

Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos

Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns

Rastreadores para la búsqueda activa de eventos adversos con medicamentos en recién nacidos

Sandra de Carvalho Fabretti ¹
Sandra Cristina Brassica ²
Marco Antonio Cianciarullo ²
Nicolina Silvana Romano-Lieber ¹

doi: 10.1590/0102-311X00069817

Resumo

O objetivo foi verificar a aplicação e o desempenho dos rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos hospitalizados. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo. A pesquisa foi realizada em um hospital universitário, nas unidades de cuidado neonatal, durante o período de março a setembro de 2015. Uma lista de rastreadores foi desenvolvida para ser utilizada na identificação de eventos adversos a medicamentos nessa população. A lista contemplou rastreadores antídotos, clínicos e laboratoriais. Foram incluídos 125 recém-nascidos que utilizaram medicamentos durante a internação. Os prontuários dos recém-nascidos eram avaliados, a fim de detectar a existência de um rastreador. Se o rastreador fosse encontrado, seguia-se com uma revisão à procura de possíveis eventos adversos a medicamentos ocorridos. O rendimento de cada um dos rastreadores para identificar eventos adversos a medicamentos foi calculado e depois categorizado de acordo com o desempenho. Novecentos e vinte e cinco rastreadores identificaram 208 suspeitas de eventos adversos a medicamentos. A taxa de rendimento geral dos rastreadores foi de 22,5%. Os rastreadores mais identificados nos prontuários foram: queda da saturação de oxigênio, aumento da frequência de evacuação, suspensão de medicamento e vômito. Os rastreadores de alto desempenho na identificação de eventos adversos a medicamentos foram: aumento da creatinina, aumento da ureia, enterocolite necrosante, prescrição de flumazenil, hipercalcemia, hipernatremia, hipersedação. Os rastreadores elencados com base neste estudo podem ser utilizados para a busca de eventos adversos a medicamentos em instituições de saúde de perfil semelhante, devendo ser considerados aqueles que obtiveram melhor desempenho e menor carga de trabalho para serem identificados.

Recém-Nascido; Farmacovigilância; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos

Correspondência

S. C. Fabretti
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo 715, São Paulo, SP 01246-904, Brasil.
sandrafabretti@gmail.com

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.



Introdução

Recém-nascidos são considerados vulneráveis a eventos adversos a medicamentos devido a imaturidade fisiológica, dificuldade de determinar as proporções corporais para a dosagem de fármacos, limitações práticas para a administração medicamentosa, inabilidade de comunicação para alertar a equipe de saúde sobre alguns sintomas que estão experimentando e pela alta proporção de medicamentos utilizados para o tratamento, quando hospitalizados ^{1,2,3,4}. Some-se a isso, a pequena participação dessa população em ensaios clínicos para o registro de novos medicamentos, levando a extrapolações com base nos resultados de estudos realizados com crianças mais velhas e adultos ⁵.

Dessa maneira, a vigilância sobre a ocorrência de possíveis eventos adversos a medicamentos em todos os níveis assistenciais, incluindo hospitais, é importante para avaliar a relação risco/benefício do uso de medicamentos, principalmente em populações mais vulneráveis ^{6,7}.

Uma estratégia conhecida como rastreador foi demonstrada como uma ferramenta superior em relação ao convencional sistema de notificação voluntária para a busca de eventos adversos em pacientes hospitalizados ⁸. Um rastreador pode ser encontrado com base na revisão do prontuário do paciente, e sua presença permite direcionar a investigação para determinar a ocorrência e a mensuração de eventos adversos a medicamentos ^{9,10}.

Apesar de já terem sido realizados trabalhos sobre a utilização de rastreadores para a identificação de eventos adversos a medicamentos em população pediátrica, não se conhece, até o momento, algum estudo sobre rastreadores para a identificação de eventos adversos a medicamentos exclusivamente em recém-nascidos hospitalizados.

Sharek et al. ¹¹ usaram rastreadores para eventos adversos em unidade de terapia intensiva neonatal, mas seus rastreadores estavam mais direcionados à identificação de eventos relacionados ao cuidado da equipe de saúde. Além disso, não deixaram claro se todos os pacientes da unidade pertenciam à faixa etária neonatal.

Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi propor rastreadores e verificar a sua aplicação e desempenho para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos, entre 0 e 29 dias de vida, hospitalizados.

Métodos

Realizou-se um estudo de coorte, aplicando-se a técnica de revisão de prontuários utilizando uma lista de rastreadores para a identificação de eventos adversos a medicamentos. O estudo foi realizado em um Hospital Universitário no Município de São Paulo. Trata-se de um hospital de ensino voltado à medicina de média complexidade com 178 leitos. O estudo ocorreu nos setores de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal e Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo). O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional da Universidade de São Paulo (parecer nº 835.506/2014).

