

DÁFNE CARDOSO BOURGUIGNON DA SILVA

EVENTOS ADVERSOS MEDICAMENTOSOS
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIATRICA

São Paulo

2012

DÁFNE CARDOSO BOURGUIGNON DA SILVA

EVENTOS ADVERSOS MEDICAMENTOSOS
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
PEDIATRICA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências
Programa de: Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Juan Troster

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Dáfne Cardoso Bourguignon da
Eventos adversos medicamentosos em unidade de terapia intensiva pediátrica /
Dáfne Cardoso Bourguignon da Silva. -- São Paulo, 2012.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Eduardo Juan Troster.

Descritores: 1.Toxicidade de drogas 2.Farmacovigilância 3.Monitoramento de
medicamentos 4.Unidades de terapia intensiva pediátrica 5.Pediatria

USP/FM/DBD-299/12

Dedicatória

A todos os pediatras intensivistas, em especial
àqueles que cuidaram do Hugo.

“Aquele que salvou uma vida, salvou o mundo
inteiro”. *Mishna, Sanhedrin 4:5*

Agradecimentos especiais

Aos melhores amigos, a família que escolhemos ter:

Alessandra Moreira Carvalho Silva

Alessandra Silva de Araújo

Carolina Figueira Rabello Alonso

Fernanda Maria Wanderley Freire

Francyanne Campelo Vasconcelos

Gláucia Finoti Seixas

Marcela Salvador Galassi

Orlei Ribeiro de Araújo

Priscila de Biasi

Rodrigo Genaro Arduini

Eu escolhi ter vocês ao meu lado. Esta tese é prova de que fiz a escolha certa.

Eu não teria conseguido sem o apoio incondicional que vocês me deram.

MUITO OBRIGADA!

Agradecimentos

Agradeço, sempre, ao meu “Querido Chefinho”, meu orientador Dr. Eduardo Juan Troster. Caminhamos juntos durante o mestrado, terminamos agora o doutorado. Espero fazer jus a seus ensinamentos ao dar meus próprios passos. Espero poder contar sempre com seu apoio nestes novos caminhos.

Agradeço aos meus pais, Olivio e Candida, nos quais me espelho para a criação do Hugo: amor e apoio sempre. Agradeço a minha irmã Ariádne, meu sobrinho Ivan, meu primo Douglas e minha tia Letícia, pelo apoio emocional, mesmo quando a distância nos separava.

A Audrey Rie, que coletou comigo os dados deste trabalho, em momentos de extrema filosofia sobre a vida acadêmica.

A Jaidene e Melissa, que me fizeram gostar de farmacologia.

Em especial aos meus amigos do Instituto de Oncologia Pediátrica, por tantos momentos “intensos”, dentro e fora da UTI, que me fizeram compreender que o ensino e a pesquisa existem na medida em que beneficiam o paciente.

Aos pequenos pacientes e suas grandes famílias, com carinho

A todos, meus sinceros agradecimentos.

Resumo

Objetivos: descrever incidência de eventos adversos medicamentosos em crianças sob terapia intensiva, avaliar fatores de riscos e métodos de detecção.

Métodos: busca ativa em registros eletrônicos e em papel, utilizando parâmetros indicativos (“gatilhos”). A estatística envolveu modelos de regressão linear e logística.

Resultados: Foram estudados 239 pacientes, com média de idade de 67,5 meses, em 1818 dias de internação. A média de internação foi de 7,6 dias. Houve 110 eventos adversos medicamentosos provados, prováveis e possíveis, em 84 pacientes (35,1%). Observamos 138 ocorrências de gatilhos. As principais classes de medicamentos envolvidas foram: antibióticos (n = 41), diuréticos (n = 24), anticonvulsivantes (n = 23), sedativos e analgésicos (n = 17) e corticóides (n = 18). O número de drogas foi a variável mais relacionada à ocorrência de EAM. Esta última também se correlacionou com o tempo de internação ($P < 0,001$). A ocorrência do evento pode estar implicada no aumento de 1,5 dia de internação para cada evento. A idade inferior a 48 meses mostrou ser um risco significativo para eventos, com OR de 1,84 (intervalo de confiança – IC 95% - 1,07 - 3,15, $P = 0,025$). O número de drogas recebidas apresentou correlação com o número de eventos ($P < 0,0001$). A chance de apresentar pelo menos 1 evento elevou-se linearmente à medida que o paciente recebia mais drogas.

Conclusões: o uso de múltiplas drogas e a baixa idade favorecem a ocorrência de EAM, que, por sua vez, podem estar implicados no aumento do

tempo de internação em UTI. A busca ativa sistematiza a abordagem do problema.

Descritores: toxicidade de drogas; farmacovigilância; monitoramento de medicamentos; unidades de terapia intensiva pediátrica; pediatria.

Abstract

Objectives: To describe incidence of adverse drug events (ADE) in children under intensive care, to evaluate risk factors and detection methods.

Methods: Active search of charts and electronic patient records using indicative parameters ("triggers"). The statistical analysis involved linear and logistic regression.

Results: 239 patients with a mean age of 67.5 months representing 1818 days of PICU hospitalization were studied. The average PICU stay was 7.6 days. There were 110 proven, probable, and possible ADEs in 84 patients (35.1%). We observed 138 instances of triggers. The major classes of drugs associated with events were: antibiotics (n = 41), diuretics (n = 24), antiseizures (n = 23), sedatives and analgesics (n = 17), and steroids (n = 18). The number of drugs administered was most related to the occurrence of ADEs. This was also related to the length of stay ($p < 0.001$). The occurrence of an ADE may result in an increase in the length of stay by 1.5 days per event. Patient aged less than 48 months also proved to be at significant risk for ADEs, with an odds ratio of 1.84 (confidence interval - 95% CI - 1.07 to 3.15, $p = 0.025$). The number of drugs administered also correlated with the number of ADEs ($p < 0.0001$). The chance of having at least one ADE increased linearly as the patient was administered more drugs.

Conclusions: The use of multiple drugs as well as lower patient age favor the occurrence of ADEs, which in turn may result in increasing the length of PICU

hospitalization. Our active search provides a systematic approach to the problem.

