

# REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DESCRITIVOS SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS

SYSTEMATIC REVIEW OF DESCRIPTIVE STUDIES ON THE USE OF MEDICAMENTS IN HOSPITALIZED CHILDREN

## UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS DESCRIPTIVOS SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS

### RESUMO

Revisar sistematicamente estudos de utilização de medicamentos (EUM) em crianças hospitalizadas publicados na literatura científica internacional, com o objetivo de contribuir para o desenvolvimento desse campo da farmacoe epidemiologia, particularmente na América Latina. Os artigos foram identificados através de revisão nos bancos de dados Medline, Ibict, IPA, Scielo e Lilacs de janeiro de 1966 a janeiro de 2008. Quarenta e três EUM foram identificados, dos quais 28 não atendiam aos critérios de inclusão. Os valores encontrados foram: para média de medicamentos utilizados por paciente (mM/p) = 3,8 (IC 95%: 3,0-4,6); para média de dias de hospitalização por paciente (mH/p) = 7,3 (IC 95%: 5,6-8,9). A revisão sistemática foi útil para evidenciar as limitações dos EUM publicados em oferecer resultados comparáveis que permitam avaliar o uso de medicamentos e os seus determinantes em diferentes contextos, contribuindo assim para uma terapêutica mais eficaz e segura.

Unitermos: Uso de medicamentos. Crianças hospitalizadas. Farmacoe epidemiologia. Estudos de Utilização de Medicamentos.

### ABSTRACT:

The present paper offers a systematic review of descriptive studies published in international scientific journals regarding the use of medicaments in hospitalized children (EUM). The studies included in the analysis were located by searching the databases MEDLINE, IBICT, IPA, SCIELOS and LILACS for the period January 1966 – January 2008. Studies focusing on specific therapy groups or diseases were excluded. Forty-three EUM were identified, 28 of which did not meet the inclusion criteria. The average number of medicaments per patient (mM/p) was 3.8 (CI 95%: 3.0-4.6) and the average number of days of hospitalization per patient (mH/p) was 7.3 (CI 95%: 5.6-8.9). The present systematic review should draw attention to the limitations of published EUM in providing comparable results with which to evaluate the use of medicaments and the determining factors of such use in different contexts, and thus contribute to making therapeutics safer and more efficacious.

Key words: Use of medicaments. Hospitalized children. Pharmacoepidemiology. Studies on the use of medicaments.

### RESUMEN:

Resumo: Una revisión sistemática de estudios de utilización de medicamentos (EUM) en niños hospitalizados publicados en la literatura científica internacional, con el objetivo de contribuir al desarrollo de la farmacoe epidemiología, particularmente en América Latina. Los artículos se identificaron mediante la revisión del MEDLINE, IBICT, IPA, SCIELO y LILACS las bases de datos desde enero 1966 hasta enero de 2010. Cuarenta y tres EUM fueron identificados, de los cuales 28 no cumplieron los criterios de inclusión. Los valores fueron: el número medio de medicamentos utilizados por paciente (mmol / d) = 3,8 (IC 95%: 3,0 a 4,6) el número medio de hospitalización por paciente (MH / p) = 7,3 (IC 95%: 5,6 a 8,9). La revisión sistemática ha sido útil para demostrar las limitaciones de los EUM publicados para proporcionar resultados comparables para evaluar el uso de las drogas y sus factores determinantes en diferentes contextos, contribuyendo así a una terapia más segura y más eficaz.

Palabras clave: El consumo de medicamento, niños hospitalizados Estudios de Utilización de Medicamentos, Farmacoe epidemiología.

Baseado na dissertação de mestrado "Perfil de Utilização de Medicamentos e Monitorização de Reações Adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin" apresentada à Universidade Federal do Ceará em 2002. Edição financiada pela Fundação Cearense de Amparo à Pesquisa (Funcap).