A lista dos rastreadores foi determinada em conjunto com as equipes médica e de farmácia clínica da neonatologia do hospital. Foram considerados os medicamentos padronizados na instituição, selecionando-se aqueles mais prescritos e com eventos adversos a medicamentos mais graves e/ou mais frequentes, para a criação dos rastreadores. Outros rastreadores, utilizados por Takata et al. ⁸, Sharek et al. ¹¹, Matlow et al. ¹² e Silva et al. ¹³ foram considerados para compor a lista. Por fim, a equipe também recomendou rastreadores adicionais, levando-se em consideração o perfil de atendimento do hospital.

Para o presente trabalho foi considerada a definição de evento adverso a medicamento: *“qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento”* ¹⁴.

Foi realizado um estudo piloto no período de 9 de dezembro de 2014 a 30 de janeiro de 2015, na UTI neonatal do hospital, com o objetivo de testar a lista de rastreadores e os instrumentos de coleta de dados. Acompanhou-se 18 pacientes. Os rastreadores de eventos adversos a medicamentos foram buscados nos registros dos prontuários, nas prescrições médicas e nos resultados de exames laboratoriais dos recém-nascidos internados. Após o término do estudo piloto, as fichas de coleta de dados

e a lista de rastreadores foram revisadas e readequadas. O processo resultou em uma lista final de 48 rastreadores (Tabela 1), classificados da seguinte forma: (1) sete rastreadores antídotos: substâncias utilizadas para antagonizar as ações de um medicamento que esteja causando efeito exacerbado ou tóxico¹⁵; (2) 18 rastreadores clínicos: palavras sentinelas que podem identificar eventos adversos a medicamentos por meio do registro de um profissional de saúde no prontuário do paciente¹³; (3) 23 rastreadores laboratoriais: resultados alterados de exames laboratoriais que fazem suspeitar da ocorrência de um evento adverso a medicamentos¹⁶.

O tamanho da amostra foi estabelecido em 125 recém-nascidos. Foi calculado usando-se o número total de recém-nascidos internados nos setores de UTI neonatal e UCINCo do hospital durante o

Tabela 1

Lista de rastreadores com algumas considerações e as principais suspeitas de eventos adversos a medicamentos que podem ser identificados em pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatal e de Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo).

Rastreadores	Principais suspeitas de eventos adversos a medicamentos	Observações
Antídotos		
Prescrição de azul de metileno	Metemoglobinemia por óxido nítrico inalado, uso de anestésicos locais lidocaína e benzocaína	
Prescrição de anti-histamínico	Reações de hipersensibilidade	
Prescrição de flumazenil	Hipersedação por benzodiazepínicos	
Prescrição de levotiroxina após o uso de: dopamina/ dobutamina /amiodarona/ fenitoína	Hipotireoidismo medicamentoso	
Prescrição de metadona/ lorazepam	Tratamento para síndrome de abstinência a opioides e/ou fármacos hipnóticos-sedativos	
Prescrição de naloxona	Hipersedação, rigidez torácica por derivados de opioide	
Prescrição de neostigmine	Bloqueio residual/Parada respiratória após o uso de bloqueadores da junção neuromuscular	
Clínicos		
Aumento da frequência de evacuação	Diarreia, intolerância a medicamentos	Considerar a frequência habitual de evacuação do recém-nascido para, então, determinar o aumento da frequência e a ocorrência de suspeita de eventos adversos a medicamentos. Esse fato exige acompanhamento diário do registro do número de evacuações do recém-nascido ao longo do dia.
Enterocolite necrosante	Após o uso de anti-inflamatório não esteroide; cafeína; ranitidina	
Eritema/Urticária/Pápula/ <i>Rash</i>	Reações de hipersensibilidade	Considerar estas palavras como rastreador quando constarem das avaliações clínicas nos prontuários e não estiverem relacionadas a dermatites de fraldas ou ao eritema tóxico neonatal – doença benigna autolimitada ²⁷ .
Estímulo mecânico para evacuação/Usado de supositório glicerina	Constipação intestinal	Utilizar especialmente para a detecção de constipação intestinal após o uso de medicamentos sabidamente constipantes, como os derivados de opioides. A lista de rastreadores para crianças maiores preconiza a prescrição de laxativos ou uso de amolecedores fecais ⁸ , os quais não são prescritos para recém-nascido.

