

Marcelino Oliveira Cazé<sup>1</sup>  
 Bruno Simas da Rocha<sup>1</sup>  
 Maitê Telles dos Santos<sup>1</sup>  
 Fernanda Rossatto Machado<sup>1</sup>  
 Gabriela Fumegalli<sup>1</sup>  
 Deise Luisa Locatelli<sup>2</sup>  
 Jacqueline Kohut Martinbiancho<sup>1</sup>  
 Lauro José Gregianin<sup>1,2</sup>

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
 2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

# REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UNIDADE DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ADVERSE DRUG REACTIONS IN A PEDIATRIC ONCOLOGY UNIT OF A UNIVERSITY HOSPITAL

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN UNA ENFERMERÍA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE HOSPITAL ACADÉMICO

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar análise descritiva de reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas em uma unidade de oncologia pediátrica.

**Método:** estudo transversal retrospectivo com pacientes internados em unidade de oncologia pediátrica no período de junho de 2014 a maio de 2015. As reações foram identificadas por busca ativa em prontuário e relatos da equipe médica e de enfermagem. As RAMs foram classificadas conforme causalidade do algoritmo de Naranjo, bem como previsibilidade e gravidade. Os dados coletados foram tabulados e codificados no programa SPSS para análise.

**Resultados:** foram notificadas 87 RAM. A média de idade dos pacientes que apresentaram reações foi de 9,57 anos, e o número médio de itens na prescrição foi de 17,47. Os antimicrobianos foram a classe terapêutica com mais notificações, 19 (21,84%). A pele foi o local onde ocorreu o maior número de reações, 46 vezes (52,9%). A RAM foi considerada grave em 26,4% dos casos, sendo os antineoplásicos a classe mais relacionada com esta severidade de reação, e moderada em 61,6% das vezes. A reação foi classificada como provável em 56 (64,4%) das ocasiões e a previsibilidade foi considerada de tipo A em 63 (82,4%) dos eventos.

**Conclusões:** as reações ocorreram com mais frequência com o uso de antimicrobianos, antimicóticos e antineoplásicos. A maioria dos eventos teve manifestações cutâneas e foi de severidade moderada, permitindo um reconhecimento mais fácil e manejo menos complexo pela equipe. O farmacêutico clínico insere-se como parte importante no papel de prevenir, detectar, notificar e acompanhar RAM em oncologia pediátrica, levando a ações que promovam o uso seguro dos medicamentos.

**Descritores:** Farmacovigilância; Serviço Hospitalar de Oncologia; Pediatria; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos; Serviço de Farmácia Clínica

## ABSTRACT

**Objectives:** Conduct descriptive analysis of adverse drug reactions (ADRs) occurred in a pediatric oncology unit.

**Methods:** retrospective cross-sectional study of patients admitted to a pediatric oncology unit in June 2014 to May 2015. Reactions were identified by active search in medical records and reports from the medical and nursing staff. ADRs were classified as causality of Naranjo algorithm, predictability, and severity. Data were tabulated and codified in SPSS software for analysis.

**Results:** 87 ADRs were reported. The mean age of patients presenting reactions was 9.57 years and the average number of medications in the prescription was 17.47. Antimicrobials were the drug class with most reports, 19 (21.84%) of the cases. The skin was the site where the greatest number of reactions occurred, 46 (52.9%) of occasions. The ADR was considered severe in 26.4% of cases (antineoplastics being the drug class more related with this severity) and moderate in 61.6% of cases. The reaction was classified as probable in 56 (64.4%) of occasions and predictability was considered as type A in 63 (82.4%) of the events.

**Conclusion:** the reactions occurred more frequently with the use of antimicrobial, antifungal and antineoplastic drugs. Most of the events had cutaneous manifestations and were moderate, allowing easier recognition and less complex management by the multidisciplinary team. The clinical pharmacist assumed an important role in the prevention, detection, reporting and monitoring of ADRs in pediatric oncology, becoming responsible for actions that promote safe use of medicines.

**Descriptors:** Pharmacovigilance; Oncology Service, Hospital; Pediatrics; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Pharmacy Service, Hospital

Recebido em: 31/07/15

Aceito em: 30/09/15

Autor para Correspondência:  
 Gabriela Fumegalli<sup>1</sup>  
 Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
 E-mail:  
 gfumegalli@hcpa.edu.br

## RESUMEN:

**Objetivos:** análisis descriptivo de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en una enfermería de oncología pediátrica.