1. Professor Adjunto de Epidemiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

2. Acadêmica de Farmácia de Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

3. Mestrando em Ciências Farmacêuticas -UFC

4. Programa de Pósgraduação em Ciências Farmacêuticas -UFC

Recebido em 21/02/2011

Aprovado em 26/05/2011

Autor para Correspondência:

Djanilson Barbosa dos Santos  
Rua Porto Seguro, 66, Bairro Jardim Cruzeiro, CEP 44020-070  
Feira de Santana, Ba, Brasil

E-mail:  
dejab@bol.com.br

## INTRODUÇÃO

Por motivos éticos, legais e econômicos, pacientes pediátricos não são incluídos em ensaios clínicos realizados durante o desenvolvimento de novos medicamentos, portanto, os efeitos destes em crianças não são conhecidos antes que sejam empregados na prática clínica.<sup>2,40</sup> Com relação a reações adversas esta limitação é ainda mais ampla, de vez que as poucas experiências de ensaio clínico pré-comercialização envolvendo crianças tiveram como foco a eficácia de medicamentos, monitorando apenas de forma secundária a segurança dos mesmos.<sup>6</sup>

Na faixa etária pediátrica, processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos se modificam ao longo do tempo, tornando as crianças particularmente vulneráveis ao uso inadequado de medicamentos.<sup>2,16,40</sup> Como corolário de tais características se verifica a larga utilização, na infância, de medicamentos sem registro ou prescritos para indicações não aprovadas em pediatria.<sup>5,6,46</sup> Em termos gerais é possível afirmar que, após comercializados, os medicamentos passam a ser usados em crianças de forma empírica e muitas vezes questionável.<sup>38</sup> Tal realidade, levou a American Society of Hospital Pharmacists a considerar a população pediátrica como verdadeiros órfãos terapêuticos, constituindo um desafio singular para o provedor de assistência farmacêutica.<sup>40</sup>

Embora tenham sido feitos avanços importantes em farmacologia clínica pediátrica, ainda há carência de informações em muitos aspectos relevantes para a terapêutica na infância, particularmente no que concerne à farmacocinética, farmacodinâmica e farmacoepidemiologia.<sup>13,19,20,42,43</sup> A escassez de investigações sobre o uso de medicamentos na população infantil foi ressaltada por Mathesson em 1992 e Dukes em 1993, apesar do reconhecido desenvolvimento da farmacoepidemiologia em outras áreas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) como sendo aquelas investigações referentes “à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais, e econômicas resultantes”.<sup>53</sup> Tais estudos constituem uma estratégia de racionalização do uso de medicamentos,<sup>37</sup> sendo recomendados como ferramenta para a avaliação da qualidade do serviço prestado, para a comparação dos padrões de prescrição médica e para a redução dos custos de hospitalização.<sup>10,18</sup>

O presente trabalho tem como objetivo reunir e avaliar os resultados de EUM publicados, na literatura científica internacional e nacional, nos quais foi investigado o emprego de medicamentos em crianças hospitalizadas. Pretende-se, através desta revisão sistemática, utilizando parâmetros estatísticos como média e intervalo de confiança, contribuir criticamente para o desenvolvimento de investigações que sejam um instrumento eficaz na promoção do uso adequado de medicamentos em pediatria, particularmente no Brasil, onde a farmacoepidemiologia começa a se desenvolver.

## METODOLOGIA

### Local de realização e período dos estudos analisados

Foram levantados estudos descritivos de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos internados, realizados em quaisquer países, publicados entre janeiro de 1966 a janeiro de 2007.

### Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Foram incluídos estudos descritivos prospectivos e retrospectivos de utilização de medicamentos em pediatria realizados exclusivamente em ambiente hospitalar, que contivessem dados gerais dos pacientes internados em enfermaria pediátrica geral e informações consideradas suficientes sobre o perfil de utilização de medicamentos, bem como uma das seguintes variáveis: número médio de medicamentos utilizados por paciente e média de dias de hospitalização. Foram excluídos os estudos focalizados em morbididades ou tratamentos farmacológicos específicos e as publicações que não forneceram os dados individuais dos pacientes e as variáveis referidas nos critérios de inclusão.