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Rastreadores	Principais suspeitas de eventos adversos a medicamentos	Observações
Clínicos		
Aumento da pressão arterial	Hipertensão arterial	Considerar elevação da pressão arterial sistólica e/ou diastólica em valores acima do percentil 95 para a idade gestacional, peso ao nascer e idade corrigida. Também considerar quando as expressões “elevação da pressão arterial”, “aumento da pressão arterial” estiverem registradas no prontuário.
Hipotensão	Diminuição da pressão arterial; reações de hipersensibilidade; hipersedação	Após 48 horas de vida, considerar quando a pressão arterial média for ≤ 30 mmHg. Também considerar quando as expressões “hipotenso” e “queda da pressão arterial” estiverem registradas no prontuário.
Intubação não programada	Hipersedação, reações de hipersensibilidade	Pode ser identificado também com as expressões: “intubação” ou “realizado IOT” – intubação orotraqueal.
Parada cardiorrespiratória/ Cardioversão	Hipersedação, reações de hipersensibilidade	
Pneumonia	Associada ao uso prévio de ranitidina	A hipocloridria induzida pela ranitidina pode alterar a microbiota intestinal, contribuindo para o aumento da susceptibilidade a infecções.
Prejuízo da audição	Por uso de medicamentos ototóxicos	Por exemplo, a gentamicina, a amicacina e diuréticos de alça.
Prescrição de fenobarbital	Convulsões induzidas por medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central ou que alteram o equilíbrio hidroeletrólítico	
Presença de sangue nas fezes/vômito cor de “borra de café”	Sangramento do trato gastrointestinal, hemorragia	Considerar após 72 horas do nascimento, uma vez que o recém-nascido pode ter deglutido sangue materno durante o parto.
Queda da saturação de oxigênio	Por uso de anticonvulsivantes, hipnóticos sedativos, surfactante	
Vômito	Vômito, intolerância a medicamentos	Utilizar em substituição ao rastreador “prescrição de antieméticos”, que compõe a lista dos rastreadores pediátricos, aplicada em crianças maiores para identificar náusea e vômito ⁸ , já que não se utilizam antieméticos para recém-nascido.
Supersedação/ hipersedação	Por hipnóticos-sedativos, derivados de opioides	
Suspensão de medicamento	Pode indicar o medicamento suspeito de causar o evento adverso	Também considerar quando a palavra “suspenso” estiver ao lado de um medicamento anteriormente prescrito. Não considerar rastreador quando se referir a término de tratamento ou alteração da dose.
Taquicardia	Por uso de agonistas adrenérgicos, cafeína	
Transferência para unidade de cuidado mais intensivo	Pode indicar que um evento adverso grave tenha ocorrido, necessitando transferir o paciente para uma unidade de cuidado mais intensivo a fim de fornecer suporte adequado para o tratamento deste eventos adversos a medicamentos	

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Rastreadores	Principais suspeitas de eventos adversos a medicamentos	Observações
Laboratoriais		
Anemia	Hemorragia, uso de anti-inflamatório não esteroide	
Aumento da creatinina plasmática	Piora da função renal por uso de medicamentos nefrotóxicos como vancomicina, aminoglicosídeos, diuréticos de alça	Considerar rastreador quando não se tratar de desidratação do paciente. Considerar aumento da creatinina sérica > 0,2-0,3mg/dL/dia ou > 1,0mg/dL. Também considerar se essa expressão estiver registrada no prontuário.
Aumento da ureia plasmática	Piora da função renal por uso de medicamentos nefrotóxicos como vancomicina, aminoglicosídeos, diuréticos de alça	Considerar rastreador quando não se tratar de desidratação do paciente. Considerar valores acima de 25mg/dL. Também considerar se essa expressão estiver registrada no prontuário.
Aumento das enzimas hepáticas TGO – AST/TGP – ALT	Piora da função hepática por uso de medicamentos hepatotóxicos	
Eosinofilia	Reações de hipersensibilidade	
Hipercalemia; hipocalcemia; hipernatremia; hiponatremia; hiperfosfatemia; hipofosfatemia; hipercalcemia; hipocalcemia; hipermagnesemia; hipomagnesemia	Desequilíbrio hidroeletrólítico comum a vários medicamentos	
Hiperglicemia; hipoglicemia	Medicamentos que alteram o metabolismo dos carboidratos e/ou a secreção de insulina	Hiperglicemia: considerar rastreador quando o valor da glicemia sanguínea for maior que 125mg/dL e/ou quando a palavra “Hiperglicemia” constar no prontuário. Hipoglicemia: Considerar após 72 horas de vida do recém-nascido, já que possuem menor reserva de glicose hepática e apresentam grande risco para o desenvolvimento de hipoglicemia logo após o nascimento. Considerar rastreador quando a glicose sanguínea for menor que 40mg/dL e/ou quando a palavra “hipoglicemia” constar no prontuário.
Leucocitose; leucopenia; neutrofilia; neutropenia; trombocitose; plaquetopenia	Alterações hematológicas ou na medula óssea induzidas por medicamentos	

ano de 2013. Considerou-se uma incidência esperada de 10% de eventos adversos a medicamentos em uma população de 1.244 recém-nascidos, com nível de 95% de confiança e margem de erro de 5%.

A amostra foi selecionada baseando-se no censo de internação da UCINCo e da UTI neonatal. A coleta foi realizada no período de março a setembro de 2015, sendo a consulta aos prontuários realizada pelo menos três vezes por semana.

Foram incluídos todos os recém-nascidos internados nos setores de UTI neonatal e UCINCo que utilizaram pelo menos um medicamento.

Os recém-nascidos internados foram incluídos à amostra a partir do preenchimento dos critérios de elegibilidade. Esses recém-nascidos foram acompanhados até sua alta ou até o 29º dia de vida, uma vez que é considerado recém-nascido todo indivíduo de 0 a 28 dias de vida completos¹⁷.

