Saúde. Com o intuito de contribuir para práticas de segurança relacionadas ao uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar, o presente trabalho teve como objetivo elaborar uma ferramenta de informação profissional sobre reações adversas aos antimicrobianos dispensados em um hospital de ensino referência no atendimento adulto e pediátrico no Vale do Jequitinhonha/Minas Gerais. A metodologia foi por meio de revisão bibliográfica, realizada nos *Lexicomp*, *Wolters Kluwer Clinical Drug Information*[®], *Micromedex*[®] e Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como busca direcionada de artigos realizadas nas plataformas no PubMed[®], Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)[®], *Google Scholar*[®], *Scientific Electronic Library Online* (SciELO)[®], Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE)[®] e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)[®]. Além das informações obtidas no *Lexicomp*[®], *Micromedex*[®] e Bulário da ANVISA[®], foram selecionados 28 artigos publicados nos últimos 10 anos. As classes de antimicrobianos mais prevalentes foram: penicilinas (27%), cefalosporinas (20%), aminoglicosídeos, quinolonas e sulfonamidas (7% cada). As reações adversas mais relatadas foram: diarreia, vômitos, erupções cutâneas, anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson e alterações hepáticas. Foram identificadas 489 reações adversas para os 30 antimicrobianos padronizados, identificando-se uma média de 15 reações por princípio ativo. Embora algumas reações sejam raras, como síndrome do homem vermelho, síndrome de Stevens-Johnson e lesão hepática induzida por medicamentos, elas têm alto potencial de morbimortalidade. Conclui-se que há uma ampla variedade de reações adversas, registradas na literatura, associadas ao uso dos antimicrobianos pesquisados. Recomenda-se a realização do monitoramento e notificação desses eventos por meio da farmacovigilância para garantir a segurança dos pacientes no hospital em estudo.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Farmacovigilância. Reação Adversa a Medicamento. Antibiótico Hospitalar.

INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar ou nosocomial, relacionada à assistência à saúde, é uma preocupação importante para pacientes e profissionais de saúde. Segundo estabelecido em legislação do Ministério da Saúde, essa infecção é adquirida após um período mínimo de internação hospitalar ou associada a procedimentos médicos realizados durante a hospitalização. Embora 72 horas seja o prazo determinado para caracterizar a infecção hospitalar, casos diagnosticados antes desse período também podem ser enquadrados, desde que sejam relacionados às intervenções médicas, que representam um dos principais desafios enfrentados pelos serviços de saúde^{1,2}.

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), infecções associadas à assistência em saúde são o incidente adverso mais frequente no contexto da oferta de cuidados à saúde em escala global, no qual aproximadamente 15% de todos os pacientes que necessitam de hospitalizações são afetados por essas infecções³.

Essa realidade preocupante pode, em parte,

ser atribuída à resistência bacteriana, um processo de seleção natural, no qual os microrganismos não respondem mais aos antibióticos que anteriormente eram empregados para matá-los ou inibi-los. No entanto, a negligência nos hospitais e a utilização excessiva e inadequada de antimicrobianos são fatores adicionais que podem acelerar esse processo⁴.

Segundo Mazzeo *et al.*⁵, os antimicrobianos se destacam como um dos grupos de medicamentos mais frequentemente prescritos em ambientes hospitalares, sendo também associados à ocorrência de reações adversas. Paralelamente, no contexto brasileiro, estima-se um erro de medicação por dia em pacientes hospitalizados, sendo as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) responsáveis por aproximadamente 700.000 atendimentos emergenciais por ano⁶. Destaca-se a importância de implementar, monitorar e aprimorar práticas associadas à farmacovigilância e ações relacionadas à segurança dos pacientes, principalmente no que tange ao uso dos antimicrobianos.

Diante desse cenário, torna-se fundamental reiterar o papel da farmacovigilância, pois além das responsabilidades na orientação adequada no uso de medicamentos, incluindo os antimicrobianos, a farmacovigilância desempenha papel fundamental na mitigação de infecções e prevenção de eventos adversos relacionados aos medicamentos⁷. Para a realização de práticas efetivas de farmacovigilância, acredita-se que a disponibilização de ferramentas de con-

sulta possa ser aspecto chave para a agilização e garantia da qualidade das atividades farmacêuticas.

Assim, este trabalho teve como objetivo elaborar uma ferramenta educacional direcionada a profissionais farmacêuticos que contivesse orientações sobre as reações adversas associadas ao uso de antimicrobianos utilizados em um hospital de ensino do Vale do Jequitinhonha/Minas Gerais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada no Banco de Dissertações e Teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)[®], bem como nas plataformas acadêmicas: *PubMed*[®], Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)[®], *Google Scholar*[®], *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*[®], Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE)[®] e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)[®]. De forma adicional, também foram consultados: o livro *Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information*[®], site do Micromedex[®] e Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[®]. A pesquisa foi conduzida utilizando os descritores: antimicrobianos, farmacovigilância, reações adversas e antibiótico hospitalar, aplicando-se o operador booleano “AND” entre os termos.

Foram selecionados documentos e artigos publicados entre os anos de 2013 a 2023 e que abordavam a identificação de reações adversas relacionadas ao uso humano de ao menos um dos antimicrobianos padronizados no ano de 2023 no hospital de ensino onde o estudo foi realizado. Os antimicrobianos estudados foram: Amoxicilina, Amoxicilina + Clavulanato, Ampicilina Sódica, Ampicilina + Sulbactam, Azitromicina, Cefalexina, Cefalotina Sódica, Cefazolina, Cefotaxima Sódica, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Clindamicina, Cloranfenicol, Cloridrato de Cefepima, Cloridrato de Doxiciclina, Gentamicina, Levofloxacino, Meropenem, Metronidazol, Nitrofurantoína, Oxacilina Sódica, Penicilina Benzatina, Penicilina Potássica, Piperacilina + Tazobactam, Polimixina B, Rifampicina, Sulfa-

diazina, Sulfato de Amicacina, Sulfametoxazol + Trimetoprima, Vancomicina. Foi definido como critério de escolha os medicamentos de uso oral ou injetáveis, por serem considerados os mais danosos relacionados às RAMs.

Os documentos foram selecionados com base no título e resumo, nos idiomas inglês, espanhol e português, dentre os quais incluíram-se os estudos que abordaram os principais efeitos adversos associados aos antimicrobianos padronizados no hospital de ensino estudado. Já a busca na literatura adicional, ocorreu por meio da pesquisa do nome dos antimicrobianos e identificação de reações adversas descritas na plataforma *Google Scholar*[®]. Posteriormente, foram lidos na íntegra para a decisão de inclusão ou exclusão neste estudo.

Como critérios de exclusão, não foram consideradas publicações que não estavam disponíveis na íntegra, resumos de congresso, notícias e artigos que não abordavam o uso de antimicrobianos em humanos eliminando-se assim, estudos *in vitro* e *in vivo*, e estudos que não contemplaram todos os requisitos considerados relevantes, de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos.

Posteriormente, os documentos selecionados foram submetidos a uma leitura minuciosa, registrando-se as informações relevantes sobre os antimicrobianos padronizados e suas possíveis reações adversas.

O estudo não passou por aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, pois não envolveu humanos ou animais. Além disso, a relação de medicamentos disponíveis no hospital avaliado é de acesso livre e público.

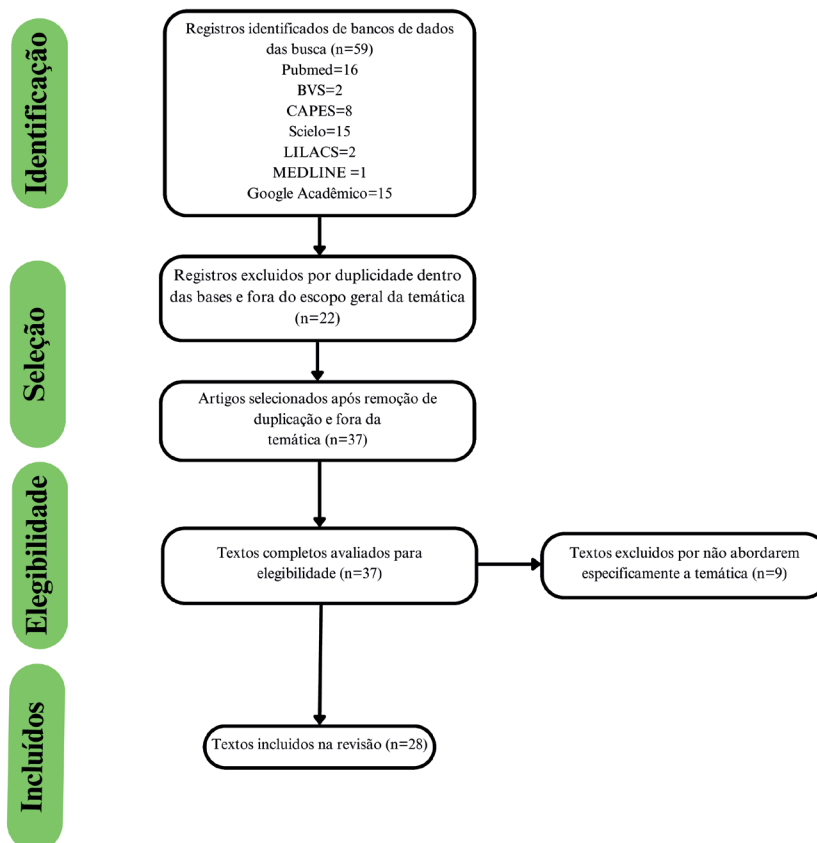
RESULTADOS

A busca das RAMs associadas ao uso de antimicrobianos iniciou-se em consultas às bases de literaturas. O referido hospital onde o estudo foi realizado possui 33 antimicrobianos padronizados, dentre os quais foram selecionados 30 para a pesquisa.