### Estratégia de pesquisa e procedimentos de revisão

Foi realizada uma revisão sistemática para identificar os estudos que

atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos. Para isso, pesquisaram-se os bancos de dados Medline, de janeiro de 1966 a janeiro de 2007; Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (Ibict), de janeiro 1982 a janeiro de 2007; International Pharmaceutical Abstracts (IPA), de janeiro 1966 a janeiro de 2007; Literatura Latinoamericana y Del Caribe em Ciências de la Salud (Lilacs), de 1982 a janeiro de 2007; e Scielo, de 1980 a janeiro de 2007. As palavras-chave utilizadas foram: “drug utilization”, “drug use”, “drug prescription”, “hospitalized children”, “paediatric hospital”, “hospitalized paediatric patients”, “utilização de medicamentos”, “uso de medicamentos”, “prescrição de medicamentos”, “crianças hospitalizadas”, “hospital pediátrico”, “pacientes pediátricos hospitalizados”. Os resumos/abstracts selecionados através da pesquisa nos bancos de dados foram examinados em busca de artigos que atendessem aos critérios de seleção. Completou-se a revisão através de minuciosa análise da bibliografia referida nos artigos identificados pelo método acima.

Foram coletadas informações sobre variáveis referentes à população de pacientes envolvidos nos estudos, tais como: sexo, idade, história medicamentosa, diagnóstico, tempo de permanência no hospital, média de dias de hospitalização; e dados relativos aos tratamentos: número médio de medicamentos por prescrição, frequência de prescrição por grupo terapêutico.

## RESULTADOS

Foram identificados, nas fontes pesquisadas, 43 artigos completos sobre o tema “utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas”, dos quais apenas 15 atendiam aos critérios de inclusão. Foram excluídos 28 estudos, 15 porque focalizavam tratamentos farmacológicos específicos (antibióticos – 12 artigos; outros grupos farmacológicos – três artigos), nove porque envolviam grupos de crianças selecionadas pela patologia (infecções das vias respiratórias – cinco estudos; meningites – três estudos; Aids – um estudo) e quatro porque não informavam nenhuma das duas variáveis exigidas para a inclusão. Dois dos trabalhos identificados, através do banco de dados Lilacs, haviam sido realizados no Brasil, 29,35 mas não puderam ser incluídos na revisão, por não atenderem os critérios de inclusão.

As características gerais dos 15 estudos incluídos na revisão sistemática são apresentadas na Tabela 1. Observamos que 80% tiveram delineamento prospectivo e 40% incluíram crianças atendidas em instituições exclusivamente pediátricas. Os estudos analisados foram realizados em oito países diferentes, sendo dois da Inglaterra, cinco dos Estados Unidos da América, um da Índia, dois da Espanha, um do Chile, dois da Escócia, um da Nigéria e um do Zimbábue. O período em que os estudos foram realizados incluiu cinco estudos na década de 1970, cinco nos anos 80 e cinco na década de 90.

A duração acumulada das investigações foi de 128 meses (10,7 anos), que variou de 3 a 36 meses (XMédia=9,9 meses; DPDesvio Padrão=8,2 meses). A idade dos pacientes foi relatada em seis estudos, variando de 1,5 a 6,8 anos, sendo a média de 4,5 anos (DP=1,6 anos; mediana=3,9 anos) (Tabela 1).

Os estudos envolveram um total de 13.995 crianças, variando de 97 a 5.267 crianças, com média de 931,5 crianças (DP=1284,6; mediana=500,0), de neonatos a adolescentes (Tabela 1). Em dois dos trabalhos foram excluídos os pacientes com período de hospitalização menor de 24 horas, pacientes oncológicos e com infecções do tipo HIV.<sup>26,30</sup>

Nove estudos (60%) informaram a classe terapêutica mais prescrita, sendo os antibióticos o grupo mais frequente em seis dos nove estudos (67%). No trabalho de Oviawe (1989), realizado na Nigéria, os antibióticos faziam parte do grupo mais prescrito, o qual envolvia também analgésicos e antipiréticos, antimaláricos e antidiarreicos, correspondendo a 64% dos medicamentos indicados. Segundo os autores, 68% das prescrições de antibióticos eram desnecessárias.<sup>36</sup>