Descriptors: drug toxicity; pharmacovigilance; drug monitoring; pediatric intensive care units; pediatrics.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Modelo de farmacovigilância adotado pela ANVISA-----	pág 12
Figura 2- Eventos adversos medicamentosos e reações adversas medicamentosas -----	pág 15
Figura 3 – Formulário admissional -----	pág 24
Figura 4 - Caracterização do grupo estudado quanto a prevalência de doença crônica -----	pág 34
Figura 5 – Classes de medicamentos envolvidos nos eventos adversos medicamentosos -----	pág 37
Figura 6 – Elevação linear da chance de ocorrer ao menos um EAM à medida em que o número de drogas associadas aumenta -----	pág 39
Figura 7 – Elevação linear da chance de ocorrerem mais de um evento à medida em que o número de drogas associadas aumenta -----	pág 40
Figura 8 – Curva de Kaplan-Meier do tempo de internação livre da ocorrência de eventos adversos medicamentosos -----	pág 41

Lista de tabelas

Tabela 1 – Descrição dos “gatilhos” e base lógica para o uso-----	pag 28
Tabela 2 – Algoritmo classificatório de Naranjo -----	pag 29
Tabela 3 – Distribuição dos eventos adversos medicamentosos prevalentes e incidentes quanto à causalidade -----	pag 35
Tabela 4 – Parâmetros indicativos de eventos adversos medicamentosos utilizados na busca ativa -----	pag 36
Tabela 5 – Razões de chance (“odds ratio”) relativas ao uso concomitante de drogas -----	pag 39

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

a.C. – antes de Cristo

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEATOX – Centro de Assistência Toxicológica

CIOMS – “Council for International Organizations of Medical Sciences”

EAM – Evento Adverso Medicamentoso

EEC – Diretivas do CIOMS

EMA – “European Medicines Agency”

EUA – Estados Unidos da América

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FDA – “Food and Drug Administration”

HC – Hospital das Clínicas

ICr – Instituto da Criança

OMS – Organização Mundial de Saúde

MERCOSUL – Mercado Comum do Sul

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos especiais	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de ilustrações	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	x

I – Introdução

1) Histórico da farmacovigilância

1.1) A história dos medicamentos e seus eventos adversos ----- -----	pag 2
1.2) Origem e desenvolvimento da farmacovigilância -----	pag 4
1.3) O propósito da farmacovigilância -----	pag 6
1.4) Importância da farmacovigilância -----	pag 7
1.5) Modelos existentes de farmacovigilância -----	pag 9
1.6) Convergência dos modelos -----	pag 10

1.7) Visão geral do sistema de farmacovigilância da agência Nacional de Vigilância Sanitaria -----	pag 11
2) Evento adverso medicamentoso e reação adversa medicamentosa	
2.1) Conceitos -----	pág 12
2.2) Classificação quanto ao tipo de reação e quanto à gravidade -----	pág 15
2.3) Classificação quanto a causalidade -----	pág 17
II – Objetivos -----	pág 19
III- Metodologia e população estudada-----	pág 21
IV – Resultados -----	pág 33
V – Discussão -----	pág 42
VI- Conclusões -----	pág 50
VII – Referências bibliográficas -----	pág 52
VIII – Anexos	
Anexo 1 – Classificação das reações adversas medicamentosas segundo Wills e Brown, 1999 -----	pág 62
Anexo 2 – Aprovação do projeto junto à Comissão de Ética -----	pág 65
Anexo 3 - Artigo submetido à publicação -----	pág 66

I – Introdução

1. Histórico da Farmacovigilância

1.1. A história dos medicamentos e seus eventos adversos

A possibilidade da iatrogenia, ou seja, de estado de doença, eventos adversos ou complicações causadas por ou resultantes do tratamento médico, é considerada desde o nascimento da Medicina[1].

No século V a.C., a medicina grega hipocrática, com sua terapêutica fundamentalmente dietética, não intervencionista, baseada principalmente na crença de que a cura poderia ser atingida naturalmente (“*vis medicatrix naturae*”), admitia que o principal seria colaborar para a cura do indivíduo e não prejudicar sua saúde (“*primum non nocere*”)[1].

Depois do estabelecimento da quimioterapia moderna, o primeiro registro de uma reação indesejável aos medicamentos surgiu em 1937, quando morreram cerca de 100 pessoas devido à ingestão de dietilenoglicol, um excipiente utilizado em um xarope de sulfanilamida[1, 2].

Em meados do século XX chegou ao mercado da Alemanha um novo medicamento, inicialmente comercializado como sedativo, e que se tornou rapidamente disponível em mais de 140 países, onde foi usado indiscriminadamente e sem prescrição médica como hipnoanalgésico para crianças, adultos e idosos e, posteriormente, para prevenir enjoos e vômitos nas gestantes. Esse medicamento, a talidomida, foi desenvolvido pela empresa Chemie Grünenthal, em Düsseldorf, produtora de pomadas, xaropes e desinfetantes. No final dos anos 1950, começaram a aparecer inúmeros casos de focomelia, mas a precariedade dos registros

epidemiológicos da época dificultou a conexão entre a ampla utilização do novo medicamento e o aumento dos casos dessa malformação. Após a descrição dos primeiros casos da malformação causados pelo consumo da droga por William McBride, um obstetra de Sydney, Austrália, confirmados independentemente por Widukind Lenz, pediatra alemão, estabeleceu-se o nexo causal entre o evento adverso e a nova droga[2-4] (6,7). A partir daí a talidomida foi banida do mercado europeu e posteriormente de outros continentes.

Depois da talidomida, vários medicamentos já deixaram de ser comercializados ou tiveram suas bulas modificadas para restringir o uso em circunstâncias específicas devido à observação de efeitos adversos graves; recentemente temos como exemplo os casos dos medicamentos antiinflamatórios como o rofecoxib (Vioxx®), o lumiracoxib (Prexige®) e o etoricoxib (Arcoxia®), que foram retirados do mercado de vários países onde eram comercializados, inclusive no Brasil. Isso não significa, porém, que os testes clínicos e pré-clínicos não tenham sido realizados corretamente. Por mais rigorosos que sejam, nem sempre esses testes podem detectar eventos adversos de baixa frequência, resultantes de exposição prolongada ou de interação com outras drogas[1].

1.2. Origem e desenvolvimento da Farmacovigilância

Até o início dos anos 1960, só os Estados Unidos dispunham de uma agência governamental para regulação de medicamentos. Ainda assim, foi só em 1962 que a aprovação de fármacos pelo Food and Drug Administration (FDA) passou a funcionar nos moldes de hoje – e isso se deve ao episódio talidomida.

Trabalhos pioneiros sobre uma vigilância sistematizada das reações adversas aos medicamentos e do seu uso enquanto potencial fator de risco surgiram no contexto dos anos 1960. Cluff, Thornton & Seidl, ao tratarem dos “métodos de vigilância” de reações adversas, já apontavam principalmente para o risco dos “medicamentos novos” e seus efeitos desconhecidos[5]. Estes autores destacavam a importância de trabalhar o uso destes medicamentos em populações definidas para possibilitar a determinação da incidência, pelo que, em sua opinião, seria mais indicado o seguimento de pacientes hospitalizados[5]. Finney, por sua vez, propunha um programa de monitoramento do uso de medicamentos em grande número de pessoas para detecção precoce de reações adversas que, por sua raridade, não eram detectadas pelos ensaios clínicos que precedem a liberação do medicamento para uso generalizado[6]. Os autores citados já delineavam, então, o modelo atual de farmacovigilância, no âmbito de uma epidemiologia dos fatores de risco.