Após a realização da busca bibliográfica nas diversas plataformas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram in-

cluídos nesta revisão 28 artigos, dispostos entre os anos de 2013 e 2023. A Figura 1 demonstra as etapas do processo de seleção dos artigos para esta revisão.

Os antimicrobianos com o maior número de reações adversas relatadas foram amoxicilina com 29 reações, ampicilina sódica com 28 reações, rifampicina apresentando 25 reações, ceftriaxona e nitrofurantoína com 23 reações presentes.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

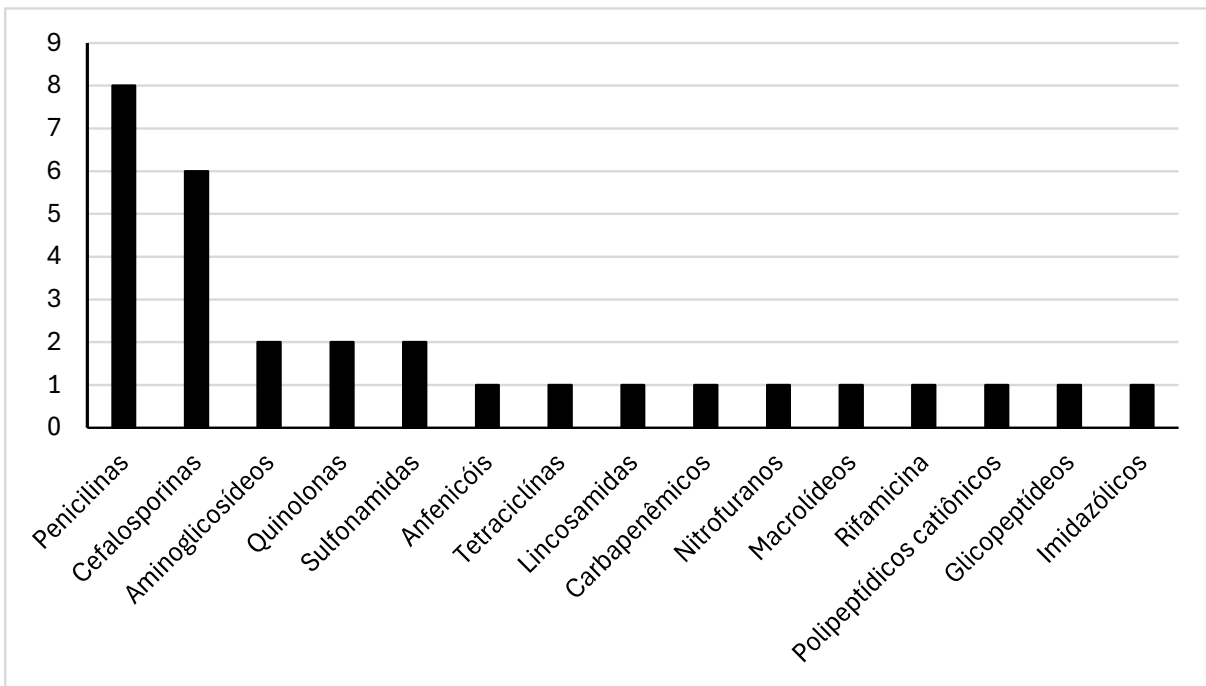
Figura 1 - Fluxograma de análise de inclusão e exclusão dos artigos.

A frequência e tipo de reações adversas variaram de acordo com as diferentes classes de antibióticos. Foram relatadas um total de 489 reações adversas para os 30 antimicrobianos analisados, contabilizando os dados fornecidos de todas as fontes consultadas, com uma média de, aproximadamente, 15 reações por medicamento.

Conforme apresentado no Gráfico 1, a clas-

se de antibióticos padronizados no hospital mais prevalente corresponde aos beta-lactâmicos, o que inclui as penicilinas (8 medicamentos) e as cefalosporinas (6 medicamentos). As classes aminoglicosídeos, quinolonas e sulfonamidas são distribuídas igualmente em quantidades com 2 medicamentos por classe, enquanto as classes restantes apresentaram apenas 1 antimicrobiano cada.

Gráfico 1 - Distribuição por classe de medicamentos antimicrobianos padronizados no hospital de ensino pesquisado no ano de 2023 (n=30).



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

As reações adversas que apareceram com mais frequência associadas ao uso dos antibióticos padronizados foram diarreia (13%) e vômitos (11%), seguidas das reações de hipersensibilidade mediadas por mecanismos imunes, incluindo anafilaxia, febre, prurido, erupção cutânea e síndrome de Stevens-Johnson (7% cada), necrólise epidérmica tóxica (6%) e alterações das enzimas hepáticas e urticária

(5%) (Tabela 1).

Embora algumas reações sejam consideradas raras como, ototoxicidade e danos ao nível da cóclea e/ou do aparelho vestibular e nefrotoxicidade 2%, agranulocitose insuficiência renal, hepatotoxicidade prolongamento no intervalo QT que correspondem a 3%, além de, angioedema representado cerca de 4%, lesão renal e síndrome do homem vermelho que condiz a 1%.

Tabela 1 - Frequência das reações adversas aos medicamentos relatadas nos estudos avaliados. Diamantina, 2023.

Reações adversas	Frequência
Diarreia	13%
Vômito	11%
Prurido	7%
Febre	7%
Anafilaxia	7%
Erupção cutânea	7%
Síndrome de Stevens-Johnson	7%
Necrólise epidérmica tóxica	6%
Alterações nas enzimas hepáticas	5%
Urticária	5%
Angioedema	4%
Hepatotoxicidade	3%
Prolongamento do intervalo QT	3%
Agranulocitose	3%
Insuficiência renal	3%
Nefrotoxicidade	2%
Ototoxicidade	2%
Lesão renal	1%
Síndrome do homem vermelho	1%

Fonte: Dados da revisão de literatura (2023).

A maioria dos artigos selecionados eram estudos retrospectivos (11%), revisões de literatura (11%) e demais publicações (15%) de relatos de casos (33%), seguidos de revisões, sistemáticas (15%) e narrativas (15%), (Tabela 2).

Tabela 2 - Desenhos dos estudos identificados dos artigos analisados. Diamantina, 2023.

Desenho de estudos	Quantidade de publicações
Relato de caso	9
Revisão narrativa	4
Revisão sistemática	4
Estudo retrospectivo	3
Revisão de literatura	3
Estudo transversal	1
Revisão integrativa	1
Revisão estudo de coorte prospectivo	1
Estudo observacional descritivo e transversal	1

Fonte: Dados da revisão de literatura (2023).

Por meio dessa pesquisa foi possível identificar as principais reações adversas associadas a diferentes agentes antimicrobianos, incluindo amoxicilina, amoxicilina com clavulanato,

azitromicina, cefalexina, cefalotina sódica, cefazolina, cefotaxima sódica, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, cloranfenicol (Tabela 3).

Tabela 3 - Reações adversas associadas aos antimicrobianos padronizados no hospital de ensino.