Dez estudos (66,7%) informaram os diagnósticos, sendo a infecção do trato respiratório o mais prevalente em sete dos dez estudos (70%, das investigações). No estudo de Nhachi (1992), realizado no Zimbábue, a gastroenterite é referida como o problema de saúde predominante. Os autores desta última investigação sugerem que os seus resultados não são conclusivos devido a falhas nos registros médicos (medicamentos prescritos e peso dos pacientes).<sup>34</sup>

A única variável quantitativa apresentada em todos os trabalhos foi o

número médio de medicamentos por paciente, que variou de 1,5 a 7,6, com média de 3,8 medicamentos/paciente (DP=1,4; mediana=3,8). A média geral estimada foi de 3,8 (IC 95%: 3,0–4,6) medicamentos/paciente (Tabela 1).

Apenas nove dos 15 trabalhos analisados (60%) informaram o número médio de dias de hospitalização por paciente, que variou de 3,2–9,0 dias, com média de 7,3 dias (DP=2,1; mediana=7,9).<sup>3,7,14,23,26,30,31,34,50</sup> A Tabela 1 mostra a média geral estimada, que foi de 7,3 (IC 95%: 5,6–8,9) dias de hospitalização/paciente.

## DISCUSSÃO

Este trabalho representa uma tentativa de integrar os resultados de estudos de utilização de medicamentos envolvendo crianças hospitalizadas, utilizando uma revisão sistemática. Embora existam críticas em relação à revisão sistemática, este modo de revisão da literatura vem ganhando cada vez mais relevância na literatura médica. Um grande problema neste tipo de análise é quando envolve estudos realizados com metodologias diversas, consistindo para o investigador uma grande dificuldade definir os critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos a serem analisados.<sup>52</sup> Segundo Wolf (1986), a comparação de estudos muito diferentes é como se comparar “maças e laranjas”, e a definição rigorosa dos critérios de inclusão dos estudos objetiva solucionar tal problema.<sup>52</sup> Por outro lado, a medida em que se aumentam as restrições para a inclusão, reduz-se o número de estudos abarcados pela revisão, perdendo-se a capacidade de evidenciar o panorama das publicações sobre o assunto, o que não ocorre em uma revisão simples. Corre-se também o risco de excluir artigos relevantes para a compreensão do problema em estudo.

No presente trabalho, por exemplo, foram excluídas as investigações centradas no uso de tratamentos farmacológicos específicos, motivando a rejeição de 15 trabalhos. Tal exigência foi fundamental visto ter evitado a inclusão de estudos muito diferenciados dos demais, que poderiam levar a conclusões inadequadas.

A pesquisa da literatura em nosso trabalho envolveu a utilização dos bancos de dados computadorizados Medline, Ibict, IPA, Scielo e Lilacs. Tivemos o cuidado de, ao identificar cada trabalho, conferir todas as referências listadas, na tentativa de localizar possíveis artigos suplementares. Garfield (1991) assinala que, a depender da área revisada, pode-se ter um grande número de falsos-positivos (estudos irrelevantes identificados) e número não conhecido de falsos negativos (estudos relevantes não encontrados). Assim, é possível que não se tenha recuperado algum artigo que pudesse ser incluído na revisão. Todavia, levando em consideração que o Medline é largamente utilizado na prática médica, indexando grande número de publicações, e que as palavras-chave empregadas nos tenham parecido suficientemente abrangentes, é razoável supor que os artigos relevantes tenham sido identificados.