Foram excluídos do estudo aqueles recém-nascidos internados que usaram exclusivamente os seguintes medicamentos: pomadas emolientes para assaduras, antissépticos para o coto umbilical e/ou uso tópico, soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) para uso inalatório e/ou para limpeza nasal, vacinas BCG e para hepatite B, e vitamina K oral e/ou injetável. A vitamina K é administrada para todo recém-nascido logo depois do nascimento e após sete dias de vida, para profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido¹⁸. De acordo com o calendário de vacinação do Ministério da Saúde, logo após o nascimento todo recém-nascido recebe uma dose única da vacina BCG contra a tuberculose e a primeira dose da vacina da hepatite B¹⁹. Não foram considerados os eventos adversos a medicamentos ocorridos no recém-nascido pela ingestão de medicamentos pela mãe.

As variáveis do estudo coletadas com base nos registros dos prontuários dos recém-nascidos incluídos foram: a unidade de internação: UCINCo e/ou UTI neonatal; a classificação do recém-nascido: recém-nascido a termo ou recém-nascido pré-termo; o gênero: feminino ou masculino; a hipótese diagnóstica à internação; o número de rastreadores identificados nos registros dos prontuários; o número de rastreadores identificados que detectaram eventos adversos a medicamentos; o número de eventos adversos a medicamentos identificados; os medicamentos relacionados aos eventos adversos a medicamentos identificados.

Para o acompanhamento dos recém-nascidos internados, os registros de cada paciente foram revisados na seguinte sequência: prontuários, prescrições médicas e resultados dos exames laboratoriais. Se o rastreador era identificado, registrava-se na ficha de coleta de dados e iniciava-se a busca de possíveis eventos adversos a medicamentos que poderiam ter sido indicados pelo rastreador encontrado. Se um evento adverso a medicamentos era identificado, analisava-se de acordo com as condições clínicas do paciente, temporalidade entre a administração do medicamento e o aparecimento dos eventos e dados da literatura. Apesar de a equipe médica registrar três evoluções clínicas em um dia de internação, se o(s) mesmo(s) rastreador(es) era(m) identificado(s) nas três evoluções do dia, este(s) foi (foram) contabilizado(s) apenas uma vez.

O monitoramento de eventos adversos a medicamentos pela equipe de saúde já faz parte da prática assistencial, pois a instituição é integrante do Programa de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)²⁰, buscando-se validar um instrumento facilitador para a busca ativa destes eventos. Dessa maneira, as suspeitas de eventos adversos a medicamentos graves observadas durante o seguimento foram comunicadas ao setor de farmacovigilância.

Ao término da coleta dos dados realizou-se uma reavaliação dos eventos encontrados, para verificar se os mesmos poderiam estar associados aos medicamentos identificados, segundo as propriedades farmacológicas, as condições clínicas dos pacientes e a relação temporal entre a administração dos medicamentos e o surgimento dos eventos. Dessa reavaliação participavam a farmacêutica responsável pela coleta e identificação, a farmacêutica clínica da neonatologia e a farmacêutica da gerência de risco do hospital, além de dois médicos da equipe de neonatologia.

O desempenho dos rastreadores foi calculado utilizando-se o modelo de rendimento proposto por Giordani et al.¹⁶ e Rozenfeld et al.²¹, por meio de três componentes. O primeiro componente foi calculado dividindo-se o número de vezes que um rastreador foi identificado pelo total de pacientes avaliados, multiplicado por 100 (1); o segundo, dividindo-se o número de suspeitas de eventos adversos a medicamentos identificadas pelos rastreadores pelo total de pacientes avaliados, multiplicado por 100 (2); o terceiro foi calculado dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100.

O componente 1 expressa a carga de trabalho necessária à identificação de eventos adversos a medicamentos, pois quanto maior o número de pacientes que apresentaram rastreadores em seus registros, maior a carga de trabalho dispendida para a identificação de eventos adversos a medicamentos. O componente 2 expressa a capacidade do rastreador de identificar os eventos adversos a medicamentos. Já o 3º componente expressa o rendimento dos rastreadores, ou seja, o potencial relativo de cada rastreador, comparado com os demais, para identificar eventos adversos a medicamentos.

O desempenho dos rastreadores foi obtido pela média ponderada do rendimento, calculada como a razão entre o número total de rastreadores encontrados pelo número total de pacientes avaliados x 100, pelo número total de eventos adversos a medicamentos identificados pelos rastreadores encontrados/número total de pacientes avaliados x 100. Dessa maneira, os rastreadores foram agrupados em categorias de desempenho a partir do valor médio de rendimento: rastreadores de alto desempe-

nhos, com rendimento de 100%; médio desempenho, com rendimento entre o valor médio e 99,9%; e os de baixo desempenho, com rendimento abaixo do valor médio.

Calculou-se a média e o desvio padrão para os rastreadores e os eventos adversos a medicamentos identificados, estratificados por unidade de internação e classificação ao nascer.

Resultados

Encontrou-se 922 rastreadores, que foram positivos 208 vezes para identificar suspeitas de eventos adversos a medicamentos, e que corresponderam ao número final de 115 eventos adversos a medicamentos confirmados. O número de vezes em que o rastreador foi positivo é importante para o cálculo do desempenho dos rastreadores¹¹. No entanto, para o número final de eventos adversos a medicamentos, considerou-se cada evento uma única vez, pois um mesmo evento podia ser identificado por mais de um rastreador.