CLASSE	MEDICAMENTOS	ESPECIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
PENICILINAS	AMOXICILINA	Urticária ^{8,9,10,11} , Prurido ^{8,9,11} , Náusea ^{8,10,11} , Diarreia ^{8,10,11} , Vômito ^{8,10,11} , Angioedema ¹⁰ , Anafilaxia ^{8,9,10,11} , Hipotensão ⁸ , Edema laríngeo ⁸ , Broncoespasmo ⁸ , Língua negra e pilosa ^{9,11} , Colite hemorrágica ⁹ , Colite pseudomembranosa ⁸ , Descoloração dos dentes ⁹ , Vulvovaginite Micótica ¹⁰ , Exantema esfoliativo palmar ^{8,9,11} , Erupção medicamentosa fixa ⁸ , Dermatite de contato ^{8,9,11} , Eritema generalizado ^{8,9,11} , Dermatose bolhosa linear por IgA ^{8,11} , Exantema maculopapular grave ^{8,9,10,11} , Dermatite de contato sistêmica ^{8,9} , Urticária e/ou angioedema ^{8,9,10,11} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{8,9,10,11} , Necrólise epidérmica tóxica ^{8,10,11} , Erupção cutânea com eosinofilia ^{8,11} , Erupção medicamentosa fixa bolhosa generalizada ⁽⁶⁾ , Pustulose exantemática generalizada aguda ^{8,9,10} , Vasculite sistêmica/reação semelhante à doença do soro ^{8,11} , Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> ¹⁰	8. ROMANO <i>et al.</i> , 2019. 9. Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011) 10. www.micromedexsolutions.com 11. Bulário da ANVISA.
PENICILINAS	AMOXICILINA + CLAVULANATO	Fadiga ¹² , Coceira ¹² , Icterícia ¹² , Perda de apetite ¹² , Monilíase ⁸ , Diarreia ^{8,10,11} , Urticária ^{9,10,11} , Fezes moles ^{9,10} , Náuseas ^{9,10,11} , Vômitos ^{9,10,11} , Vaginite ^{9,10,11} , Anafilaxia ^{10,11} , Angioedema ^{10,11} , Doença do soro ^{10,11} , Hepatotxicidade ^{10,11} , Erupções cutâneas ^{8,10,11} , Desconforto abdominal ^{8,11} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{10,11} , Necrólise epidérmica tóxica ^{10,11} , Diarreia por <i>Clostridium difficile</i> ^{10,11} , Pustulose exantemática generalizada aguda ^{10,11} , Lesão hepática induzida por drogas idiossincrática (DILI) ¹²	9. Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com 11. Bulário da ANVISA. 12. deLEMONS <i>et al.</i> , 2016.

continua...

CLASSE	MEDICAMENTOS	ESPECIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
PENICILINAS	AMPICILINA SÓDICA	Odinofagia ¹³ , Hepatopatia ¹³ , Estomatite ^{9,11,13} , Lesões hemorrágicas ¹³ , Linfonodos palpáveis ¹³ , Insuficiência renal aguda ^{11,13} , Conjuntivite purulenta ¹³ , Lesões erosivas dolorosas e sangrantes ¹³ , Envolvimento do trato respiratório ¹³ , Múltiplas lesões sangrantes Crostas na cavidade oral ¹³ , Eritema multiforme ^{9,10,11} , Dermate esfoliativa ⁹ , Erupção cutânea ^{9,10,11} , Urticária ^{9,10} , Língua negra e pilosa ⁹ , Diarreia ^{9,10,11} , Enterocolite ⁹ , Glossite ⁹ , Náusea ^{9,11} , Colite pseudomembranosa ⁹ , Dor na boca ou na língua ⁹ , Vômito ^{9,10,11} , Agranulocitose ^{9,10,11} , Anemia ⁹ , Anemia hemolítica ^{9,10,11} , Eosinofilia ⁹ , Leucopenia ⁹ , Trombocitopenia púrpura ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com 11. Bulário da ANVISA. 13. ÁVILA <i>et al.</i> , 2019.
PENICILINAS	AMPICILINA + SULBACTAM	Febre ¹⁴ , Linfadenopatia ¹⁴ , Lesão renal aguda ¹⁴ , Síndrome de DRESS ¹⁴ , Erupção cutânea morbiliforme ^{11,14} , Anormalidades hematológicas ^{11,14} , Manifestações de múltiplos órgãos incluindo o rim ¹⁴ , Dor no local da injeção (I.M. e I.V.) ^{9,10,11} , Erupção cutânea ^{9,10,11} , Diarreia ^{9,10,11} , Tromboflebite ^{9,11} , Reação alérgica (pode incluir doença do soro) ⁹ , Urticária ⁹ , Broncoespasmo ⁹ , Hipotensão ⁹ , Colite por Clostridium difficile ¹⁰ , Diarreia por Clostridium difficile ¹⁰ , Hepatotxicidade ¹⁰ , Neutropenia ¹¹ , Leucopenia ¹¹ , Cefaleia ¹¹ , Vômito ¹¹ , Rash ¹¹ , Prurido ¹¹ , Fadiga ¹¹ , Indisposição ¹¹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 14. TEODORO <i>et al.</i> , 2013.
MACROLÍDEOS	AZITROMICINA	Diarreia ^{9,11,15} , Prurido ^{9,10,11,15} , Anemia ^{11,15} , Prolongamento do intervalo QT ^{10,11,15} , Doenças e alterações cardíacas ^{9,10,11,15} , Doenças gastrointestinais ^{9,10,11,15} , Doenças do tecido cutâneo e subcutâneo ^{9,10,11,15} , Doenças hepatobiliares ^{9,10,11,15} , Reações hematológicas ^{9,10,11,15} , Dor abdominal ^{9,10} , Cólicas ⁹ , Vômitos ^{10,11} , Vaginite ⁹ , Náusea ^{9,10} , Torsades de pointes ^{10,11} , Pustulose exantemática generalizada ¹⁰ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁰ , Necrólise epidérmica tóxica ¹⁰ , Estenose pilórica hipertrófica congênita ⁹ , Necrose hepática ⁹ , Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos ^{9,11} , Síndrome de Eaton-Lambert ¹⁰ , Crise miastênica ¹⁰ , Erosão da córnea ¹⁰	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 15. MELO <i>et al.</i> , 2021.
CEFALOSPORINAS	CEFALEXINA	Eosinofilia ^{9,11,16} , Espongiose moderada ¹⁶ , Bolhas tensas íntegras ¹⁶ , Crostas e máculas hipocrômicas ¹⁶ , Formação de bolha na camada córnea ¹⁶ , Infiltrado inflamatório com eosinófilos na derme ¹⁶ , Angioedema ^{9,10,11} , Erupção cutânea ^{9,11} , síndrome de Stevens-Johnson ^{9,10,11} , Necrólise epidérmica tóxica ⁹ , Dor abdominal ^{9,11} , Aumento de ALT ^{9,11} , Aumento de AST ^{9,11} , Icterícia ⁹ , Colestática ⁹ , Artralgia ⁹ , Tontura ⁹ , Dor de cabeça ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 16. LONCHIATI <i>et al.</i> , 2021.
CEFALOSPORINAS	CEFALOTINA SÓDICA	Febre ^{9,11,17} , Mialgia ^{11,17} , Artralgia ^{7,11} , Exantema macular ^{9,11,17} , Erupção cutânea macular ^{9,11,17} , Artralgia de pequenas articulações ^{9,11,17} , Urticária ⁹ , Diarreia ¹¹ , Náuseas ¹¹ , Vômitos ¹¹ , Diminuição do clearance de creatinina ¹¹ , Doença do soro ^{11,17}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10. www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 17. SEPÚLVEDA-BARBOSA <i>et al.</i> , 2022.

continua...