### Média de medicamentos/paciente

A média total dos estudos incluídos na revisão – de 3,8 medicamentos/paciente pediátrico internado – é diferente do que se verifica em estudos com populações adultas, que apontam em torno de 5,0 medicamentos/paciente.<sup>22,23,30,31</sup> No estudo de Moreland (1978), tenta-se explicar as diferenças significativas no uso de medicamentos entre as duas faixas etárias pela diversidade do espectro de doenças e pela existência de patologias múltiplas no grupo de mais idade. Na faixa etária menor, por exemplo, a incidência mais elevada de convulsões e de infecções das vias respiratórias superiores responderia pelo uso aumentado de anticonvulsivantes e descongestionantes.<sup>31</sup>

Sete dos estudos incluídos na revisão (47%) apresentaram estimativas do número médio de medicamentos/paciente fora do intervalo de confiança da média geral estimada (3,8; IC: 3,0-4,6) sendo quatro valores abaixo do limite inferior e três acima do limite superior do intervalo de confiança. A média geral de medicamentos/paciente e o seu intervalo de confiança sugerem que estes seriam os valores adequados ou esperados de utilização, por serem os mais frequentes em diversos países; os estudos envolvidos nesse intervalo de confiança foram melhor delineados, o que daria confiabilidade aos resultados computados na meta-análise. No entanto, os valores mínimo

e máximo estão muito dispersos em relação aos demais (Tabela 1).

O valor mínimo (1,5 medicamentos/paciente) corresponde a um estudo prospectivo realizado em Liverpool-Inglaterra em 1984 durante seis meses, envolvendo um total de 268 crianças, cuja faixa etária não foi relatada.<sup>4</sup> Tal resultado é distinto do estimado por Turner posteriormente (1999) em um seguimento de 1.046 internações de pacientes de 0-18 anos, realizado em outro hospital terciário de Liverpool (4,3 medicamentos/paciente).<sup>47</sup> A carência de informações mais completas nos impede de comparar os dois trabalhos.

O valor máximo incluído na meta-análise (7,6 medicamentos/paciente) foi estimado por Mitchell em um estudo prospectivo desenvolvido em um hospital terciário de Boston – EUA, de 1974 a 1977;<sup>30</sup> em investigação semelhante na mesma cidade, em 1972, Lawson havia encontrado uma média de 4,3 medicamentos/paciente.<sup>23</sup> Esta diferença poderia ser atribuída a mudanças históricas no consumo de medicamentos, heterogeneidade relativa à amostra e à complexidade das doenças tratadas. Excluindo-se os dois valores extremos, a média geral passaria a ser de 3,7 medicamentos/paciente (IC 95%: 3,2 a 4,2), o que incluiria um número menor de estimativas.

As diferenças na quantidade de medicamentos/paciente refletem, provavelmente, diferenças na faixa etária das crianças envolvidas nos estudos, na complexidade dos quadros nosológicos tratados, no grau de acesso a medicamentos, como também nas características da prática clínica nos distintos cenários onde os estudos foram desenvolvidos. Sabe-se que a utilização de medicamentos tem diversos determinantes e é extremamente dinâmica, tornando complexa a análise comparativa no tempo ou em contextos diferentes. A escassez de informações precisas e detalhadas nos trabalhos analisados na presente revisão impossibilita extrair conclusões que possam ser generalizadas.

### Média de dias de hospitalização/paciente

Quanto à média de dias de hospitalização/paciente, quatro dos nove EUM (44%) apresentaram-se fora do intervalo de confiança da média geral estimada (7,3; IC 95%: 5,6–8,9). Esta média, juntamente com seu intervalo de confiança, determina o período de permanência hospitalar mais comum em instituições pediátricas para o tratamento das patologias presentes nos estudos selecionados para a revisão presente. Apenas dois valores são inferiores à média, enquanto os sete demais posicionam-se à direita da mesma. É evidente uma tendência para valores mais altos, o que seria reforçado com a exclusão da estimativa inferior que é mais discordante. O valor mínimo (3,2 dias de hospitalização/paciente) foi observado em um hospital do Chile<sup>14</sup> e o máximo (9,0 dias de hospitalização/paciente) em Boston – EUA<sup>23</sup> em investigações de desenho semelhante. O valor estimado por Lawson, 1972, aproxima-se do referido por Mitchell, 1979, em EUM também realizado em instituições da mesma cidade.

No estudo de Nhachi (1992) realizado em dois hospitais da África, a média de dias de hospitalização/paciente foi de 8,8 dias – este valor encontra-se à direita da média geral, dentro do intervalo de confiança. Segundo os autores, a duração da hospitalização era maior em um dos hospitais devido à incidência de casos mais sérios, que requerem um período de recuperação mais longo, por exemplo sepsis, Aids, meningites etc.