**Metodos:** Estudio transversal retrospectivo con los pacientes ingresados en unidad de oncología pediátrica entre junio de 2014 y mayo de 2015. Las reacciones fueron identificadas por búsqueda activa en las historias clínicas y informes del personal médico y de enfermería. Los ADRs se clasificaron por causalidad (utilizando el algoritmo de Naranjo), previsibilidad y gravedad. Los datos fueron tabulados y codificados en SPSS para análisis.

**Resultados:** se reportaron 87 RAM. La edad media de los pacientes fue 9,57 años y 17,47 el número medio de medicamentos. Los antibióticos fueron la clase terapéutica con más notificaciones, 19 (21,84%). La piel fue el lugar donde se produjo el mayor número de reacciones, 46 (52,9%). La reacción se consideró grave en 26,4% de los casos (anticancerígenos fué la clase más relacionada con esta severidad), y moderado en 61,6. La reacción fué clasificada como probable en 56 (64,4%) de las ocasiones y la previsibilidad se consideró tipo A en 63 (82,4%) de los eventos.

**Conclusión:** las reacciones fueron más frecuentes con el uso de antibióticos, antifúngicos y anticancerígenos. La mayoría de los eventos tuvieron manifestaciones cutáneas y eran de gravedad moderada, permitiendo una fácil reconocimiento y el tratamiento menos complejo por el equipo. El farmacéutico clínico es un importante profesional para la prevención, detección, notificación y seguimiento de las RAM, por lo que es responsable del uso seguro de los medicamentos.

**Descriptor:** Farmacovigilancia; Servicio de Oncología en Hospital; Pediatría; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Servicio de Farmacia en Hospital

## INTRODUÇÃO

Reação adversa a medicamento (RAM) pode ser descrita como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”<sup>1,2</sup>. Embora não haja consenso de que pacientes pediátricos tenham maior risco de desenvolvimento de RAM<sup>3</sup>, é necessário haver cautela ao administrar medicamentos nesta população, pois muitos dos medicamentos utilizados na faixa etária pediátrica são usados de forma off-label, não possuindo testes de segurança definitivos para esta população<sup>4,5</sup>. Além disso, alguns antineoplásicos também estão associados com reações de hipersensibilidade, especialmente carboplatina, metotrexato e asparaginase, que costumam fazer parte de protocolos para o tratamento do câncer infantil<sup>6</sup>. Somado a isso, a maioria dos antineoplásicos está ligado ao desenvolvimento de reações adversas conhecidas, devido ao seu mecanismo citotóxico de ação que atinge células tumorais e saudáveis de igual forma.

Estudos apontam que RAMs ocorrem entre 0,6 a 16,8% das crianças internadas em hospitais<sup>5,7,8</sup>, mas não há trabalhos cuja população é composta exclusivamente de pacientes em unidades de oncologia pediátrica. O papel da farmacovigilância torna-se fundamental, pois a partir do conhecimento mais detalhado das reações adversas e de fatores de risco para seu desenvolvimento é possível elaborar condutas que visem à prevenção, antecipação e a notificação adequada destas ocorrências. O objetivo deste estudo foi realizar análise descritiva das RAMs notificadas pelos farmacêuticos clínicos que acompanham um serviço de oncologia pediátrica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, de delineamento transversal, tendo como população de estudo todos os pacientes internados na unidade de internação oncológica pediátrica de um Hospital Universitário do Sul do Brasil, no período de junho de 2014 até maio de 2015. O Serviço conta com 25 leitos e atende pacientes de 0 a 18 anos.

As RAMs foram identificadas através de busca ativa nos prontuários dos pacientes e no relato da equipe médica e de enfermagem nas discussões clínicas diárias dos pacientes internados. Todos os pacientes que apresentaram alguma suspeita ou confirmação de RAM durante a internação foram incluídos no estudo. Os farmacêuticos clínicos do serviço de oncologia pediátrica foram responsáveis por coletar os dados, evoluir o evento no prontuário do paciente e relatar a RAM ao programa de farmacovigilância da instituição.

A partir desta etapa, registro e análise das RAMs foram realizadas segundo fluxo da farmacovigilância já estabelecido. As RAMs foram classificadas quanto à previsibilidade e causalidade. Com relação

à previsibilidade da reação, foi usada a classificação de Rawlins e Thompson, que divide as reações em tipo A (previsíveis, resultantes de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual; geralmente dose-dependentes, com alta incidência e baixa mortalidade) ou B (reações imprevisíveis, incomuns e inesperadas, não dose-dependentes, com incidência e morbidade baixas e mortalidade alta, e com necessidade de suspensão do medicamento), seguindo critérios sugeridos por Rawlins e Thompson. Quanto à causalidade, foi utilizado o algoritmo de Naranjo<sup>9</sup>, que classifica as reações como definidas, prováveis, possíveis ou duvidosas. Reações definidas são as que aparecem após a administração do medicamento, desaparecem quando ele é suspenso, e reaparecem quando se administra novamente o medicamento. As prováveis são as que aparecem após a administração do medicamento, desaparecem com a suspensão, mas não voltam com nova administração. As possíveis são as que, além da administração do medicamento, existem outras circunstâncias que podem explicar o aparecimento da reação. Nas duvidosas, a administração do medicamento não é o fato mais provável para o surgimento da reação, e sim outras circunstâncias<sup>1</sup>.