CLASSE	MEDICAMENTOS	ESPECIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
CEFALOSPORINAS	CEFAZOLINA	Alergia ¹⁸ , Nefropatia ^{9,10,11,18} , Anafilaxia ^{10,11,18} , Infecção por <i>C. difficile</i> ^{9,10,11,18} , Reações cutâneas graves ¹⁸ , Aumento de ALT ^{9,11} , Aumento de AST ^{9,11} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{9,10,11} , BUN aumentado ⁹ , Creatinina sérica aumentada ⁹ , Insuficiência renal ⁹ , Síndrome de Stevens-Johnson ⁹ , Diarreia ^{9,11} , Náuseas ^{9,11} , Vômitos ^{9,11} , Anafilaxia ^{9,10,11} , Prurido ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA.. 18. MACY, E.MS, MD, CONTRERAS, R. MS, 2015
CEFALOSPORINAS	CEFOTAXIMA SÓDICA	Urticária ^{11,19} , Angioedema ¹⁹ , Anafilaxia ¹⁹ , Rash cutâneo ^{11,19} , Mioclonias ¹⁹ , Confusão ^{11,19} , Convulsões ^{11,19} , Náuseas ^{9,10,11,19} , Vômitos ^{9,10,11,19} , Diarreia ^{9,10,11,19} , Dor abdominal ^{11,19} , Agranulocitose ^{9,19} , Leucopenia ^{11,19} , Plaquetopenia ¹⁹ , Eritema multiforme ^{9,19} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{10,11,19} , Necrólise epidérmica tóxica ^{9,10,11,19} , Aumento de enzimas hepáticas e icterícia ^{11,19}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 19. HINCAPIÉ MORALES <i>et al.</i> , 2021.
CEFALOSPORINAS	CEFTRIAXONA	Cefaléia ²⁰ , Tontura ²⁰ , Oligúria ^{11,20} , Prurido ²⁰ , Exantema ^{11,20} , Urticária ²⁰ , Edema ²⁰ , Tremores ²⁰ , Eosinofilia ^{9,10,11,20} , Leucopenia ²⁰ , Reações anafiláticas ^{11,20} , Granulocitopenia ^{11,20} , Anemia hemolítica ²⁰ , Trombocitopenia ^{9,10,11,20} , Dermatite alérgica ²⁰ , Eritema multiforme ^{10,20} , Alteração das enzimas hepáticas ^{9,11,20} , Sedimento cálcico na vesícula biliar ^{11,20} , Elevação da creatinina sérica ^{9,20} , BUN aumentado ⁹ , Kernicterus do recém-nascido ¹⁰	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 20. ZANONI, R. D. <i>et al.</i> , 2023.
QUINOLONAS	CIPROFLOXACINO	Febre ^{9,21} , Rash cutâneo ²¹ , Edema ^{11,21} , Eosinofilia ²¹ , Lesões da pele com mudança de coloração ²¹ , Parada cardiorrespiratória ¹⁰ , Infarto do miocárdio ¹⁰ , Intervalo QT prolongado ¹⁰ , Síncope ¹⁰ , Torsades de pointes ¹⁰ , Aumento de ALT ^{9,11} , Aumento de AST ^{9,11} , Síndrome de Guillain-Barré ¹⁰ , Náuseas ^{9,11} , Vômitos ^{9,11} , Diarreia ^{9,10,11} , Hipoglicemia ¹⁰	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 21. MENESES <i>et al.</i> , 2022.
LINCOSAMIDAS	CLINDAMICINA	Anafilaxia ^{11,22} , Síndrome de Sweet ²² , Exantema maculopapular ^{11,22} , Reações de hipersensibilidade ^{9,10,11,22} , Dermatose neutrofilica febril aguda ^{11,22} , PEGA (pustulose exantemática generalizada aguda) ^{11,22} , Reações de DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos) ²² , Reações de SDRIFE (exantema intertriginoso e flexural simétrico relacionado a drogas) ²² , Hipotensão ⁹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 22. DILLY, M., GENG, B., 2021.
ANFENICÓIS	CLORANFENICOL	Rash cutâneo ^{11,23} , Anemia ^{9,10,11,23} , Neutropenia ^{11,23} , Náuseas ^{9,11,23} , Vômitos ^{9,11,23} , Diarreia ^{9,11,23} , Efeitos colaterais hematológicos ^{9,10,11,23} , Síndrome cinzenta em recém nascidos ¹⁰ , Anemia aplástica ⁹ , Síndrome de Gray ⁹ , Hepatotoxicidade ¹⁰ , Anafilaxia ^{9,10,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 23. ELIAKIM-RAZ <i>et al.</i> , 2015

continua...

... continuação Tabela 3

CLASSE	MEDICAMENTOS	ESPECIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
CEFALOSPORINAS	CLORIDRATO DE CEFEPIMA	Diarreia ^{9,10,11,24} , Prurido ^{9,11,24} , Desconforto abdominal ^{11,24} , Erupções cutâneas ^{9,10,11,24} , Alterações de enzimas hepáticas ^{9,10,11,24} , Aumento de ALT ^{9,10,11} , Aumento de AST ^{9,10,11} , Hipofosfatemia ^{9,10} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{9,10,11} , Náuseas ^{9,11} , Vômitos ^{9,11} , Diarreia ^{9,11} , Teste direto de Coombs positivo sem hemólise ^{9,10}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 24. LEITE <i>et al.</i> , 2020.
TETRACICLINA	CLORIDRATO DE DOXICICLINA	Esofagite ^{9,10,11,25} , Dor abdominal ^{9,11,25} , Náusea ^{9,10,11,25} , Vômito ^{9,11,25} , Diarreia ^{9,10,11,25} , Hipertensão intracraniana ⁹ , Edema angioneurótico ⁹ , Dermatite esfoliativa ⁹ , Fotossensibilidade ^{9,10} , erupção cutânea ^{9,10} , Hiperpigmentação da pele ^{9,10} , Urticária ^{9,10} , BUN aumentado ⁹ , Síndrome de Stevens-Johnson ^{9,10,11} , Diarreia por Clostridium difficile ¹⁰	29.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 30.www.micromedexsolutions.com. 31. Bulário da ANVISA. 25. ELJAALY <i>et al.</i> , 2023.
AMINOGLICOSÍDEOS	GENTAMICINA	Rubor ²⁶ , Náusea ^{11,26} , Vômitos ^{11,26} , Diarreia ^{11,26} , Hipotensão ²⁶ , Taquicardia ²⁶ , Lesão renal aguda (LRA) ^{9,10,11,26} , Síndrome do homem vermelho ²⁶ , Aumento transitório de enzimas hepáticas como transaminases ^{11,26} , Reações de hipersensibilidade como eosinofilia e exantema ^{11,26} , Instabilidade da marcha ⁹ , Nefrotoxicidade ^{9,10,11} , Ototoxicidade ^{9,10,11} , Paralisia do trato respiratório ¹⁰ , Bloqueio neuromuscular ¹⁰ , Tontura ¹¹ , Vertigem ¹¹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 26. HAYWARD <i>et al.</i> , 2017.
QUINOLONAS	LEVOFLOXACINO	Eosinofilia ²⁷ , Fototoxicidade ²⁷ , Hiperpigmentação ²⁷ , Erupção cutânea ^{9,10,11,27} , Síndrome de sintomas sistêmicos ²⁷ , Síndrome de Stevens-Johnson ^{10,27} , Erupção medicamentosa fixa ²⁷ , Vasculite leucocitoclástica ²⁷ , Náusea ^{9,10,11} , Vômito ^{9,10,11} , Diarreia ^{9,10,11} , Intervalo QT prolongado ¹⁰ , Síndrome de Guillain-Barré ¹⁰ , Aumento da pressão intracraniana ¹⁰ , Hipoglicemia ¹⁰ , Anafilaxia ^{9,10,11} , Miastenia gravis ¹⁰ , Insuficiência renal aguda ^{10,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 27. PATIL <i>et al.</i> , 2020.
CARBAPENÊMICOS	MEROPENEM	Náusea ^{9,10,28} , Vômito ^{9,11,28} , Coceira intensa ^{9,10,11,28} , Erupção cutânea eritematosa ^{9,10,11,28} , Edema ao redor das dobras cutâneas da face e todas as extremidades ²⁸ , Contagem de leucócitos aumentada ^{11,28} , Síndrome de Stevens-Johnson ²⁸ , Reações de hipersensibilidade retardada mediadas por células do tipo IV ²⁸ , Anafilaxia ^{9,10,11} , Hipofosfatemia ^{9,10} , Síndrome de icterícia colestática ¹⁰ , Hipersensibilidade pulmonar ¹⁰ , Dor abdominal ^{9,11} , Agranulocitose ^{9,10,11} , Febre ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 28. SAMEED <i>et al.</i> , 2019.
NITROIMIDAZOL	METRONIDAZOL	Anafilaxia ^{11,22} , Erupções cutâneas ^{9,11,22} , Angioedema ²² , Síndrome de Stevens-Johnson ^{9,10,11,22} , Necrólise epidérmica tóxica ^{10,22} , Dermatite alérgica de contato ²² , Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) ²² , Hepatotoxicidade ^{9,10,11} , Ototoxicidade ^{9,10,11} , Tontura ⁹ , Reação de Jarisch Herxheimer ¹⁰ , Náusea ^{9,10,11} , Vômito ^{9,10,11} , Diarreia ^{9,10,11} , Tromboflebite ¹⁰ , Cistite ⁹ , Urina escurecida ⁹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 22. DILLY, M., GENG, B., 2021.
NITROFURANOS	NITROFURANTOÍNA	Febre ^{11,29} , Tosse ^{9,29} , Dispneia ²⁹ , Náusea ^{9,10,11,29} , Vômito ^{9,10,11,29} , Diarreia ^{11,29} , Prurido ^{11,29} , Calafrios ^{9,29} , Urticária ²⁹ , Lesão hepática ²⁹ , Hepatite aguda ²⁹ , Dor abdominal ²⁹ , Erupções cutâneas ^{9,10,11,29} , Anemia hemolítica ^{10,29} , Neuropatia sensorial ²⁹ , Reação granulomatosa ^{11,29} , Colestase ou Hepatite autoimune ^{9,29} , Hipofosfatemia ^{9,10} , Erupções cutâneas ^{9,10,11} , Síndrome de icterícia colestática ¹⁰ , Colite por C. difficile ⁹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 29. ARI <i>et al.</i> , 2023.
PENICILINA	OXACILINA SÓDICA	Febre ^{9,11,30} , Eosinofilia ^{9,11,30} , Linfócitos atípicos ^{9,10,11,30} , Erupção cutânea pruriginosa ^{11,30} , Placas vermelhas confluentes ³⁰ , Leucopenia com eosinofilia ^{9,11,30} , Náusea ^{9,10,11} , Vômito ^{9,10,11} , Diarreia ^{9,10,11} , Aumento de AST ^{9,10} , Nefrite intersticial aguda ⁹ , Doença do soro ⁹ , Hepatotoxicidade ¹⁰	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 30. SHARPE <i>et al.</i> , 2019.
PENICILINAS	PENICILINA BENZATINA	Cefaleia ³¹ , Mialgia ³¹ , Sudorese ³¹ , Hipotensão ³¹ , Exantema ³¹ , Anafilaxia ^{10,11,31} , Picos febris agudos ^{10,31} , Reação de hipersensibilidade ^{9,10,11,31} , Tromboflebite ¹¹ , Reação de Jarisch Herxheimer ¹⁰ , Teste direto de Coombs positivo ^{9,10} , Insuficiência renal aguda ^{10,11} , Diarreia por Clostridium difficile ¹⁰ , Náusea ^{9,10,11} , Vômito ^{9,10,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 31. PENHA <i>et al.</i> , 2020.

continua...