Na população total (125 pacientes) verificou-se a média de 7,4 rastreadores (desvio padrão \pm 8,5) e mediana 5 (Q1 = 2,0 e Q3 = 10,0). Também constatou-se a média de 0,9 eventos adversos a medicamentos por paciente (desvio padrão \pm 1,3) e mediana 0,0 (Q1 = 0,0 e Q3 = 1,0). O número de rastreadores encontrado por paciente variou de 0 a 51. O número de eventos adversos a medicamentos identificados pelos rastreadores variou de 0 a 7, sendo que os valores extremos de 51 rastreadores e sete eventos adversos a medicamentos foram verificados para o mesmo recém-nascido.

O valor médio do rendimento dos rastreadores foi 22,6%. Nove rastreadores apresentaram alto desempenho de rendimento. O rendimento e a categorização do desempenho de cada um dos rastreadores utilizados para a identificação de suspeitas de evento adverso a medicamentos são apresentados na Tabela 2.

Quatorze rastreadores não identificaram nenhum eventos adversos a medicamentos: intubação não programada; parada cardiorrespiratória/cardioversão; prescrição de fenobarbital; transferência para unidade de cuidado intensivo; anemia; hipocalcemia; hipofosfatemia; hipoglicemia; hipomagnesemia; hipotensão; leucocitose; leucopenia; neutrofilia; plaquetopenia.

Os rastreadores mais identificados foram: queda da saturação de oxigênio (211,2/100 pacientes); aumento da frequência de evacuação (160/100 pacientes); suspensão de medicamento (94,4/100 pacientes) e vômito (80,8/100 pacientes). Os rastreadores aumento de frequência de evacuação e vômito foram aqueles que também identificaram dois dos mais frequentes eventos adversos a medicamentos do estudo, respectivamente, diarreia (29,6%) e vômito (23,5%). Por outro lado, os seguintes rastreadores não foram identificados nos prontuários: prescrição de azul de metileno; prescrição de levotiroxina; prescrição de anti-histamínico; prescrição de neostigmine; prejuízo da audição; pneumonia; aumento das enzimas hepáticas; hipermagnesemia; hiperfosfatemia e eosinofilia.

Discussão

Os valores de rendimento dos rastreadores podem ser influenciados pela quantidade de rastreadores incluídos no estudo e como as múltiplas ocorrências do mesmo rastreador são registradas²².

Os rastreadores mais identificados no estudo – aqueles cujo componente 1 variou entre 80,8 e 211,2/100 pacientes – refletem a maior facilidade para serem encontrados nos prontuários. No entanto, também implicam alta carga de trabalho no seu processo de análise, já que também podem estar relacionados a sintomas frequentes na população estudada, que podem não se referir a eventos adversos a medicamentos.

Já os rastreadores que foram menos identificados (de 0,8 até 1,6 rastreador/100 pacientes) também exigem maior carga de trabalho para serem encontrados nos prontuários por serem rastreadores mais raros. No entanto, podem identificar eventos adversos a medicamentos mais graves, como por exemplo, a parada cardiorrespiratória ou a transferência para unidade de cuidado intensivo. Esse último, pode ser útil para detectar eventos adversos a medicamentos graves que podem ter ocorrido em recém-nascidos internados na UCI e, posteriormente, transferidos para a UTI. Esse rastreador também foi utilizado por Unbeck et al.²², com 20,6% de rendimento, em um geral de 22,9%, em 600

Tabela 2

Classificação, rendimento e categorização do desempenho de rastreadores para a busca e identificação de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatal e de Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCo).

Desempenho do rastreador/Rastreadores	Classificação do rastreador	Rastreadores por 100 pacientes *	Eventos adversos a medicamento por 100 pacientes *	Rendimento relativo do rastreador (3)=(2)/(1)x100
		(1)	(2)	
Alto				
Aumento da creatinina	Laboratorial	0,8	0,8	100,0
Aumento da ureia	Laboratorial	1,6	1,6	100,0
Enterocolite necrosante	Clínico	1,6	1,6	100,0
Flumazenil	Antídoto	2,4	2,4	100,0
Hipercalemia	Laboratorial	0,8	0,8	100,0
Hipercalemia	Laboratorial	1,6	1,6	100,0
Hipernatremia	Laboratorial	2,4	2,4	100,0
Hipersedação	Clínico	1,6	1,6	100,0
Naloxona	Antídoto	4,0	4,0	100,0
Intermediário				
Aumento da pressão arterial	Clínico	3,2	2,4	75,0
Hiperglicemia	Laboratorial	13,6	8,8	64,7
Vômito	Clínico	80,8	45,6	56,4
Estímulo mecânico para evacuação/ Supositório glicerina	Clínico	8,0	4,0	50,0
Hiponatremia	Laboratorial	1,6	0,8	50,0
Aumento da frequência de evacuação	Clínico	160,0	56,8	35,5
Presença de sangue nas fezes	Clínico	4,8	1,6	33,3
Hipocalemia	Laboratorial	3,2	0,8	25,0
Vômito cor de borra de café	Clínico	6,4	1,6	25,0
Baixo				
Taquicardia	Clínico	11,2	2,4	21,4
Eritema/urticária/Pápula/ <i>Rash</i>	Clínico	16,0	3,2	20,0
Suspensão de medicamento	Clínico	94,4	10,4	11,0
Queda da saturação de oxigênio	Clínico	211,2	6,4	3,0