Após a coleta e o registro dos dados, os mesmos foram tabulados e codificados no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0 para Windows. A igualdade de proporções das variáveis categóricas foi analisada pelo teste estatístico qui-quadrado de Pearson. Os testes estatísticos consideraram o nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

O projeto para esta pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 07-222 e atende a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, tratando os sujeitos envolvidos com dignidade, respeito à sua autonomia e às suas vulnerabilidades, comprometendo-se com o cumprimento do sigilo e da confidencialidade dos dados utilizados

## RESULTADOS

Durante o período do estudo foram notificadas 87 RAM, sendo 83 (95,4%) ocorrida em pacientes brancos, 2 (2,3%) em negros e 2 (2,3%) em pardos. A média de idade dos pacientes que apresentaram RAM foi de 9,57 anos. O número médio de itens na prescrição médica foi de 17,47, variando entre 10 e 30.

Diversas classes de medicamentos foram associadas com o desenvolvimento de RAM. Os antibacterianos foram os mais prevalentes (21,84% dos pacientes), seguidos pelos antineoplásicos (20,96%) e pelos antimicóticos de uso sistêmico (17,24%), conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Lista de classes terapêuticas e a frequência de RAM

Nível ATC	Classe terapêutica	n	%
J01	Antibacterianos de uso sistêmico	19	21,84
L01	Antineoplásicos	18	20,69
J02	Antimicóticos de uso sistêmico	15	17,24
N02A	Analgésicos opióides	11	12,64
H02	Corticosteróides de uso sistêmico	6	6,9
A	Medicamentos com atuação no trato alimentar	5	5,75
L04	Imunossuppressores	4	4,6
J05	Antivirais de uso sistêmico	2	2,3
	Outros	7	8,04
	<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Nível ATC = classificação Anatômica Terapêutica Química; n = RAM apresentadas com um medicamento pertencente à classe terapêutica; % = percentual proporcional ao total de reações.

A vancomicina e a anfotericina B foram os medicamentos com o maior número de notificações, com 8,05% cada, de acordo com dados apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Lista de medicamentos e frequência de relatos de RAM

Medicamento	n	%
Anfotericina B	7	8,05
Vancomicina	7	8,05
Fentanil	5	5,75
Morfina	5	5,75
Cefepime	4	4,6
Dexametasona	4	4,6
Etoposido	4	4,6
Vincristina	4	4,6
Anfotericina B complexo lipídico	3	3,45
Citarabina	3	3,45
Voriconazol	3	3,45
Fluconazol	2	2,3
Meropenem	2	2,3
Metotrexato	2	2,3
Outros	32	36,75
	<b>Total</b>	<b>87</b>

n = número de ocorrências de RAM com o medicamento; % = percentual proporcional ao total de reações.

Destaca-se que em 89,7% dos casos não havia relato de reação prévia aos medicamentos envolvidos nas notificações. A pele foi o local onde ocorreu o maior número de manifestações de RAMs, totalizando 46 (52,9%) casos, seguido pelos olhos com 6 (6,9%) casos.

A RAM foi considerada grave em 26,7% dos casos, moderada em 61,6%, e leve em 11,6% das ocorrências. Os antineoplásicos foram a classe terapêutica associada a uma maior ocorrência de reações graves (tabela 3), e os antimicóticos foram envolvidos com o maior número de reações moderadas, seguidos pelos medicamentos com atuação no trato

gastrointestinal e antibacterianos.