... continuação Tabela 3

CLASSE	MEDICAMENTOS	ESPECIFICAÇÕES DAS REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
PENICILINAS	PENICILINA POTÁSSICA	Urticária ^{11,32} , Angioedema ³² , Erupção maculopapular ^{11,32} , Hipercalemia ¹⁰ , Nefrite tubulointersticial ¹⁰ , Febre ¹¹ , Náusea ^{9,10,11} , Vômito ^{9,10,11} , Diarreia ^{9,10} , Eosinofilia ^{9,10,11} , Dor no local da injeção ⁹ , Anemia hemolítica com grandes doses intravenosas ¹⁰	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 32.BELTRÁN-SIERRA <i>et al.</i> , 2016
PENICILINAS	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	Mal-estar ^{9,10,11,33} , Náuseas ^{9,10,11,33} , Vômitos ^{9,10,11,33} , Leucocitose ^{9,10,11,33} , Taquicardia ^{10,11,33} , Febre progressiva ^{9,10,11,33} , Hemólise extravascular ^{11,33} , Anemia hemolítica imunológica ^{11,33} , Anafilaxia ^{9,10,11} , Aumento das transaminases ⁹ , Erupções cutâneas ^{9,10,11} , Dor no local da injeção ⁹ , Síndrome de Stevens-Johnson ¹⁰ , Agranulocitose ^{9,10,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 33. MARIK, PE., PAREKH, P., 2013.
POLÍPEPTÍDICOS CATIONICOS	POLIMIXINA B	Hiperpigmentação cutânea difusa ^{11,34} , Manchas marron-acastanhadas não pruriginosas ^{9,11,34} , Nefrotoxicidade por necrose tubular aguda ^{9,10,11,34} , Neurotoxicidade (irritabilidade, sonolência, ataxia, parestesia perioral, dormência de extremidades e visão turva) ⁹ , Bloqueio neuromuscular ⁹ , Diarreia por Clostridium difficile ¹⁰ , Parada respiratória ^{9,10}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 30.www.micromedexsolutions.com. 31. Bulário da ANVISA. 34. MELO <i>et al.</i> , 2022.
RIFAMICINAS	RIFAMPICINA	Febre ^{9,10,11,35} , Calafrios ^{9,11,35} , Astenia ^{25,31} , Cefaleia ^{9,11,35} , Mialgia ³⁵ , Danos renais ^{9,10,11,35} , Choque ^{9,10,11,35} , Enjoo ^{9,10,11,35} , Diarreia ^{24,29,30,31} , Vômito ^{9,10,11,35} , Febre ^{9,10,11,35} , Cólica renal ^{9,11,35} , Hepatotxicidade ^{9,10,11} , Trombocitopenia ^{11,35} , Anemia hemolítica ^{9,11,35} , Síndrome Pseudogripal ^{9,11,35} , Reação penfigóide, Agranulocitose ^{9,10} , Insuficiência renal aguda ^{9,10} , Nefrite intersticial ⁹ , Função hepática aumentados ⁹ , Edema ⁹ , Mialgia ⁹ , Leucopenia ⁹ , BUN aumentado ⁹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 35. PIRES <i>et al.</i> , 2021
SULFONAMIDAS	SULFADIAZINA	Porfiria ^{11,36} , Urticária ^{9,10,11,36} , Erupções cutâneas ^{9,10,11,36} , Anemia hemolítica ^{9,10,11,36} , Trombocitopenia ^{9,10,11,36} , Pancreatite aguda ^{11,36} , Forte reação alérgica ^{9,10,11,36} , Distúrbios do trato urinário ^{11,36} , Distúrbios hematopoiéticos ^{9,10,11,36} , Síndrome de Stevens Johnson ^{10,11,36} , Reações de hipersensibilidade ^{11,36} , Necrose hepática fulminante ^{9,10,11,36} , Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ^{11,36} , Náuseas ^{9,10,11} , Vômitos ^{9,10} , Cristalúria ⁹ , Prurido ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 36. MATHEWS <i>et al.</i> , 2015.
AMINOGLICOSÍDEOS	SULFATO DE AMICACINA	Nefrotoxicidade ^{9,10,11,37} , Bloqueio neuromuscular ^{10,11,37} , Redução da filtração glomerular ^{11,37} , Insuficiência renal aguda (IRA) não oligúrica ^{11,37} , Ototoxicidade danos ao nível da cóclea e/ou do aparelho vestibular ^{9,10,11,37} , Parada respiratória ^{9,10} , Febre ¹¹ , Hipotensão ⁹	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 37. RIBEIRO, 2017.
SULFONAMIDAS	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	Porfiria ^{11,36} , Urticária ^{9,10,11,36} , Erupções cutâneas ^{9,10,11,36} , Anemia hemolítica ^{9,10,11,36} , Trombocitopenia ^{9,10,11,36} , Pancreatite aguda ^{11,36} , Forte reação alérgica ^{9,10,11} , Distúrbios do trato urinário ^{11,36} , Distúrbios hematopoiéticos ^{9,10,11,36} , Síndrome de Stevens Johnson ^{10,11,36} , Reações de hipersensibilidade ^{11,36} , Necrose hepática fulminante ^{9,10,11,36} , Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ^{11,36} , Náuseas ^{9,10,11} , Vômitos ^{9,10} , Cristalúria ⁹ , Prurido ^{9,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 36. MATHEWS <i>et al.</i> , 2015
GLICOPEPTÍDEOS	VANCOMICINA	Rash eritematoso ^{11,38} , Náuseas ^{28,29,30,31} , Vômitos ^{9,10,11,38} , Hipotensão ^{10,11,38} , Taquicardia ^{9,10,11,38} , Fraqueza ^{11,38} , Angioedema ^{28,30,31} , Dispneia ^{9,10,11,38} , Anúria ^{11,38} , Uremia ^{11,38} , Síndrome do homem vermelho ^{9,10,11,38} , Espasmos musculares ^{11,38} , Dores no peito e/ou no dorso ^{9,11,38} , Piora importante da função renal ^{9,10,11,38} , Pruriginoso na face, no pescoço e no dorso ^{9,10,11,38} , Hipocalcemia ⁹ , Hipotensão ⁹ , Ototoxicidade ^{9,10,11} , Nefrotoxicidade ^{9,10,11} , Anafilaxia ^{9,10,11}	9.Lexicomp. Wolters Kluwer Clinical Drug Information (2011). 10.www.micromedexsolutions.com. 11. Bulário da ANVISA. 38. DAMASCENO <i>et al.</i> , 2023.

Fonte: Dados da revisão de literatura (2023).

DISCUSSÃO

A incidência das RAMs mais comuns relatadas na literatura consultada foram diarreia, náuseas, vômitos, prurido e urticária, sendo de maior prevalência em antimicrobianos das classes de penicilinas, macrolídeos, cefalosporinas, anfenicóis, tetraciclina, aminoglicosídeos, quinolonas, carbapenêmicos, nitrofuranos, rifamicinas, sulfonamidas e glicopeptídeos. A heterogeneidade dessa incidência pode estar associada a diferentes características das populações estudadas ou ao perfil dos antimicrobianos.

Como algumas publicações não abordaram o número exato de pacientes estudados^{8,19,20,22,26,29,36,37} não houve uma padronização dos dados, o que dificultou a interpretação dos resultados em relação ao quantitativo exato dos pacientes em cada estudo. Assim, a incidência das reações adversas foi estimada pelo número de RAMs relatadas para cada antimicrobiano.

De acordo com revisão sistemática de ROMANO et al.⁸ quanto ao uso de amoxicilina, as respostas de hipersensibilidade imediata a este medicamento, ocorrem no período de 1 a 6 horas após a exposição, e abrangem sintomas como urticária, angioedema e broncoespasmo. Por outro lado, reações não imediatas, como rash maculopapular, pustulose e vasculite, podem se manifestar mais de 72 horas após o contato. Vale ressaltar que a anafilaxia é um evento raro com o uso de amoxicilina, porém não deve ser descartado.