* Número de pacientes = 125.

pacientes de 0 a 18 anos, incluindo recém-nascidos. O presente trabalho não detectou nenhum eventos adversos a medicamentos relacionado a esse rastreador, talvez porque identifique eventos muito graves e mais raros, uma vez que pacientes da UCINCo não são pacientes criticamente enfermos. É possível que, com uma amostra maior ou com pacientes mais graves, esses eventos adversos a medicamentos possam ser verificados.

Em relação ao desempenho (componente 3), aqueles que foram categorizados como rastreadores de alto desempenho não necessariamente foram os mais frequentemente registrados nos prontuários. Porém, quando encontrados, demonstraram que um evento adverso a medicamentos ocorreu. Destacam-se os rastreadores hipersedação, prescrição de flumazenil, prescrição de metadona/lorazepam e prescrição de naloxona.

Alguns rastreadores, mesmo tendo apresentado desempenho intermediário, são importantes para a prática clínica. É o caso, por exemplo, de vômito. Esse rastreador foi utilizado em substituição ao rastreador prescrição de antieméticos, que compõe a lista dos rastreadores pediátricos, aplicada em crianças maiores para identificar náusea e vômito ⁸. No caso dos recém-nascidos, a náusea é um sintoma dificilmente percebido pela equipe de saúde, acrescido do fato de que o paciente não conse-

gue explicar esta sensação. Além disso, não se utilizam antieméticos para essa faixa etária. Embora o vômito seja um sintoma comum a várias doenças de base, como a sepse, que podem ser confundidas com os eventos adversos a medicamentos, é um rastreador importante para a detecção deste tipo de distúrbio gastrointestinal que pode ser causado por muitos fármacos.

Da mesma forma, o rastreador aumento da frequência de evacuação apesar de ter um desempenho intermediário, é importante para detectar diarreia. A diarreia é frequentemente causada por vários medicamentos, principalmente os antimicrobianos, devido à capacidade de alteração da flora intestinal^{23,24}. Na lista de rastreadores de eventos adversos a medicamentos para crianças maiores e adultos^{8,9,10} consta o rastreador prescrição de antidiarreicos, classe de medicamentos não usada para recém-nascidos. Mesmo não sendo, na maioria das vezes, um evento grave, a diarreia pode levar à desidratação, não ganho ou perda de peso. No entanto, esse foi um rastreador com alta carga de trabalho, uma vez que recém-nascidos apresentam o reflexo gastrocólico exacerbado¹⁸, fazendo o recém-nascido evacuar logo após a alimentação. Por essa razão, para suspeitar da ocorrência de eventos adversos a medicamentos, deve ser levada em consideração a frequência habitual de evacuação do recém-nascido, para então determinar o aumento da frequência e a ocorrência de suspeita de eventos adversos a medicamentos.

Dentre os rastreadores de baixo desempenho, destacam-se suspensão de medicamento e queda da saturação de oxigênio. O rastreador suspensão de medicamento pode ser útil na avaliação da associação entre o uso do medicamento suspeito e o evento, apesar do rendimento baixo, pois a interrupção abrupta de um medicamento em uso pode alertar sobre a possível ocorrência de um eventos adversos a medicamentos^{8,13,25}. Já o rastreador queda da saturação de oxigênio foi identificado muitas vezes nos prontuários, pois faz parte das avaliações clínicas de rotina pela equipe assistencial. Por ser um sintoma frequente em recém-nascidos com doenças relacionadas ao sistema respiratório e à imaturidade de recém-nascidos prematuros, esse rastreador não se mostrou adequado para a busca de eventos adversos a medicamentos na população estudada, pois necessitou de alta carga de trabalho para análise e pouco rendimento para identificar eventos adversos a medicamentos.

Em relação aos rastreadores que não foram identificados nenhuma vez nos prontuários, destaca-se o rastreador prejuízo da audição. Nesse caso, o rastreador não foi adequado para detectar eventos adversos a medicamentos porque, no hospital estudado, a avaliação da audição do recém-nascido internado é realizada pela equipe de fonoaudiologia. No entanto, a avaliação da relação causal entre o uso de medicamentos ototóxicos e o prejuízo da audição só é realizada pela mesma equipe após a alta do paciente, em acompanhamento ambulatorial. Nessa avaliação, os testes de audição são repetidos para a confirmação do evento, e a partir daí o paciente é encaminhado para aprofundar o diagnóstico e iniciar o tratamento com otorrinolaringologista. Durante a internação, a equipe apenas registra o uso de medicamento ototóxico pelo paciente.