Tabela 3. Gravidade da RAM de acordo com a classe terapêutica do medicamento

Classe terapêutica (Nível 1, 2 e/ou 3 da classificação ATC)	Gravidade			p-valor
	Leve n(%)	Moderada n(%)	Grave n(%)	
Antibacterianos de uso sistêmico	2 (10,5)	14 (73,7)	3 (15,8)	0,022*
Antineoplásicos	1 (5,9)	6 (35,3)	10 (58,8)	
Antimicóticos de uso sistêmico	0	10 (83,3)	2 (16,7)	
Analgesicos opióides	4 (36,4)	6 (54,5)	1 (9,1)	
Corticosteróides de uso sistêmicos	0	3 (60)	2 (40)	
Medicamentos com atuação no trato alimentar	0	4 (80)	1 (20)	
Antivirais de uso sistêmico	0	1 (50)	1 (50)	
<b>Outros</b>	<b>1 (14,3)</b>	<b>6 (85,7)</b>	<b>0</b>	

\* p<0,05 para o teste de qui-quadrado de Pearson para diferenças entre grupos de variáveis categóricas

De acordo com o algoritmo de Naranjo, a relação entre o medicamento e a RAM foi quantificada em 2 relações (2,3%) definidas, 56 (64,4%) prováveis, 24 (23%) possíveis e 3 (3,4%) duvidosas. Quanto à classificação da RAM em relação à previsibilidade A e B, os dados mostraram que 82,4% foram do tipo A, e 17,6% do tipo B. Os antimicóticos e corticosteróides de uso sistêmico foram as classes com maior proporção de reações do tipo A, conforme apresentado na tabela 4. Entre as reações do tipo B, que são as idiossincráticas e/ou menos descritas, os antineoplásicos foram responsáveis pelo maior número, com 47,1% das ocorrências.

Tabela 4. Relação entre o critério de previsibilidade da RAM, de acordo com Rawlins e Thompson, e a classe terapêutica do medicamento

Classe terapêutica (Nível 1,2 e/ou 3 da classificação ATC)	Previsibilidade		p-valor
	Tipo A n(%)	Tipo B n(%)	
Antibacterianos de uso sistêmico	16 (84,2)	3 (15,3)	0,014*
Antineoplásicos	9 (52,9)	8 (47,1)	
Antimicóticos de uso sistêmico	12 (100)	0	
Analgesicos opióides	10 (90,9)	0	
Corticosteróides de uso sistêmicos	5 (100)	0	
Medicamentos com atuação no trato alimentar	3 (60)	2 (40)	
Antivirais de uso sistêmico	1 (50)	1 (50)	
Outros	7 (100)	0	

\* p<0,05 para o teste de qui-quadrado de Pearson para diferenças entre grupos de variáveis categóricas

Com relação ao tratamento da RAM, em 36 (41,4%) casos os pacientes necessitaram de tratamento específico para a reação, mas continuaram recebendo o medicamento; em 28 (32,2%) pacientes houve a necessidade de tratamento específico e suspensão do medicamento com posterior melhora do quadro; em 8 (9,2%) casos o medicamento foi mantido e nenhum tratamento específico foi instituído; em 7 (8%) pacientes apesar de o medicamento ter sido suspenso não foi observada qualquer melhora; e, em 3 (3,4%) pacientes a posologia foi modificada. Em relação a evolução do tratamento, houve recuperação completa e imediata em 44 (50,6%); 25 (28,7%) pacientes se recuperaram somente após um período mais prolongado de tratamento e observação.

## DISCUSSÃO

A média de 17 medicamentos prescritos encontrada, caracterizada como polifarmácia, pode ser considerada um fator de risco para desenvolvimento de RAM, pois um número alto de medicamentos prescritos e administrados é considerado preditor de desenvolvimento de reações adversas<sup>10</sup>.

Os antibacterianos se destacaram como sendo a classe terapêutica mais envolvida em reações, um resultado similar aos relatos de estudos com outras populações pediátricas, em que essa classe medicamentosa foi responsável pelo maior número de reações, com incidência variando entre 8,6 a 43%, destacando-se os beta-lactâmicos e macrolídeos<sup>8,10,11</sup>. Os antineoplásicos também apareceram entre os principais envolvidos nas RAM, um resultado esperado devido a suas características de ação que determinam diversos efeitos colaterais extensamente relatados pela literatura<sup>12,13</sup>.

A anfotericina B e a vancomicina foram os medicamentos que causaram o maior número de RAM. Ambos são medicamentos conhecidos por suas reações adversas, como reações infusionais e nefrotoxicidade, que também tem sido frequentemente documentadas<sup>14-16</sup>.

A pele foi o local mais acometido nas reações, representando 52,87% dos casos. Esta informação está de acordo com o encontrado em uma revisão qualitativa referente a notificação de RAM em crianças<sup>17</sup>, que apontou a pele como local de reação em 14 a 66% dos casos.