As reações adversas em pacientes são consideradas de alto e baixo risco. Para alto risco, e com manifestações imediatas, foram descritas reações anafiláticas, hipotensão, edema laríngeo, broncoespasmo e manifestações cutâneas imediatas, bem como reações não imediatas como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica e manifestações de órgãos específicos. Já para baixo risco foram citadas reações cutâneas localizadas e sintomas gastrointestinais isolados⁸.

Em conformidade com outros autores, as reações prevalentes se manifestam na pele, apresentando exantema ou urticária, enquanto as restantes foram predominantemente gastrointestinais, especialmente diarreia. As penicilinas são medicamentos prescritos para casos de infecções como faringite, sinusite, antraz cutâneo, infecção de ouvido e infecções do trato gastrointestinal por *Helicobacter pylori* entre outras infecções. A toxicidade por penicilinas, pode causar confusão, alucinações que podem vir a ocorrer com o uso de doses maciças de penicilinas por via intravenosa^{9, 10, 39}.

As RAMs como fadiga, perda de apetite, coceira e icterícia são sintomas de hepatite colestática decorrentes do uso de amoxicilina com clavulanato, bem como casos de lesão hepática, alterações hepáticas leves a moderadas foram observadas em pacientes em uso deste antibiótico¹².

O uso de amoxicilina com clavulanato mostra que a lesão hepática induzida por drogas idiossincráticas (DILI) pode acometer o paciente e levar ao aumento das enzimas hepáticas ou até mesmo a insuficiência hepática grave, levando ao óbito. Esta possui uma incidência mais comum entre homens mais maduros, notando-se uma maior vulnerabilidade nos caucasianos. As manifestações clínicas da DILI podem ocorrer de três tipos, hepatocelular, colestático ou misto. O padrão hepatocelular é caracterizado pelos níveis elevados da enzima alanina transferase (ALT) no sangue, estando duas vezes acima do normal. O tipo colestático ocorre quando os níveis de fosfatase alcalina no sangue são mais que o dobro do limite superior normal, ou quando a razão entre ALT e fosfatase alcalina é igual ou maior que dois. Já o tipo misto, é caracterizado por uma razão entre ALT maior que dois, mas menor que cinco. O choque anafilático e danos renais, incluindo insuficiências renais, são reações adversas raras que ocorrem pelo uso desse

antibiótico^{12, 40}.

A Síndrome de Stevens-Johnson é uma reação de hipersensibilidade mucocutânea rara que se inicia nos primeiros 4 a 28 dias após a ingestão do medicamento que a causou ou após a sua retirada, no caso dos fármacos com meia-vida longa. Neste contexto, AVILA *et al.*¹³ relataram um caso de um paciente do sexo masculino que desenvolveu a síndrome, com aparecimento de lesões 2 dias após o fim do tratamento com a ampicilina sódica, comprometendo 27% da superfície corporal. As manifestações podem ser evidenciadas como hepatopatia, estomatite, lesões hemorrágicas, linfonodos palpáveis, insuficiência renal aguda, conjuntivite purulenta, lesões erosivas dolorosas e sangrantes, e apresentar envolvimento do trato respiratório. Estes dados não se distanciam dos resultados encontrados em pesquisas similares, pois esta síndrome pode ocorrer também com uso de outros antibióticos como amoxicilina, azitromicina, cefazolina, cefotaxima sódica, cloridrato de doxiciclina, levofloxacino, meropenem, piperacilina com tazobactam, sulfadiazina, sulfato de ampicilina e sulfametoxazol com trimetoprima^{8, 15, 19, 25, 34}.

Embora sejam considerados raros os casos de Síndrome de Stevens-Johnson, a monitorização do paciente acometido é muito importante, considerando que os sintomas dessa reação podem vir a ser fatais ao paciente. Essa síndrome, afeta pessoas de diversas faixas etárias e origens étnicas, sendo mais prevalente em homens. A incidência dessa condição tende a aumentar conforme o avanço da idade, especialmente em grupos considerados de maior vulnerabilidade, como aqueles que apresentam comorbidades associadas, predisposição genética ou imunossupressão^{9, 10, 22, 27, 36}.

A síndrome de DRESS foi destacada em 3 estudos, relacionando-se com o uso de ampicilina e sulbactam em associação, ciprofloxacino e clindamicina. Esta síndrome pode

causar rash cutâneo, linfadenopatia, anormalidades hematológicas e manifestações de múltiplos órgãos, incluindo o aumento do volume dos rins nos pacientes com lesão renal aguda. Esta síndrome, apesar do comum acometimento mucocutâneo, se difere da síndrome de Stevens-Johnson pela clínica das lesões e apresentação da doença. As reações adversas com uso de ampicilina + sulbactam incluem manifestações renais graves e alterações em exames laboratoriais como presença de anemia, moderada leucocitose com eosinofilia e sem linfócitos atípicos, elevação de creatinina bem como urinálise apresentando hematúria. Além disso, manifestações de dor no local da injeção são muito comuns nos pacientes, afetando cerca de 10% da população^{14, 21, 22}.

O estudo de Melo *et al.*¹⁵, analisou notificações de reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19, encontrando maior frequência de prolongamento do intervalo QT 33,6% dos casos e esta foi a RAM mais relatada com uso de azitromicina onde o prolongamento médio do QT foi de 513ms, o aumento do intervalo QT propicia o desenvolvimento de arritmias cardíacas, fibrilação ventricular, torsades de pointes e ocorrência de morte cardíaca súbita. Neste contexto são expostas outras RAMs como, diarreia, manifestações cutâneas e hepáticas relacionadas com o uso de azitromicina³⁴.

Cefalexina foi um dos antibióticos destacados como indutor de penfigóide bolhoso, que é a mais comum dermatose autoimune que pode ser desencadeada por fármacos, juntamente com ciprofloxacino e levofloxacino. Em muitos casos a etiologia farmacológica pode ser um indutor de RAMs o que traz malefícios aos pacientes em uso destes medicamentos¹⁶.

A cefazolina é muito utilizada como profilaxia pré-cirúrgica, com a finalidade de diminuir a probabilidade de ocorrência de infecções no sítio cirúrgico, o seu uso pode ocasionar alergia, anafilaxia, nefropatia e in-

fecções por *Clostridium difficile*. Cefalosporinas têm potencial para induzir efeitos no estado mental, manifestando-se por meio de mioclonias, confusão, convulsões e outros distúrbios do sistema nervoso, especialmente em indivíduos com comprometimento da função renal. Destaca-se que a disfunção renal desempenha um papel significativo nesse contexto, uma vez que as cefalosporinas demonstram alta capacidade de penetração no líquido cefalorraquidiano. A cefazolina e a ceftriaxona apresentam o potencial de induzir insuficiência renal aguda, principalmente em indivíduos que possuem fatores de predisposição, como diabetes e hipertensão^{18,19,41}.

As reações adversas associadas aos beta-lactâmicos, em particular à piperacilina/tazobactam, podem incluir febre, taquicardia, mal-estar e efeitos neurológicos como comportamento anormal, confusão, delírio e desorientação. Além disso, o risco de insuficiência renal aguda é acentuado quando esses medicamentos são usados em conjunto com outros agentes nefrotóxicos, e distúrbios adicionais podem se manifestar. Entre as manifestações, destaque-se afecções em aspectos hematológicos e do sistema linfático, bem como no sistema hepatobiliar, em tecidos cutâneos e subcutâneos, e distúrbios gastrointestinais, juntamente com complicações em afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos^{33, 42, 43, 44, 45}.

Gentamicina, sulfato de ampicacina e vancomicina são medicamentos considerados marcadores da farmacovigilância no hospital em estudo e têm potencial de provocar prejuízo à audição e à função renal em indivíduos suscetíveis, especialmente em pacientes neonatos ou idosos, dado que a principal via de excreção desses medicamentos é através dos rins. Quando não há alternativas ao tratamento com gentamicina e sulfato de ampicacina é importante monitorar rigorosamente a função renal dos pacientes e a dosagem sérica quanto ao uso da gentamicina^{46, 47}.

Quanto à gentamicina e ao sulfato de ampicacina, a nefrotoxicidade associada aos aminoglicosídeos resulta na indução de in-

suiciência renal aguda não oligúrica, assim como na diminuição da taxa de filtração glomerular. Esses efeitos costumam se manifestar após aproximadamente sete dias de tratamento. Neurotoxicidade (vertigens, ataxia), instabilidade da marcha, ototoxicidade (auditiva e vestibular), nefrotoxicidade, diminuição da depuração de creatinina são RAMs características desses antibióticos. A gentamicina está mais relacionada com os danos vestibulares e aumento da excreção de sódio, cálcio e magnésio, enquanto a ampicacina aos danos cocleares. Se tratando da reação neurológica, que pode ser correlacionada com o bloqueio neuromuscular, os pacientes com condições que impactam a junção neuromuscular e aqueles que estão sob o efeito de medicamentos que prolongam o bloqueio neuromuscular, especialmente bloqueadores de canais de cálcio, devem ter cautela ao utilizar os aminoglicosídeos^{26, 37}.