Baseando-se nessas ideias e nos eventos de 1961, foram feitos os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. A décima-sexta Assembléia Mundial da Saúde (1963) adotou uma resolução (WHA 16.36) [7] que reafirmou a

necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos e que conduziu, posteriormente, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS em 1968[4]. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente eventos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados. Em seguida, a OMS produziu um relatório técnico com base na reunião consultiva realizada em 1971[8].

No princípio, a preocupação era com a vigilância dos medicamentos recém-introduzidos no mercado, na expectativa de identificar eventuais agravos por eles provocados à saúde humana, que não foram reconhecidos durante a fase de ensaios clínicos. Um dos primeiros estudos sobre a importância de se avaliar o potencial efeito nocivo dos medicamentos, com base no enfoque que se atribui à atual farmacovigilância, foi realizado por Schimmel e Cluff, em 1964, os quais relataram que cerca de 10% dos pacientes hospitalizados apresentaram reações adversas a medicamentos prescritos[9]. Estudos e pesquisas realizadas por Carbonis, Leape e colaboradores revelaram índices que variaram de 0,8 a 8,6% de pacientes hospitalizados que apresentaram eventos adversos provocados por medicamentos prescritos[10-12]. Outros estudos realizados por Lazarou e colaboradores revelaram incidência global de eventos adversos graves a medicamentos na ordem de 6,7%, sendo 0,32% fatais [13].

Desse começo, emergiram a prática e a ciência da farmacovigilância, neologismo para vigilância pós-comercialização de medicamentos.

Sistemas foram desenvolvidos nos Estados-membros da OMS para a coleta e avaliação de casos individuais de reações adversas medicamentosas (RAMs). A junção das notificações internacionais de RAMs numa base central de dados desempenharia a importante função de contribuir para o trabalho das autoridades regulatórias nacionais de medicamentos, para melhorar o perfil de segurança dos medicamentos e ajudar a evitar outras tragédias[14].

1.3. O propósito da farmacovigilância

Em 2002, a OMS definiu farmacovigilância como a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos ou problemas quaisquer relacionados a medicamentos[13]. Recentemente, seu campo de atuação foi ampliado para incluir[15]:

- produtos fitoterápicos;
- medicamentos tradicionais e complementares;
- hemoterápicos;
- produtos biológicos;
- produtos para a saúde;
- vacinas.

Muitas outras questões também são de relevância para a ciência:

- medicamentos de baixa qualidade;
- erros de medicação;
- notificações de perda de eficácia;
- uso de medicamentos para indicações não aprovadas e para as quais não há base científica adequada (*off label*);

- notificações de casos de intoxicação aguda e crônica;
- avaliação da mortalidade relacionada a medicamentos;
- abuso e uso indevido de medicamentos;
- interações medicamentosas adversas com substâncias químicas, outros medicamentos e alimentos.

Os objetivos específicos de farmacovigilância são:

- melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos e a todas as intervenções médicas e paramédicas;
- melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma racional e mais efetiva (inclui-se o uso custo-efetivo);
- promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância e sua comunicação efetiva ao público.

1.4. Importância da Farmacovigilância

Na última década, houve conscientização crescente de que o escopo da farmacovigilância deveria ser estendido além dos limites rígidos da identificação de novos sinais relativos à segurança. A globalização, o consumismo, a explosão do livre comércio, a comunicação entre fronteiras e o uso crescente da Internet resultaram numa mudança do acesso a todos

os medicamentos e às informações sobre eles. Essas mudanças fizeram surgir novos tipos de questões relativas à segurança, como, por exemplo:

- venda ilegal de medicamentos e drogas de abuso pela Internet;
- prática crescente de automedicação;
- práticas irracionais e potencialmente inseguras de doação de medicamentos;
- ampla fabricação e venda de medicamentos falsificados e de baixa qualidade;
- uso crescente de medicamentos tradicionais fora do âmbito da cultura de uso tradicional
- uso crescente de medicamentos tradicionais e plantas medicinais com outros medicamentos com potencial para interações medicamentosas adversas.

Há necessidade de se reconsiderar a prática da farmacovigilância, observada a falta de definição clara das fronteiras entre:

- alimentos;
- medicamentos (incluem-se medicamentos tradicionais, medicamentos fitoterápicos e “produtos naturais”);
- produtos para a saúde;
- cosméticos.

1.5. Modelos existentes de farmacovigilância[13]

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), European Medicines Agency (EMA), MedWatch/Food and Drug Administration (FDA).

O CIOMS focaliza os Eventos Adversos Medicamentosos (EAM), com foco principal nas suspeitas de RAM, estabelecendo um fluxo de informações por meio de formulários, oriundos de médicos e das indústrias farmacêuticas para os Centros Nacionais e destes para Uppsala, na Suécia, com retorno dos dados processados aos informantes. O Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP) foi o primeiro órgão representante da OMS no Brasil, desempenhando o papel de Centro Nacional de Farmacovigilância e encarregando-se da coleta de informações das RAM.

Atualmente a ANVISA, com base na RDC nº 04/2009, centraliza a coleta dos dados e interage com o referido órgão, bem como com os parceiros do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL). A European Medicines Agency (EMA) disciplina a farmacovigilância em seus estados membros por meio das diretivas do Council Regulation (EEC) nº 2309/93, EEC 540/95 e EEC 2001/83, as quais estão em plena consonância com o CIOMS. Sendo uma sistemática mais recente, o modelo da EMA é o mais abrangente e coerente com os propósitos atuais.

O modelo MedWatch da Food and Drug Administration (FDA) focaliza com destaque os EAM em lugar das RAM do modelo da OMS. A sistemática da MedWatch/FDA, tendo como foco os EAM, tem objetivos mais amplos.

Além das suspeitas em relação às reações adversas aos fármacos e medicamentos, os eventos adversos abrangem também outros fatores (dispositivos médicos, agentes para diagnósticos, suplementos alimentares e outros produtos sob controle da FDA), assim como os procedimentos.

1.6. Convergência dos modelos[13]

Em cada modelo citado consta o compromisso atribuído aos informantes de relatar as suspeitas de RAM ou de EAM às autoridades sanitárias e ao fabricante do produto sobre o qual recai a suspeita de um efeito não previsto ou aberrante. Os informantes devem ser plenamente identificados e qualificados, podendo ser acessados posteriormente, caso seja necessário. Constam também nos formulários, dentre outros detalhes, a completa identificação do paciente, do fabricante, do produto suspeito e do correspondente lote, a severidade da RAM ou EAM, a cronologia, a evolução do estado de saúde do paciente e a suposta causa, de acordo com o informante. Esta rastreabilidade do evento é importante para que medidas possam ser tomadas, como recolhimento do lote do medicamento para análise.