Deve-se considerar, ainda, que a presença de rastreadores no prontuário necessita interpretação e avaliação cuidadosa de cada caso. Por exemplo, recém-nascidos, principalmente os prematuros, podem apresentar aumento da pressão arterial fisiológica, característica de seu desenvolvimento^{23,24}, exigindo cuidado na interpretação do rastreador aumento da pressão arterial.

Da mesma forma, o registro do rastreador suspensão de medicamento requer questionamento à equipe sobre o motivo da suspensão, já que esta pode ocorrer pelo término do tratamento ou por alteração da dose. Provavelmente, esse foi um dos motivos pelo qual o rastreador foi considerado falso-positivo algumas vezes.

Deve-se proceder com o mesmo cuidado para a avaliação da presença de rastreadores que indicam sangramento do trato gastrointestinal, como a presença de sangue nas fezes e vômito cor de borra de café. Recém-nascidos podem apresentar esses dois sinais também quando deglutem sangue materno, no momento do parto e até três dias após o nascimento, ou por meio de fissuras no seio materno durante a amamentação. Para que se confirme a origem do sangue nas fezes ou no vômito é necessária a realização do teste de Apt-Downey. Esse teste diferencia a hemoglobina fetal da hemoglobina adulta²⁶. Como não foi possível confirmar, durante o estudo, a realização do teste e/ou se a mãe tinha fissuras nos mamilos, indica-se um olhar cauteloso para os eventos apontados por esses rastreadores.

O detalhamento dos eventos identificados pelo estudo e os medicamentos envolvidos, deverão ser objeto de outras publicações.

Limitações

Deve-se registrar a dificuldade de detecção de alterações de exames laboratoriais dos recém-nascidos, principalmente daqueles prematuros, que ainda se subdividem por peso e idade gestacional. Os parâmetros bioquímicos também podem estar alterados fisiologicamente pela própria imaturidade dessa faixa etária. Ressalte-se que as reuniões de consenso com a equipe assistencial podem minimizar essas dificuldades, mas não as anulam totalmente já que, pelas razões citadas, é difícil afirmar que a alteração de alguns parâmetros laboratoriais ocorreu por um evento adverso a medicamentos ou devido a outras causas alternativas.

A qualidade das informações contidas nos prontuários é um fator limitante para a identificação de rastreadores e de suspeitas de evento adversos a medicamentos^{11,21}. Durante a revisão dos prontuários, algumas informações estavam incompletas porque o registro destas informações não estava atualizado.

Outra limitação foi ter de buscar o restante das informações de pacientes que haviam tido alta antes do momento da revisão dos prontuários. Nesses casos, foi necessário solicitar o prontuário no serviço de arquivo médico e estatística do hospital.

A falta de um método padrão-ouro para a identificação de evento adverso a medicamentos em recém-nascidos hospitalizados também é uma importante limitação para a comparação de resultados, e também dificulta a avaliação dos casos suspeitos, o que foi observado inclusive por outros autores^{8,11,12,13,21}.

Conclusões

Os rastreadores elencados com base neste estudo podem ser utilizados para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em instituições de saúde de perfil semelhante, devendo ser considerados para tal aqueles que obtiveram melhor desempenho e menor carga de trabalho para serem identificados.

Colaboradores

S. C. Fabretti, S. C. Brassica e N. S. Romano-Lieber participaram da concepção, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão final. M. A. Cianciarullo participou da interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão final.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Eliane Ribeiro, à Dra. Giselle Okada e à Dra. Silvia Ibiá que apoiaram e contribuíram para a realização deste estudo dentro do Hospital Universitário. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela Bolsa de Mestrado.

Referências

1. Silva MAP, Almeida GMAL. Terapêutica cardiovascular pediátrica. In: Batlouni M, Ramires JAF, organizadores. Farmacologia e terapêutica cardiovascular. 2ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 43-52.
2. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285:2114-20.
3. Thiesen S, Conroy EJ, Bellis JR, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, et al. Incidence, characteristics and risk factors of adverse reactions in hospitalized children – a prospective observational cohort study of 6,601 admissions. *BMC Med* 2013; 11:237.
4. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf* 2014; 23:830-7.