A vancomicina tem entre as RAMs uma incidência significativa de nefrotoxicidade, ototoxicidade, trombocitopenia, necrose tubular aguda, neutropenia, flebite e uma condição relacionada à liberação de histamina conhecida como síndrome do homem vermelho que pode ser causada a partir da infusão rápida deste medicamento. Em certas situações, esta condição pode ser acompanhada por sinais e sintomas potencialmente perigosos, como náuseas, vômitos, hipotensão, taquicardia, fraqueza, angioedema, espasmos musculares, falta de ar e dores no peito e/ou dorso. Além disso, essa reação pode vir acompanhada de uma piora da função renal, manifestada por anúria e uremia, podendo levar o paciente à hemodiálise^{38, 48}.

Sempre que possível deve-se evitar o uso de vancomicina nos pacientes idosos, principalmente aqueles acima dos 80 anos, justamente pelo fato de ser um fármaco pouco metabolizado, em que apenas uma pequena parcela da dose administrada (aproximadamente 5%) passa por processos metabólicos, com excreção predominantemente pela via renal, sendo eliminada de 75% a 90% por meio da filtração glomerular. A vancomicina deve ter os intervalos entre as doses ajusta-

dos nos pacientes com insuficiência renal, e é importante salientar que o tempo ideal de infusão deste medicamento é $\leq 5\text{mg/mL}$ na velocidade de $< 15\text{mg/min}$ e $< 1\text{g por hora}$ ⁴⁷.

Os resultados deste estudo corroboram com achados prévios nas literaturas condizentes sobre o uso de antimicrobianos e RAMs, em que reações adversas cutâneas são as manifestações mais frequentes associadas ao uso de antibióticos. Erupções maculopapulares, urticária, prurido foram os tipos mais comumente relatados pelos autores nos casos analisados. Outros sintomas comumente descritos foram diarreia, náuseas e vômitos. E o hematológico, com anemia, leucopenia e outras citopenias. Insuficiência renal e hepatotoxicidade também foram evidenciadas como importantes reações adversas a serem monitoradas^{9, 10}.

Nesse sentido, é fundamental estar atento às possíveis reações para garantir a segurança dos pacientes durante o tratamento. A tabela de reações x medicamentos serve como uma valiosa fonte de referência para profissionais de saúde e demais interessados no estudo das RAMs aos antimicrobianos, permitindo uma compreensão mais abrangente e específica dos desafios associados ao uso de tais medicamentos.

Os princípios ativos desses medicamentos são potenciais desencadeadores de RAMs, mas também deve-se considerar os excipientes, que mesmo considerados inertes podem contribuir para as reações adversas associadas aos medicamentos. Atualmente, compreende-se que os excipientes também são compostos que têm o potencial de influenciar diretamente no perfil de segurança dos

medicamentos, podendo desempenhar um papel significativo na ocorrência de diversos efeitos adversos. Portanto, a avaliação abrangente das substâncias utilizadas na formulação de medicamentos é essencial para uma compreensão completa das potenciais reações adversas, considerando não apenas os princípios ativos, mas também os excipientes⁴⁹.

A farmacovigilância pode contribuir muito prevenindo e detectando as RAMs que ocorrem com o uso dos antimicrobianos, garantindo a prevenção da resistência bacteriana e na avaliação, identificação e mitigação de questões associadas a medicamentos, tais como interações medicamentosas e a utilização adequada de antibióticos. Além disso, a presença de diferentes tipos de reações, como manifestações hepáticas, síndromes graves, reações de hipersensibilidade, e outras condições, realça a importância da farmacovigilância para o acompanhamento e a notificação desses eventos. A diversidade de autores e fontes dos artigos evidenciam a extensão global dos desafios de segurança, ressaltando a importância de uma abordagem colaborativa para compreender e reduzir esses riscos^{16,18}.

O farmacêutico tem um papel fundamental na participação ativa da farmacovigilância para garantir um cuidado de saúde seguro e eficaz. Seu envolvimento contribui não apenas para a identificação de problemas relacionados a medicamentos, mas também para a implementação de medidas preventivas e educativas que impactam positivamente na qualidade do cuidado prestado aos pacientes⁵⁰.

CONCLUSÃO

As infecções associadas à assistência em saúde representam um grave problema de saúde pública, afetando muitos pacientes. Esta realidade é particularmente preocupante, considerando não apenas o impacto direto na saúde dos pacientes, mas também os custos associados ao tratamento dessas infecções. O

uso excessivo de antimicrobianos tem contribuído para o aumento da resistência bacteriana e aparecimento de reações adversas a estes medicamentos.

Por meio de uma revisão de literatura, a abordagem deste trabalho destacou as múltiplas reações adversas associadas aos anti-

microbianos, transformada em ferramenta educacional, sendo que as mais prevalentes nos estudos foram: sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos, reações de hipersensibilidade e reações como erupções cutâneas, prurido e urticária.

Síndromes raras que acometem de forma grave os pacientes devem ser monitoradas para melhor manejo de tratamento ao paciente. A realização de instrumentos de consulta, como a ferramenta criada neste estudo, vai de encontro a ideia de construção de estratégias

preventivas a essas afecções pode contribuir significativamente para aprimorar a segurança no uso de medicamentos.

Embora algumas reações sejam consideradas raras como, ototoxicidade e danos ao nível da cóclea e/ou do aparelho vestibular e nefrotoxicidade 2%, agranulocitose insuficiência renal, hepatotoxicidade prolongamento no intervalo QT que correspondem a 3%, além de, angioedema representado cerca de 4%, lesão renal e síndrome do homem vermelho que condiz a 1%.

Declaração de autor CRediT

Conceitualização: Silva, RO; Costa, JM. Metodologia: Silva, RO; Costa, JM; Santos, LPSR; Araújo, LU. Validação: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC. Análise estatística: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC. Análise formal: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC. Investigação: Silva, RO; Costa, JM; Moreira, JO; Lima, PDA; Araújo, LU. Recursos: Silva, RO; Costa, JM. Redação - preparação do rascunho original: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC. Redação - revisão e edição: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC; Santos, LPSR. Visualização: Silva, RO; Costa, JM; Souza, GC; Moreira, JO; Lima, PDA; Araújo, LU. Supervisão: Costa, JM. Administração do projeto: Silva, RO; Costa, JM.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2316, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União. 1998. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvsm/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998
2. Todescatto CG, Lago Salame A, Dalzochio T. Prevalência e mecanismos de resistência antimicrobiana em amostras de swabs de vigilância de pacientes internados em uma unidade hospitalar de Nova Prata, RS. Saúde (Sta. Maria) [Internet]. 2023; 48(1). Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/71277>
3. OMS. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
4. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. Pathogens [Internet]. 2021; 10(10):1310. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10101310>
5. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. Pharmacological Research [Internet]. 2005;51(3):269-74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2004.09.004>
6. Zanelato Leomar Camargo, Nunes Jucélia da Silva. Farmacovigilância como ferramenta de gerenciamento de riscos visando à segurança do paciente [Trabalho de conclusão de curso]. Faculdade de Farmácia; 2020. Disponível em: <http://repositorio.fae.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/2874>
7. Silva DC, Lima PB, Araújo ALF. A importância do Farmacêutico Clínico no ambiente hospitalar para orientação quanto ao uso racional de antimicrobianos. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 599-606.
8. Romano A, Atanaskovic M, Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. Allergy [Internet]. 2020; 75(6):1300-15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14122>
9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldmans MP & Lance LL. Lexicomp Drug Information Handbook (19th Edition). Lexicomp. 2011.
10. MICROMEDEX. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2023. Disponível em: www.micromedexsolutions.com.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/login>.
12. deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. Digestive Diseases and Sciences [Internet]. 2016; 61(8):2406-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4121-6>
13. Ávila ML, Pimentel Solá, J. M., Cordero Torres, K., Jorge, S., & Morales Espinosa, R. E. Stevens-Johnson syndrome induced by Ampicillin. A case report. Applied Sciences in Dentistry. 2021;2(1). Disponível em: <https://doi.org/10.22370/asd.2021.1.1.2577>
14. Teodoro de Oliveira Thaís Figueiredo Teodoro de Oliveira, et al., editors. Síndrome DRESS com manifestação renal grave. Relato de caso [Internet]. [Anais da Revista da Sociedade Bras de Clínica Médica]; 2016. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/85>
15. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV de, Fleck K, Silva AS do N e, Arrais PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. 2021; 37(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00245820>