A elaboração de relatos pelo notificador e o envio dos mesmos aos órgãos de vigilância sanitária estão sendo gradualmente definidos, não havendo harmonização internacional. Enquanto os modelos da OMS e da FDA são considerados voluntários, no modelo da EMEA essas atividades são consideradas obrigatórias. Também é objeto de normativas independentes o envio dos relatos às autoridades sanitárias, com prazos diferenciados em função da gravidade do caso, do tempo e/ou do local de

comercialização do produto, assim como dos relatos apontados na literatura especializada.

1.7. Visão geral do sistema de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[13]

O modelo recém-adotado (Figura 1) apresenta-se coerente com as recomendações da OMS, está claramente definido e estruturado e contém as descrições de responsabilidades e o estabelecimento de penalidades. Como todo modelo de boas práticas, o sistema estabelece a obrigatoriedade da gestão e a adoção de ferramentas gerenciais.

Está explicitado que as empresas industriais farmacêuticas, além da necessidade de indicar um responsável pelo gerenciamento do sistema de farmacovigilância, devem estruturar uma comissão interna responsável pela coleta dos dados, apuração e avaliação das prováveis causas das RAM e EAM, realização de auto-inspeção, gerenciamento e disponibilização das informações, dentre outras. Desta forma, a Comissão Interna de Farmacovigilância (CIFV) realizará auto-inspeções para assegurar o cumprimento da legislação vigente e a proteção da saúde pública.

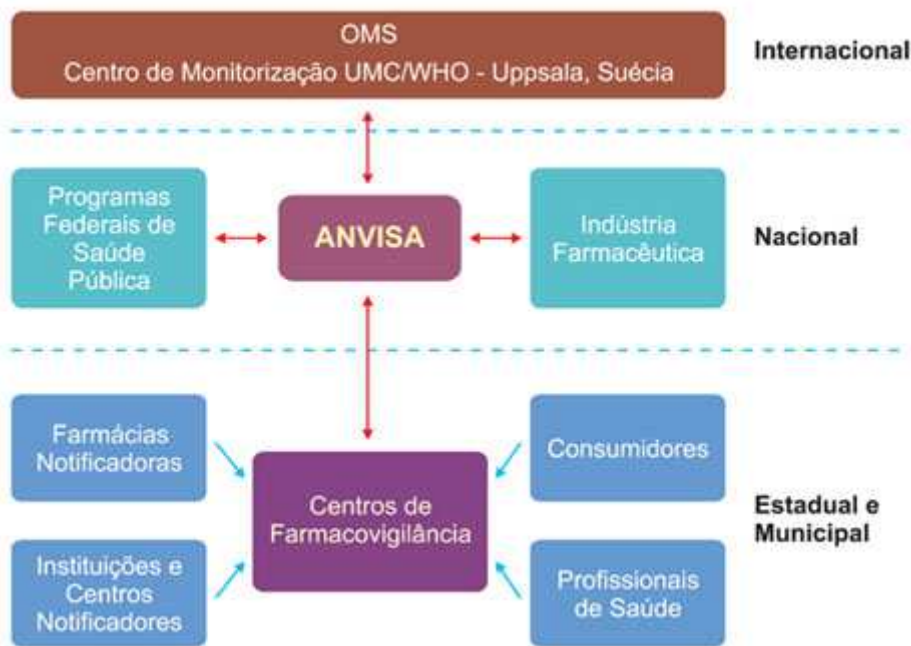


Figura 1 – Modelo de farmacovigilância adotado pela ANVISA[1]

2. Evento adverso medicamentoso e reação adversa medicamentosa

2.1. Conceitos

O evento adverso medicamentoso (EAM) é qualquer ocorrência clínica que se apresente durante o tratamento com um produto farmacêutico, mas que não necessariamente guarda uma relação causal com o tratamento[7]. O evento pode ser devido a vários fatores relacionados com o tratamento: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto, interação com ingestão de alimentos, outras doenças de base, fatores ambientais, genéticos, interações medicamentosas e outros (FIGURA 2).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem definido reação adversa a medicamentos (RAM), como: "qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses

normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade"[7]. Deve-se lembrar que uma superdose de medicamento não poderia ser considerada como uma reação adversa de acordo com a definição, mas pode ser considerada um evento adverso:

As reações adversas a medicamentos constituem um problema importante na prática médica. Sabe-se que essas reações são causas significativas de hospitalização, de aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, de óbito. Além disso, elas afetam negativamente a qualidade de vida do paciente, influenciam na perda de confiança do paciente para com o médico, aumentam custos, podendo também atrasar os tratamentos, uma vez que podem assemelhar-se a enfermidades[16, 17].

A utilização de medicamentos especificamente em crianças representa uma questão preocupante, principalmente pela vulnerabilidade decorrente de uma homeostase em constante modificação e desenvolvimento, e do caráter único no modo de reagir aos agravos[18, 19]. Existem diferenças importantes na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos durante a infância e pré-adolescência[20]. Além disso, muitos medicamentos não têm sua segurança comprovada para a faixa etária pediátrica, e outros são prescritos de forma diferente daquela preconizada na bula, com relação à faixa etária, dose, frequência, apresentação do fármaco, via de administração ou indicação para uso na infância (uso "off-label")[21]. Parte significativa das doses preconizadas de drogas utilizadas na infância são baseadas em extrapolações de doses de adultos, relacionadas apenas com peso, área de superfície corporal e idade, ignorando-se suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas,

tornando as crianças especialmente susceptíveis para a ocorrência de eventos adversos medicamentosos[18].

O crescimento e o desenvolvimento que caracterizam as crianças as tornam vulneráveis a desfechos adversos exclusivos da infância e, frequentemente, específicos a determinados estágios da infância. São vários os exemplos: inibição do crescimento linear por corticosteroides, displasia do esmalte dentário por tetraciclina, associação entre eritromicina e estenose pilórica em lactentes jovens e possíveis efeitos deletérios das quinolonas sobre cartilagens de crescimento em crianças pré-púberes. Crianças também podem metabolizar drogas de uma maneira diferente da dos adultos, como a síndrome do bebê cinzento, induzida pelo lento metabolismo hepático do cloranfenicol [22].