A duração da hospitalização está relacionada com as características do hospital e da população atendida; hospitais terciários, de referência, concentram casos mais graves, doenças raras, moléstias crônicas e suas complicações; nos países menos desenvolvidos, concentram também as populações mais pobres. Tudo isso favorece uma maior permanência hospitalar. Medidas administrativas voltadas para, por exemplo, controle de custos ou maior efetividade dos serviços, também se refletem no tempo médio de internação. Por outro lado, o aumento do tempo de hospitalização eleva a chance de exposição a medicamentos e portanto de sofrer uma reação adversa, o que seria uma análise interessante a ser feita mediante estudos desenhados adequadamente.

## CONCLUSÃO

Considerando os problemas relacionados com a aplicação direta dos ensaios clínicos na população pediátrica, os estudos de utilização

de medicamentos devem ser, tanto em países industrializados quanto em países em desenvolvimento, um instrumento prático voltado para a promoção do uso adequado dos medicamentos. Todavia, para que se possa obter resultados que permitam estabelecer perfis comparáveis e avaliar os determinantes do uso de medicamentos, é necessário que tais investigações sejam desenhadas de maneira adequada, com explicitação das definições adotadas, critérios de inclusão e exclusão de pacientes e análise detalhada das variáveis em estudo. As falhas nos registros médicos são um entrave para as investigações retrospectivas, tornando os estudos longitudinais uma ferramenta de uso mais eficiente.

Todavia, em que pesem as limitações apontadas, os EUM, mesmo quando puramente descritivos, nos oferecem um panorama da assistência farmacêutica em cada contexto, permitindo visualizar problemas e apontar soluções.