- 16.Lonchiati DF, Oliveira BS de, Silva ALF, Souza BS, Carapeba MO, Pivaro LR, et al. PENFIGÓIDE BOLHOSO INDUZIDO POR FÁRMACO: UM RELATO DE CASO. COLLOQUIUM VITAE [Internet]. 2020; 12(2):6-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5747/cv.2020.v12.n2.v290>
- 17.Sepúlveda-Barbosa G, Montoya-Giraldo MA, Restrepo-Chavarriga G, Zuluaga AF. Reacción similar a la enfermedad del suero secundaria al uso de cefalotina: reporte de un caso. Infectio [Internet]. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22354/24223794.1099>
- 18.Macy E, Contreras R. Reações adversas associadas ao uso oral e parenteral de cefalosporinas: uma análise retrospectiva de base populacional. Revista de Alergia e Imunologia Clínica. 2015; 135 (3) 745-752.
- 19.Hincapié Morales PA, García Bastos JL, Mejía Londoño L, Holguín Tamayo A, Uribe Cárdenas PA, Valencia Ortiz NL, Berrouet Mejía MC. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. Med UPB [Internet]. 2021; 40(1):55-64. Disponível em: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/7019>
- 20.Zanoni RD, Toqueton TR, Gasques G de M, Toqueton TR, Aleixo AP, Mendes Filho EB, Viégas J de VO, Bovo TR, de Oliveira ER, Oliveira CR de SF, Mineiro MHL, Malpartida JCA, Farias M, Tsutsui CTT, Rolim Júnior TL, Fracaro AC, Rondina BT, Mourão CFL, Antunes M da C, Amancio FC, Rodrigues ID, Marangoni IP, Santos IC. A ocorrência de eventos adversos com uso de Ceftriaxona. Braz. J. Hea. Rev. [Internet]. 2023; 24;6(1):4220-34. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/57535>
- 21.Meneses-Flores GG, Choque-Chachaima C, Rosa-Mori YA, Cariga-Rojas KK, Chunga-Linares CM. Síndrome DRESS tras corto tiempo de exposicion a ciprofloxacino. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 2022; 35(4):e713. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36393/spmi.v35i4.713>
- 22.Dilly M, Geng B. Reações de hipersensibilidade imediata e retardada a antibióticos: aminoglicosídeos, clindamicina, linezolida e metronidazol. Revisões Clínicas em Alergia e Imunologia. 2021; 1-13.
- 23.Eliakim-Raz N, Lador A, Leibovici-Weissman Y, Elbaz M, Paul M & Leibovici L. Eficácia e segurança do cloranfenicol: juntando-se ao renascimento dos antigos antibióticos? Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Jornal de Quimioterapia Antimicrobiana. 2015; 70 (4), 979-996.
- 24.Leite JM da S, Rocha BP, Moura AK de O, Lins Ísis VF, Cordeiro GBC, Paulo PTC, Teixeira A. Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar. J. Biol. Pharm. Agric. Manag. [Internet]. 2023; 16(2):177-95. Disponível em: <https://revista.uepb.edu.br/BIOFARM/article/view/2206>
- 25.Eljaaly K, Alghamdi H, Almeahmadi H, Aljawi F, Hassan A & Thabit AK. Efeitos adversos gastrointestinais a longo prazo da doxiciclina. O Jornal de Infecção em Países em Desenvolvimento. 2023; 17 (02), 281-285.
- 26.Hayward RS, Harding J, Molloy R, Land L, Longcroft-Neal K, Moore D & Ross JD. Efeitos adversos de dose única de gentamicina em adultos: uma revisão sistemática. Jornal britânico de farmacologia clínica. 2018; 84 (2), 223-238.
- 27.Patil SS, Patil SM, Campbell R, Singh ME, Plotkin M. Alterações de hiperpigmentação aguda induzidas por levofloxacina em um paciente com doença renal crônica. Relatos de Casos em Medicina. 2020.
- 28.Sameed M, Nwaiser C, Bhandari P, Schmalzle SA. Meropenem-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with known type IV penicillin hypersensitivity. BMJ Case Reports [Internet]. 2019; 12(8):e230144. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-230144>
- 29.Ari MM, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology [Internet]. 2023; 13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1148603>
- 30.Sharpe A, Mourad BM, Hardwick CJ, Reilly T, Dweck E, Bondarsky E. Oxacillin-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). American Journal of Case Reports [Internet]. 2019; 20:345-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.913748>
- 31.Penha JS, Rabelo PPC, Lopes GSG, de Sousa SMF, de Sá RC, Palmeira CR, Rolim ILTP. REAÇÕES ADVERSAS E ANAFILÁTICAS APÓS O USO DE PENICILINA BENZATINA EM GESTANTES COM SÍFILIS: REVISÃO INTEGRATIVA. Rev. Uningá [Internet]. 2020; 57(2):83-94. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uninga/article/view/3421>
- 32.Beltrán-Sierra KJ, Sánchez J, Cardona R. Evaluación y caracterización de 125 pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos. Revista Alergia México [Internet]. 2016; 63(3):227-36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v63i3.115>
- 33.Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. BMJ Case Reports [Internet]. 2013; bcr2012007801. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007801>
- 34.Melo AMD de, Neves ABCS, Bacellar FS, Oliveira FLQ de, Lopes SRP, Lima ABC, et al. Hiperpigmentação Cutânea Difusa Induzida por Polimixina B: Um Relato de Caso e Revisão de Literatura / Polymyxin B-Induced Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation: A case report and literature review. ID on line Revista de psicologia [Internet]. 2022; 16(60):794-808. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v16i60.3461>
- 35.Pires CAA, Dos Santos MAL, Biasi BH, Moreira AG, Coimbra AC, Ferreira MC, et al. Análise da ocorrência de reações adversas à poliquimioterapia no tratamento para hanseníase. Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]. 2021; 13(2):e6233. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e6233.2021>
- 36.Mathews SM, V J, Thomas I, Panicker JT, Kuriakose LS. Sulfa Drugs and the Skin. World Journal of Pharmaceutical Research. WJPR - Abstract. World Journal of Pharmaceutical Research [Internet]. 2015. Disponível em: https://wjpr.net/abstract_show/3744
- 37.Ribeiro AMF. Farmacologia dos antibióticos aminoglicosídeos. Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa [Internet]. 2017; Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/6570>
- 38.Damasceno MP dos R, Júlio IG, Rainer JB, Costa AF da. Reação à infusão de vancomicina: relato de caso. Rev. Med. (São Paulo) [Internet]. 2023; 102(1):e-199049. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistad/article/view/199049>
- 39.Lieber NSR, Ribeiro E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. 2012 Jun;15(2):265-74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-790x2012000200004>
- 40.Iwaki MV, Gonçalves ST, Louro E, Furuzawa TA, Santos FCS dos, Moura DR de O, et al. Injúria hepática induzida por medicamentos em pacientes pediátricos. Research, Society and Development [Internet]. 2023; 12(4):e21612438393. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i4.38393>
- 41.Levin ASS. Quais os princípios gerais da profilaxia antibiótica antes de intervenção cirúrgica? Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2002; 48(4):282-282. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302002000400013>
- 42.Lin YF, Yang CH, Sindy H, Lin JY, Rosaline Hui CY, Tsai YC, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions Related to Systemic Antibiotics. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2014; 58(10):1377-85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu126>

43. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2014; 36(11):1489-1511.e4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.020>
44. Hagiya H, Kokado R, Ueda A, Okuno H, Morii D, Hamaguchi S, Yamamoto N, Yoshida H, Tomono K. Association of Adverse Drug Events with Broad-spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single-center Study. *Intern Med*. 2019; 58(18):2621-2625. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.2603-18>.
45. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2017; 177(9):1308. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1938>
46. Rocha CM. Práticas seguras de prescrição, dispensação e administração de antimicrobianos em uti neonatal [Internet]. Disponível em: <https://www.uece.br/mepgeswp/wp-content/uploads/sites/73/2021/06/CLEISE-PRODUTO-ADMINISTRA%C3%87%C3%83O-DE-ANTIMICROBIANOS-EM-UTI-NEONATAL.pdf>
47. Pereira NG, Bandeira C, Lapa J, Sousa MDG de. Bases racionais da antibioticoterapia nos pacientes idosos. Atualização. *Medicina, Ciência e Arte* [Internet]. 2022; 1(2):7-48. Disponível em: <https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/view/18>
48. Bruniera, F. R., et al. "The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review." *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 19.4 (2015).
49. Scadding G. Pediatric allergy medications: review of currently available formulations. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2009; 25(8):2069-79. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990903116875>
50. Pezato TP, Cesaretti MLR. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba* [Internet]. 2015; 17(3):135-9. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/23518>

Recebido: 10 agosto 2024.

Aceito: 23 outubro 2024.

Publicado: 19 novembro 2024.