A incidência dos eventos adversos medicamentosos (EAM) na população pediátrica tem sido relatada de 4,37% a 16,78%, sendo que 12,29% destes eventos serão graves, de alta morbimortalidade[17]. As crianças hospitalizadas podem estar sob um risco ainda maior de ocorrência de evento adverso medicamentoso, já que doses, segurança da droga e eficácia são de difícil determinação[23]. Kaushal e colaboradores identificaram uma taxa de evento adverso medicamentoso potencial 3 vezes superior ao de um estudo prévio com adultos (1,1% de 10778 prescrições), enquanto a taxa de EAM evitável foi semelhante[24]. Considerando que, em unidades de terapia intensiva, as prescrições costumam conter facilmente múltiplas drogas, como inotrópicos, sedação, analgesia, antibióticos, devido ao estado crítico de seus pacientes, e que o risco de evento adverso medicamentoso é de 1,7% a cada droga

adicional utilizada[17], espera-se que muitas reações adversas ocorram nestas unidades.

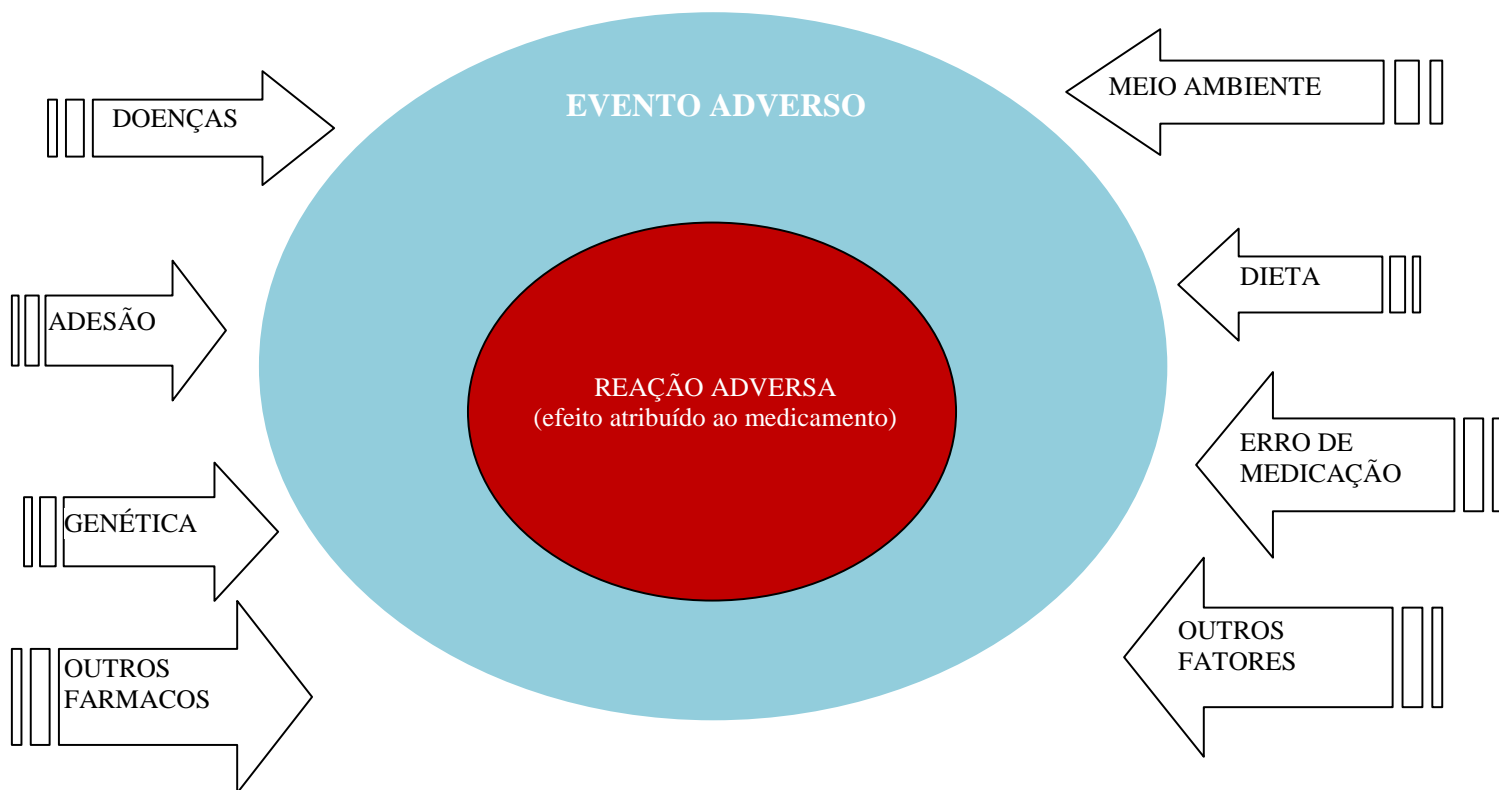


Figura 2 - Reação adversa medicamentosa e evento adverso medicamentoso

Mais do que somente as reações adversas medicamentosas, nos interessam no ambiente da terapia intensiva pediátrica todos os EAM que nossos pacientes possam vir a apresentar, em busca de um atendimento mais seguro e de qualidade.

2.2) Classificação quanto ao tipo de reação e quanto à gravidade

As reações adversas produzidas por medicamentos poderiam subdividir-se em dois grandes grupos, segundo Rawlins e Thomas[25]. O primeiro grupo

compreenderia as que resultam de efeitos farmacológicos normais, no entanto aumentados, essas reações seriam o resultado de uma ação e um efeito farmacológico exagerado de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais (tipo A). O segundo grupo compreenderia as reações que possuem efeitos farmacológicos totalmente anormais e inesperados (bizarros), ainda que considerando as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais (tipo B)[25, 26].

As reações do tipo A são farmacologicamente previsíveis, geralmente dependem da dose, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se as doses. São reações produzidas por mecanismos de superdosagem relativa, citotoxicidade, interações medicamentosas, alterações na forma farmacêutica[25, 26].

As do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, nem dose-dependentes, têm incidência e morbidade baixas, e sua mortalidade pode ser alta. Devem ser tratadas com a suspensão do fármaco e são produzidas por mecanismos de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e até mesmo por alterações na formulação farmacêutica[25, 26].

As principais reações adversas do tipo B são as que ocorrem por polimorfismo genético e as reações imunológicas (idiosincrasias) tais, como a granulocitopenia induzida por sulfonamida e o lúpus eritematoso sistêmico induzido por hidralazina. Em 1999, Simon Wills e David Brown propuseram uma nova classificação de reações adversas a medicamentos, argumentando que há problemas na classificação original Tipo A ou Tipo B. Certas reações não se enquadram nesta classificação. Oito novas categorias foram propostas,

mas têm seu uso restrito às ciências farmacêuticas, encontrando-se descritas no anexo 1[27].

De acordo com a gravidade das reações adversas a medicamentos elas podem ser classificadas como leve, moderada, grave ou letal:

Leve: Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão da droga.

Moderada: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

Grave: Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados.