## REFERÊNCIAS

1. BONATI, M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J. Clin. Pharmacol.*, n.34, p.300-305, 1994.
2. BONATI, M.; IMPICCIATORE, P.; PANDOLFINI, C. The registry of clinical trials in children must be set up. *Br. Med. J.*, n.320, p.1339-1340, 2000.
3. BRYANT, B.G.; MASON, H.L. Nonprescription drug use among hospitalized pediatric patients. *Am. J. Hosp. Pharm.*, n.40, p.1669-73, 1983.
4. CHOONARA, I.A.; HARRIS, F. Adverse reactions in medical inpatients. *Arch. Dis. Child.*, n.59, p.578-580, 1984.
5. CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*, n.80, p.142-145, 1999.
6. CONROY, S.; CHOONARA, I.; IMPICCIATORE, P. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br. Med. J.*, n.320, p.79-82, 2000.
7. DHARNIDHARKA, V.R.; KANDOTH, P. Paediatric inpatient morbidity patterns and drug usage in a teaching hospital serving an underdeveloped area. *Indian J. Public Health*, n.43, p.64-6, 1999.
8. DUKES, M.N.G. Drug utilization studies, WHO Regional Publications European Series n.45, Copenhagen, 1993.
9. ECKERT, G.M.; IOANNIDES-DEMOS, L.L.; MCLEAN, A.J. Measuring and modifying hospital drug use. *Med. J. Aust.*, n.154, p.587-92, 1991.
10. FOSARELLI, P.; WILSON, M.; DE ANGELIS, C. Prescription medications in infancy and early childhood. *Am. J. Dis. Child.*, n.141, p.772-5, 1987.
11. GARFIELD, S.L. Psychotherapy models and outcome research. *An. Psychol.*, n.46: p.1350-1, 1991.
12. GILL, A.M.; LEACH, H.J.; HUGHES, J.; BARKER, C.; NUNN, A.J.; CHOONARA, I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatrica*, n.84, p.438-441, 1995.
13. GILMAN, J.T.; GAL, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin. Pharmacokinet.*, n.23, p.1-9, 1992.
14. GONZALEZ, M.G.; CAROCA, C.M.; PARIS, E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, n.36, p.530-533, 1998.
15. HOUTEN, VAN MA.; LUINGE, K.; LASEUR, M.; KIMPEN, J.L. Antibiotic utilisation for hospitalised paediatric patients. *Int. J. Anti-microb. Agents*, n.10, p.161-4, 1998.
16. IMPICCIATORE, P.; CHOONARA, I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, n.48, p.15-8, 1999.
17. JENICEK, M. Meta-analysis in Medicine: where we are and where we want to go. *Journal of Clinical Epidemiology*, n.42, p.35-44, 1989.
18. JONES, J.K. Panel II: Application: the application of criteria to data. *Clin. Pharmacol. Ther.*, n.50, p.629-32, 1991.
19. KAUFFMAN, R.E.; KEARNS, G.L. Pharmacokinetic studies in pediatric patients. *Clin. Pharmacokinet.*, n.23, p.10-29, 1992.
20. KOREN, G.; MACLEOD, S.M. The state of pediatric clinical pharmacology: An international survey of training programs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, n.5, p.489-493, 1989.
21. LAPORTE, J.R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, n.16, p.301-4, 1983.
22. LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *J.A.M.A.*, n.279, p.1200-1205, 1998.
23. LAWSON, D.H. et al. Drug surveillance. Problems and challenges (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program). *Pediatric Clin. North Amer.*, n.19, p.117-129, 1972.
24. LEFF, R.D.; ROBERTS, R.J. Problems in drug therapy for pediatric patients. *Am. J. Hosp. Pharmacol.*, n.44, p.865-70, 1987.
25. LOUIS, T.A.; FINEBERG, H.V.; MOSTELLER, F. Findings for public health from meta-analyses. *Annu Rev. Public. Health*, n.6, p.1-20, 1985.
26. MARTINEZ-MIR, I. et al. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, n.47, p.681-688, 1999.
27. MATHESON, I. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants and children. In: YAFFE, S.J.; ARANDA, J.V. *Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*, 2ed. Philadelphia: W.B. Saunders; p.557-565, 1992.
28. MCKENZIE, M.W. et al. A pharmacist based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *Am. J. Hosp. Pharm.*, n.30, p.898-903, 1973.
29. MEINERS, M.M.A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev. Ass. Med. Brasil*, n.47, p.332-7, 2001.
30. MITCHELL, A.A. et al. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *Am. J. Epidemiol.*, n.110, p.196-204, 1979.
31. MORELAND, T.A. et al. Patterns of drug prescribing for children in hospital. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, n.14, p.39-46, 1978.
32. NAHATA, M.C. Paediatric drug therapy. I - Medication use in hospitalized patients. *J. Clin. Pharm. Ther.*, n.13, p.50-51, 1988.
33. NELSON, W.L. et al. Outpatient systemic anti-infective use by children in the United States, 1977 to 1986. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, n.7, p.505-9, 1988.
34. NHACHI, C.B.I.; KASILO, O.M.J.; NATHOO, S. Drug prescri-