5. Dotta A, Braguglia A, Salvatori G. Pharmacological research in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(1 Suppl):44-6.
6. Reis AMM. Reações adversas a medicamentos. In: Capucho HC, Carvalho FD, Cassiani SHB, organizadores. *Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente*. São Caetano do Sul: Yendis; 2012. p. 47-61.
7. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:77-83.
8. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing and findings of a pediatric – focused trigger tool to identify medication-related harm in US Children’s Hospitals. *Pediatrics* 2008; 121:927-35.
9. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:194-200.
10. Resar RK, Rozich JD, Simmonds T, Haraden CR. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32:585-90.
11. Sharek PJ, Horbar JD, Mason W, Bisarya H, Thurm CW, Suresh G, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing and findings of an NICU – focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. *Pediatrics* 2006; 118:1332-40.
12. Matlow AG, Cronin CM, Flintoft V, Nijsen-Jordan C, Fleming M, Brady-Fryer B, et al. Description of the development and validation of the canadian paediatric trigger tool. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:416-23.
13. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ. Adverse drug events in a pediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ Open* 2013; 3. pii:e001868.
14. Ministério da Saúde. Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União* 2009; 11 fev.
15. Osterhoudt KC, Penning TM. Toxicidade por fármacos e envenenamento. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KS, organizadores. *As bases farmacológicas da terapêutica Goodman & Gilman*. 12ª Ed. Porto Alegre: McGraw Hill; 2012. p. 73-86.
16. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15:455-67.
17. World Health Organization. Health topics. Infant, newborn. http://www.who.int/topics/infant_newborn/en/ (acessado em 01/Dez/2015).
18. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas, Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais*. v. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
19. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. *Manual de normas e procedimentos para vacinação*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
20. Ministério da Saúde. Resolução nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da União* 2014; 1 out.
21. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. *Rev Saúde Pública* 2013; 47:1102-11.
22. Unbeck M, Lindemalm S, Nydert P, Ygge BM, Nylén U, Berglund C, et al. Validation of triggers and development of a pediatric trigger tool to identify adverse events. *BMC Health Serv Res* 2014; 14:655.
23. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and neonatal dosage handbook*. 18th Ed. Hudson: Lexicomp; 2011.
24. Oliveira RG. *Blackbook. Pediatria*. 3ª Ed. Belo Horizonte: Black book; 2005.
25. Rozich JD, Haraden,CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003; 12:194-200.
26. Villa X. Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-upper-gastrointestinal-bleeding-in-children> (acessado em 18/Abr/2016).
27. Araújo T, Schachner L. Erupções vesicopustulosas benignas no neonato. *An Bras Dermatol* 2006; 81:359-66.

Abstract

The study aimed to verify the application and performance of triggers for adverse drug events in hospitalized newborns. This prospective cohort study was conducted in the neonatal care units of a university hospital from March to September 2015. A list of triggers was developed for the identification of adverse drug events in this population. The list included antidote, clinical, and laboratory triggers. A total of 125 newborns who had received drugs during the hospitalization were included. Neonatal patient charts were screened to detect triggers. When a trigger was found, the patient chart was reviewed to identify possible adverse drug events. Each trigger's yield in the identification of adverse drug events was calculated and then classified according to its performance. Nine hundred and twenty-five triggers identified 208 suspected adverse drug events. The triggers' overall yield was 22.5%. The most frequently identified triggers were: drop in oxygen saturation, increased frequency of bowel movements, medications stop, and vomiting. The triggers with the best performance in the identification of adverse drug events were: increased creatinine, increased urea, necrotizing enterocolitis, prescription of flumazenil, hypercalcemia, hyperkalemia, hypernatremia, and oversedation. The triggers identified in this study can be used to track adverse drug events in similar neonatal care services, focusing on the triggers with the best performance and the lowest workload in the identification.

Newborn Infant; Pharmacovigilance Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions

Resumen

El objetivo fue verificar la aplicación y el desempeño de los rastreadores para la búsqueda activa de eventos adversos con medicamentos en recién nacidos hospitalizados. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo. La investigación se realizó en un hospital universitario, dentro de las unidades de cuidado neonatal, durante el período de marzo a septiembre de 2015. Se desarrolló una lista de rastreadores para que fuera utilizada en la identificación de eventos adversos con medicamentos en esa población. La lista contempló rastreadores antidotos, clínicos y de laboratorio. Se incluyeron a 125 recién nacidos a quienes se les administró medicamentos durante el internamiento. Los registros médicos de los recién nacidos se evaluaron, con el fin de detectar la existencia de un rastreador. Si se encontraba el rastreador, se continuaba con una revisión, en búsqueda de posibles eventos adversos con medicamentos acaecidos. El rendimiento de cada uno de los rastreadores para identificar eventos adversos con medicamentos fue calculado, y después categorizado, de acuerdo con el desempeño. Novecientos veinticinco rastreadores identificaron 208 eventos adversos con medicamentos sospechosos. La tasa de rendimiento general de los rastreadores fue de un 22,5%. Los rastreadores más identificados en los registros médicos fueron: caída de la saturación de oxígeno, aumento de la frecuencia de evacuación, suspensión de medicamentos y vómito. Los rastreadores de alto desempeño en la identificación de eventos adversos con medicamentos fueron: aumento de la creatinina, aumento de la urea, enterocolitis necrotizante, prescripción de flumazenil, hipercalcemia, hipercalemia, hipernatremia, hipersedación. Los rastreadores expuestos en base a este estudio se pueden utilizar para la búsqueda de eventos adversos con medicamentos en instituciones de salud con un perfil semejante, debiendo ser considerados aquellos que obtuvieron un mejor desempeño y menor carga de trabajo para ser identificados.

Recién Nacido; Farmacovigilancia; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos

Recebido em 25/Abr/2017

Versão final reapresentada em 18/Jan/2018

Aprovado em 18/Fev/2018