Letal: Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

2.3) Classificação quanto a causalidade

Karch & Lasagna, 1975, classificaram as reações adversas de acordo com a relação causa-efeito para o medicamento suspeito em cinco tipos[28-30]:

Definida: Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento

suspeito; e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

Provável: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

Possível: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.

Condicional: Uma reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.

Duvidosa: Qualquer reação que não segue os critérios acima.

II- Objetivos

- Descrever a incidência de eventos adversos medicamentosos (EAM) ocorridos em crianças admitidas em UTI pediátrica
- Identificar fatores de risco para a ocorrência dos EAM
- Avaliar método de detecção de EAM por busca ativa

***III – Metodologia e população
estudada***

Foi delineado um estudo observacional, prospectivo, tipo coorte. A população de estudo foi composta por admissões consecutivas à UTI pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 01 de outubro de 2005 e 31 de março de 2006.

O Instituto da Criança é um hospital pediátrico de 135 leitos, sendo 13 na UTIP, à época do estudo. A equipe médica da UTIP era composta por dois intensivistas pediátricos (um diarista e um plantonista) e seis residentes durante o dia, além de um intensivista preceptor. Durante o plantão, havia sempre um médico intensivista pediátrico, prestando assistência direta e supervisionando a atividade dos residentes.

A estratégia de busca de casos de EAM escolhida foi de busca ativa, através da utilização de parâmetros pré-estabelecidos indicativos de EAM (“gatilhos”), na seguinte sequência:

1. Preenchimento de formulário admissional (figura 3) a cada novo paciente da UTI Pediátrica, por duas médicas pediatras intensivistas previamente treinadas.

Figura 3 - Questionário Admissional

ID – Identificação do paciente:

Nome: _____
IDNOM

Registro: _____
REGISTR

Data de nascimento: _____
IDNASCI

Idade: _____ anos _____ meses
IDDADE

Gênero:
IDGEN
Masculino 1
Feminino 2
Não especificado 3

Data da hospitalização: _____
IDHOSP

Data de internação na UTI: _____ IDUTI

Características:

HPMA:

1 – Readmissão? READM
Sim 1 se sim: _____ dias READIAS
Não 2

2 – Diagnósticos (LISTAR – CID 10)

Agudos _____
DIAGAGU _____

Crônicos _____

DIAGCRO

3 – Fez uso de medicação domiciliar para tratamento da doença aguda?
 MEDAGU

 Sim 1
 Não 2

 Se sim, qual? _____

4 – Fez uso de medicação domiciliar para tratamento da doença crônica?
 MEDCRO

 Sim 1
 Não

 Se sim, qual? _____

5 - Estava internado em enfermaria ou PS antes?
 INTPREV

Se sim, anexar a prescrição ao final do questionário

6 – Disfunção orgânica presente: (Critério do International Pediatric Sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Goldstein et al. PCCM vol 6 no. 1, 2005) – Tabela 1

DISFORG

7 – Procedimentos realizados antes da internação na UTI (Tabela 2)

 PROCED

8 – Procedimentos realizados após a internação na UTI (Tabela 2)

 PROUTI

□□□□□

9 – O paciente fez uso de quimioterapia?

QUIMIO

Sim 1

Não 2

Se sim, há quantos dias?

QTDIAS

10 – O paciente fazia uso de diálise?

DIALIS

Sim 1

Não 2

Se sim: A) Peritoneal
 B) Hemodiálise

DIATIPO

11 – Objetivos terapêuticos (Society of Critical Care Medicine – Tabela 3)

PRIORI

12 – Há suspeita de EAM como motivo da internação?

EAMINT

Sim 1

Não 2

Desfecho:

1 - Alta _____ dias

ALTA

2 - Morte _____ dias

MORTE

3 – Tempo de exposição à droga responsável pelo EAM _____ dias

EXPOS

4 – Alta ainda em uso da medicação responsável pelo EAM?

ALTEAM

Sim 1

Não 2

2. Revisão dos registros de cada paciente, guiada por parâmetros indicativos de eventos adversos, na seguinte sequência:

- exames laboratoriais (base eletrônica)
- evolução clínica
- evolução de enfermagem
- prescrição médica

Metodologia de detecção por gatilhos: O conceito de gatilho (“trigger”), conforme estabelecido por Jick[16, 31, 32], define uma palavra-sentinela que identifica um evento adverso em um registro médico ou de enfermagem. Por esse método, eventos específicos, como a prescrição ou interrupção abrupta de determinados medicamentos, a prescrição de antídotos, alguns exames laboratoriais, servem como alertas para uma investigação mais detalhada[33]. A revisão diária dos prontuários e registros laboratoriais baseada nos gatilhos foi a base para a avaliação da ocorrência de eventos adversos. Na tabela 1 abaixo estão listados os gatilhos e suas justificativas.

Tabela 1: descrição dos “gatilhos” e base lógica para o uso

Parâmetros indicativos (“gatilhos”)	Justificativa de uso (“rationale”)
Alterações hematológicas	Anemia, leucopenia e plaquetopenia são reações adversas de diversas drogas
Alterações bioquímicas	Hiponatremia, hipocalemia, elevações de uréia e creatinina são eventos comuns com várias drogas
Alterações cardíacas	Taquicardia é comum, por exemplo, com agentes beta-adrenérgicos, que podem provocar outras arritmias; bradicardia pode ocorrer com beta-bloqueadores.
Prescrição de anti-histamínicos	Indicador de reação alérgica
Prescrição de corticoides	Indicador potencial de reação alérgica
Reação alérgica	Evento adverso comum
Intubação não programada	Indicador potencial de depressão respiratória, comum, por exemplo, com benzodiazepínicos
Rebaixamento do nível de consciência	Comum com benzodiazepínicos, anticonvulsivantes
Interação medicamentosa	Por exemplo, hipotensão e letargia provocadas pela administração concomitante de sedativos e anticonvulsivantes.
Prescrição de anticonvulsivante	Indicativo potencial de crise convulsiva inesperada, quando em uso de medicações que podem levar a alterações de eletrólitos e convulsões, como a anfotericina B
Intolerância medicamentosa	Por exemplo, vômitos e diarreia, eventos comuns com vários medicamentos, como antibióticos
Suspensão não programada de medicamento	Indicativo de intolerância ou reação adversa

Febre	Evento adverso de medicamentos como a anfotericina B
Morte súbita	Já relatada em associações medicamentosas contendo dipirona
Alteração de nível sérico da droga	Para drogas monitoradas, como a vancomicina e o fenobarbital, com faixa terapêutica estreita e potencial tóxico em níveis altos
Uso de adrenalina	Potencial indicador de reações alérgicas graves
Prescrição de antídotos	Por exemplo, o uso de flumazenil pode indicar evento adverso devido ao uso de benzodiazepínicos
Outros	Evento adverso descoberto na revisão do prontuário, e que não se encaixa em nenhum gatilho, sendo o evento o próprio gatilho.