- bing in pediatric in-patients at Harare and Parirenyatwa Central Hospital. *C. Afr. J. Méd.*, n.38, p. 57-62, 1992.
35. OSÓRIO-DE-CASTRO, C.G.S.; PEIXOTO, M.A.P.; CASTILHO, S.R. Câmbio na assistência perinatal como determinante de consumo e diversidade de anti-infecciosos? Estudo em UTI neonatal no Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*, n.18, p.257-267, 2002.
  36. Oviawe O. Prescriber performance in a paediatric general practice clinic of a university teaching hospital. *West Afr J Med* 1989;8: 130-4.
  37. Pepe VLE. Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Rio de Janeiro; 1994.
  38. Rane A. Drug disposition and actions in infants and children. In: Yaffe SJ, Aranda JV ed. *Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.
  39. Rylance GW et al. Use of drugs by children. *B. M. J* 1988;297: 445-7.
  40. Shirkey H. Therapeutic orphans [Editorial]. *Pediatrics* 1999;104: 583-4.
  41. Sinkowitz RL, Keyserling H, Walker TJ, Holland J, Jarvis WR. Epidemiology of vancomycin usage at a children's hospital, 1993 through. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 485-9.
  42. Soumerai SB, Degan DR. Drug prescribing in pediatrics: challenges for quality improvement. *Pediatrics* 1990;86: 782-4.
  43. Spielberg SP. Paediatrics therapeutics and drug utilization. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1992;1: 31-32.
  44. Stewart RB et al. A longitudinal evaluation of drug use in an ambulatory elderly population. *J. Clin. Epidemiol.* 1991;44: 1353-9.
  45. Strom BL, Tugwell P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects, and problems. *Ann. Intern. Med.* 1990;113: 179-81.
  46. Turner S et al. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *Br. Med. J.* 1998;316: 343-345.
  47. Turner S et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica* 1999;88: 965-968.
  48. Vazques de la Villa A et al. Reacciones adversas causadas por medicamentos en Pediatría. *An. Esp. Pediatr.* 1989;31: 49-53.
  49. Wessling A, Boethius G, Sjoquist F. Prescription monitoring of drug dosages in the country of Jämtland and Sweden as a whole in 1976, 1982 and 1985. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990;38: 329-34.
  50. Whyte J, Greenan E. Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. *Acta Paediatric Scand* 1977;66: 767-775. Wolf FM. *Meta-analysis. Quantitative methods for research synthesis*. Sage Publications, Beverly Hills, 1986.

**Tabela 1.** Estudos de pacientes admitidos em hospital e estimativa da média geral de medicamentos/paciente e do dias de hospitalização/paciente.

<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>Local Período de observação</b>	<b>População Idade</b>	<b>Média medicamentos/ paciente</b>	<b>Média de dias hospitalização/ paciente</b>
Lawson, 1972	Boston (EUA) 12 meses	361 crianças Faixa: 0-12anos	4,3	9,0
McKenzie, 1973	Flórida (EUA) Fevereiro/Setembro, 1971	658 crianças Idade não relatada	4,2	-
Whyte, 1977	Glasgow (Escócia) 10 meses	844 crianças Idade não relatada	2,3	8,9
Moreland, 1978	Dundee (Escócia) 12 meses (1974-1975)	5267 crianças Faixa (4sem - 12 anos)	7,6	8,4
Mitchell, 1979	Boston (EUA) 36 (1974-1977)	1669 crianças Média: 6,8 anos	2,5	7,9
Bryant, 1983	(EUA) Junho/Outubro, 1982	160 crianças Média: 6 anos	3,5	4,1
Choonara, 1984	Liverpool (Inglaterra) 6 meses	268 crianças Idade não relatada	1,5	-
Nahata, 1988	Columbus (EUA) Não relatada	97 crianças Idade não relatada	4,8	-
Oviawe, 1989	Benin (Nigéria) Janeiro/Março 1985	1450 crianças Média: 4 anos; Faixa: 6 sem - 15 anos	4,7	-
Vasquez De La Villa, 1989	Granada (Espanha) 12 meses	597 crianças Média: 46 ± 21 meses; Faixa: 1-8 anos	3,8	-
Nhachi, 1992	Harare (Zimbabwe) 6 meses	500 pacientes ±28,7 ms Parirenyatwa; ±18,5 meses Harare	3,5	8,8
Gonzales-Martin, 1998	Santiago (Chile) Janeiro-Dezembro 1997 12 meses	219 crianças Média: 3,8 anos; Faixa: 5 dias-15 anos	3,8	3,2
Martinez-Mir, 1999	Valência (Espanha) 7 meses	512 crianças Mediana: 8,5 meses; Faixa: 1-24 meses	2,9	7,4
Turner, 1999	Liverpool (Inglaterra) 3 meses	1046 admissões Faixa: 1 dia - 18 anos	4,3	-
Dharnidharka, 1999	Mumbai (Índia) 6 meses	347 crianças Faixa: 0 - 12 anos	3,4	7,9
<b>Média Geral</b>			<b>3,8 (IC 95%; 3,0 - 4,6)</b>	<b>7,3 (IC 95%; 5,6 - 8,9)</b>