Em relação a intervenção dos pacientes que apresentaram RAM, salienta-se que em 28,7% destes foi observado um prolongamento dos sintomas. Este dado torna-se importante porque se sabe que pacientes que apresentam RAM tornam-se mais onerosos para a instituição, além de estender sua permanência no hospital<sup>18,19</sup>.

Os antineoplásicos foram a classe em que a maioria dos pacientes apresentou reações consideradas graves. Isto pode ser explicado pelo mecanismo de ação extremamente tóxico desses agentes, que atuam de forma indiscriminada em células normais e neoplásicas, provocando efeitos severos em todo o organismo. Já a maior parte dos pacientes que usaram antimicóticos tiveram reações consideradas de severidade moderada, fato explicado especialmente pelas já citadas reações relacionadas ao uso de anfotericina B.

80,5% das notificações foram do tipo A quanto a sua previsibilidade, ou seja, passíveis de intervenção pela equipe assistencial, o que ressalta a importância de que haja um programa de prevenção de RAM e atuação constante da farmacovigilância. Os antineoplásicos foram os principais responsáveis pelas notificações do tipo B. Sabe-se que estes medicamentos possuem diversas reações idiossincráticas documentadas na literatura, que podem ser explicadas pela incidência relativamente comum de hipersensibilidade a estes medicamentos<sup>6</sup>. Dessa forma, este resultado encontra-se dentro do esperado para esta classe.

Uma limitação do estudo está ligada a possível subnotificação das RAM, uma vez que muitas das reações se resolvem espontaneamente e não são consideradas relevantes pela equipe assistencial. A subnotificação de ocorrências é um fato reconhecido na literatura e que afeta as verdadeiras taxas de incidência e/ou prevalência de RAM<sup>4,20</sup>. Em alguns casos o tratamento da RAM e sua evolução não puderam ser avaliados devido à alta precoce do paciente ou não relato em prontuário, caracterizando outra limitação. Também não foi feita uma análise para investigar a associação entre crianças com maior número de itens na prescrição tiveram e desenvolvimento de RAMs, bem como associação da polifarmácia com RAMs mais graves ou de recuperação mais lenta.

## CONCLUSÃO

As reações adversas ocorreram mais frequentemente com o uso de antimicrobianos, antimicóticos e antineoplásicos. Isto implica na necessidade de maior atenção quando medicamentos destas classes terapêuticas são utilizados na população pediátrica oncológica, visando à prevenção e detecção precoce do desenvolvimento de RAM, quando possível. A maioria das reações foi de intensidade moderada e com

manifestações cutâneas, permitindo um reconhecimento mais fácil e um manejo menos complexo pela equipe.

O farmacêutico clínico na oncologia pediátrica tem, dessa forma, papel importante no sentido de melhorar a notificação, acompanhamento e seguimento das reações adversas, pois os pacientes exigem cuidado especial pelo perfil farmacológico complexo das suas prescrições. Atualmente sabe-se que a combinação das estratégias de busca ativa e da participação dos farmacêuticos clínicos junto à equipe multiprofissional ressaltando a importância das notificações aumenta a sensibilidade da detecção de reações adversas<sup>21</sup>. Cabe a este profissional estar capacitado e compartilhar seu conhecimento no sentido de promover ações de prevenção e detecção precoce de RAM junto à equipe multiprofissional e aperfeiçoar as ações de uso seguro e racional dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct;356:1255-59.
2. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972;498:1e25
3. Thong B Y-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700.
4. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children—pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr* 2013;172:577-580.
5. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, et al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde* 2013;4(1):17-21.
6. Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1739-1746.
7. Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, et al. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:207-210.
8. Dos Santos L, Martinbiancho JK, M. Silva M, Silva RG. Reações adversas a medicamentos em unidades pediátricas. *Lat. Am. J. Pharm.* 2009;28(5):695-699.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Set;30(2):239-245.
10. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, et al. Adverse drug reactions in children — A systematic review. *PLoS ONE* 2012 Mar;7(3):e24061.
11. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A, et al. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:278-285.
12. Baldo BA, Pagani M. Adverse events to nontargeted and targeted chemotherapeutic agents – Emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014;34:565-596.
13. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol* 2014;132:391-99.

14. Mergenhausen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract.* 2014 Dec;27(6):545-53.
15. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, et al. Hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: An extensive review. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):534-43.
16. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013 Jun;73(9):919-34.
17. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):481-91.
18. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay – a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1985-96.
19. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 2013 Dez;4 Supl 1:S73-77.
20. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, et al. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* 2014;48(4):739-47.
21. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Metodologia de busca ativa para detecção de reações adversas a medicamentos em pacientes oncológicos. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde* 2013;4(1):6-11.