3. Aplicação do algoritmo classificatório de Naranjo[34-40] quanto à causalidade do EAM: EAM provado, provável, possível ou duvidoso (tabela 2).

Tabela 2: Escala de probabilidades de EAM segundo Naranjo.

Crítérios para a definição da relação causal	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	+2	-1	0
Existem causas alternativas(outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e colaboradores:

Somatório	categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

4. Análise de todos os EAM provados, prováveis e possíveis.
5. Avaliação de cada gatilho quanto a seu valor preditivo positivo.
6. Estudo de fatores de risco para a ocorrência de EAM, através de análise univariada e multivariada. Como fatores de risco para a ocorrência de EAM, são descritos na literatura: número de medicamentos prescritos, idade do indivíduo, uso de medicamentos não-licenciados para uso na faixa etária pediátrica (“off-label”), anormalidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, interações medicamentosas e predisposição do hospedeiro devido a doenças crônicas[18, 20].

Cálculo da amostra e análise estatística

Com base em um levantamento preliminar, foram identificados cerca de 20 eventos adversos de moderada a grave intensidade em um período de 22 dias úteis em março de 2004, na unidade de 13 leitos com ocupação média de 80%. Isto representa, no mínimo, 5 eventos por 100 crianças/dia. Seria, então, necessário estudar 150 admissões para se chegar a uma estimativa estável da incidência de EAM e acumular um número aproximado de 80 EAM e assim explorar possíveis fatores de risco em análise multivariada: cerca de 10 EAM para cada fator de risco potencial (número de medicamentos prescritos, idade do indivíduo, uso de medicamentos não-licenciados para uso na faixa etária pediátrica (“off-label”), anormalidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, interações medicamentosas e predisposição do hospedeiro devido a doenças crônicas).

A análise estatística foi realizada com os softwares SPSS 10.0 e Microsoft Excel, obtendo-se as Odds Ratios por regressão logística. Foi utilizado um modelo de regressão linear para as variáveis “EAM”, “Presença de doença crônica”, “Idade”, “Gênero”, “Número de drogas” (independentes), e “tempo de internação” (dependente). Para o modelo multivariado, definimos que permaneceriam as variáveis em que a relação mostrasse $P < 0,1$. Diferenças entre médias foram obtidas com o teste T. Variáveis envolvendo tempo foram analisadas com o método de Kaplan-Meier. $P < 0,05$ foi considerado significativo. Foram calculados os valores preditivos positivos dos parâmetros pré-estabelecidos utilizados como gatilhos para a busca dos eventos adversos.

O protocolo deste estudo foi revisto e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição (protocolo 485/56/2005; anexo 2), previamente ao início da coleta de dados. Por se tratar de estudo observacional, sem interferência na terapêutica, o termo de consentimento foi dispensado.

IV - Resultados

Houve 244 admissões à UTIP, no período compreendido entre 01/10/2005 e 31/03/2006. Quatro pacientes foram excluídos por serem adultos doadores de órgãos, e um por dados incompletos, sendo analisados os 239 restantes, em um total de 1818 dias de internação. A média de tempo de internação foi de 7,6 dias, com desvio-padrão (DP) de 9,5 dias.

A média de idade foi de 67,5 meses (mediana 51 meses, variação 1-243), sendo que 113 pacientes (47,2%) tinham idade inferior a 48 meses. Noventa e quatro dos 239 pacientes eram do sexo masculino (39,3%). Apenas 39 dos 240 pacientes não apresentavam doença crônica à admissão (16,3%). As doenças crônicas mais prevalentes foram: oncológica (n=48; 20%), hepática (n=37; 15,4%), neurológica (n=28; 11,7%), respiratória (n=28; 11,7%), e cardíaca (n=12; 5%), conforme a figura 4.

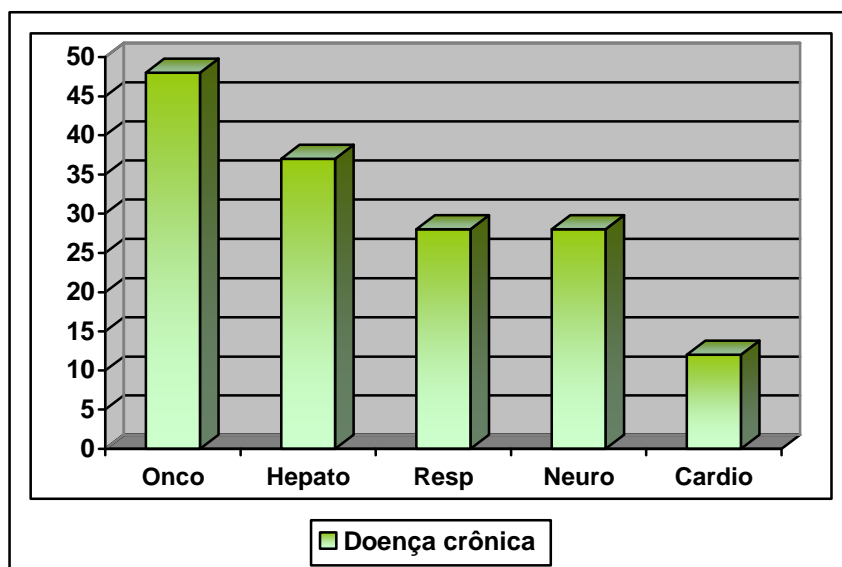


Figura 4- Caracterização do grupo estudado quanto à prevalência de doença crônica à admissão.

Houve 110 eventos adversos medicamentosos provados, prováveis e possíveis, em 84 pacientes (35,1%), durante os seis meses estudados, dando uma taxa de 60,5 EAM / 1000 pacientes-dia. 21 pacientes tiveram mais de um evento.

Trinta e nove EAM foram prevalentes à admissão e 71 (64,5%) foram incidentes após a admissão na UTI (tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos EAM prevalentes e incidentes quanto à causalidade

EAM	Prevalente	Incidente	TOTAL
Provado	0	5	5
Provável	12	32	44
Possível	27	34	61
TOTAL	39	71	110

A busca destes 110 EAM foi desencadeada por 138 ocorrências de parâmetros indicativos positivos (gatilhos), mostrados na tabela 4 com seus valores preditivos positivos.

Os cinco EAM prevalentes encontrados foram: hiponatremia associada ao uso de anticonvulsivantes, hiperglicemia com o uso de corticosteroides, hipotassemia associada ao uso de furosemida, anfotericina B ou beta2-adrenérgicos.

Tabela 4 – Parâmetros indicativos de EAM utilizados na busca ativa

Parâmetros indicativos ("gatilhos")	Número de ocorrências	Valor preditivo positivo
Alterações hematológicas	8	5,79%
Alterações bioquímicas	64	46,37%
Alterações cardíacas	17	12,3%
Prescrição de anti-histamínicos	5	3,62%
Prescrição de corticóides	2	1,45%
Reação alérgica	11	7,97%
Intubação não programada	1	0,72%
Rebaixamento do nível de consciência	2	1,45%
Interação medicamentosa	8	5,80%
Prescrição de anticonvulsivante	2	1,45%
Intolerância medicamentosa	0	0%
Suspensão não programada de medicamento	1	0,72%
Febre	0	0%
Morte súbita	0	0%
Alteração de nível sérico da droga	0	0%
Uso de adrenalina	0	0%
Prescrição de antídotos	3	2,17%
Outros	14	10,14%

As principais classes de medicamentos envolvidas nos EAM foram: antibióticos (n = 41), diuréticos (n = 24), anticonvulsivantes (n = 22), sedativos e analgésicos (n = 18) e corticóides (n = 17). Outras classes estão representadas na figura 5.

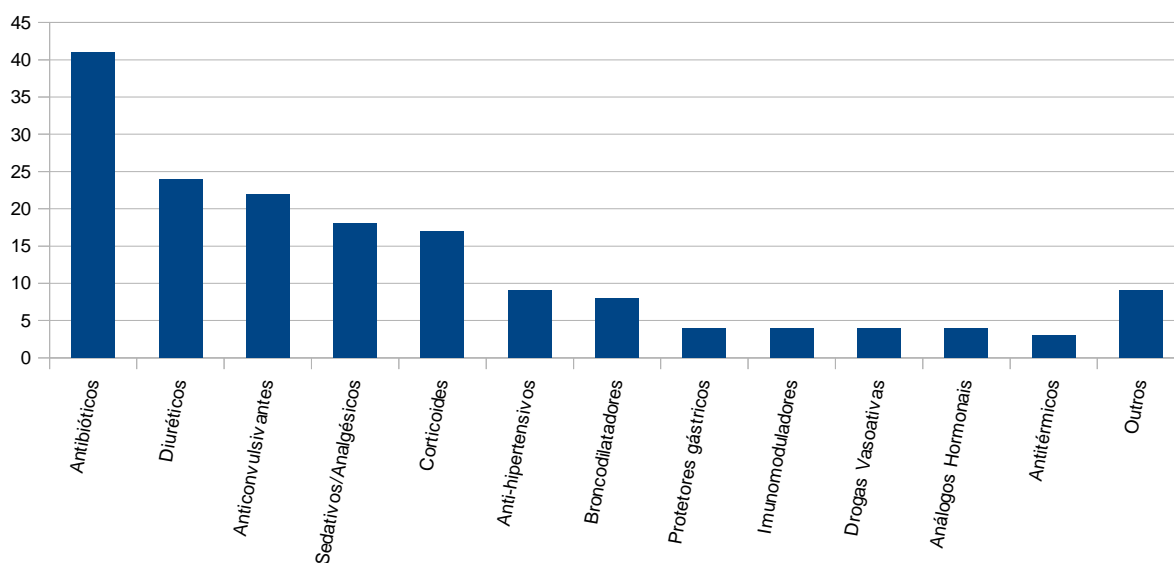


Figura 5 – Classes de medicamentos envolvidas nos EAM

Houve diferenças entre as médias de tempo de internação entre os pacientes com e sem EAM (11,1 versus 5,3 dias, $P < 0,0001$). Na regressão linear multivariada, em que tentamos definir as relações entre as variáveis e o tempo de internação, as únicas variáveis independentes deixadas no modelo final foram o número de EAM ($P = 0,089$, coeficiente de inclinação 1,49) e o número de drogas ($P < 0,001$, coeficiente de inclinação 0,83, $R^2 = 0,104$). As demais variáveis não apresentaram relações significativas. Como o coeficiente

de inclinação, se significativo, poderia indicar que um evento provocaria um acréscimo de 1,49 dia ao tempo de internação na UTI, levantamos a hipótese de que este fato pudesse se tornar relevante em um período maior de observação. Extrapolamos o cálculo para 480 pacientes (número esperado de admissões em 1 ano), utilizando os desvios-padrão da nossa amostra de 9,5 da variável dependente (tempo de internação) e 0,72 da independente (EAM), e observamos a probabilidade de 70% de que valor de P seja $< 0,05$, para o acréscimo de 1,5 dia por evento ocorrido. Para aproximadamente 2 anos (1000 pacientes), a probabilidade aumenta para 94%.

Analizamos os fatores idade, gênero e presença de doença crônica como possíveis riscos para o desenvolvimento de EAM. Para o sexo masculino, a Odds Ratio (OR) foi de 1,46 ($P = 0,16$). Para a presença de uma doença crônica, a OR foi de 1,47 ($P = 0,30$). Nenhuma das condições crônicas em particular apresentou risco maior de EAM. A idade inferior a 48 meses mostrou ser um risco significativo, com OR de 1,84 (intervalo de confiança – IC 95% - 1,07 - 3,15, $P = 0,025$).

O número de drogas recebidas por paciente apresentou correlação com o número de eventos ($R^2 = 0,13$, $P < 0,0001$). A chance de apresentar pelo menos 1 EAM passou a ser significativa quando o paciente recebia ao menos 5 drogas concomitantes (OR 2,19 – IC 95% 1,14 - 4,20, $P = 0,018$). Observamos elevação linear da chance de ocorrer ao menos 1 evento à medida em que o paciente recebia mais drogas, atingindo OR de 7,26 (IC 95% 2,77 – 19,1, $P < 0,0001$) com 11 drogas concomitantes. O mesmo foi observado para a ocorrência de mais de 1 EAM, conforme a tabela 5 e as figuras 6 e 7.

Tabela 5 – Odds ratios relativas ao uso concomitante de drogas

Número de drogas	Ocorrência de ao menos 1 EAM			Ocorrência de mais de 1 EAM		
	Odds ratio	IC 95%	P	Odds ratio	IC 95%	P
5	2.19	1.14-4.2	0,018	2.38	0.67-8.38	0,175
6	3.0,3	1.69-5.40	0,0002	3.28	1.06-10.07	0,037
7	3.69	2.11-6.46	<0,0001	2.95	1.14-7.60	0,025
8	3.84	2.24-6.80	<0,0001	3.35	1.34-8.35	0,009
9	4.40	2.29-8.45	<0,0001	3.14	1.24-7.90	0,015
10	6.48	2.85-14.77	<0,0001	3.69	1.36-9.99	0,010
11	7.26	2.77-19.01	<0,0001	5.55	1.98-15.52	0,001

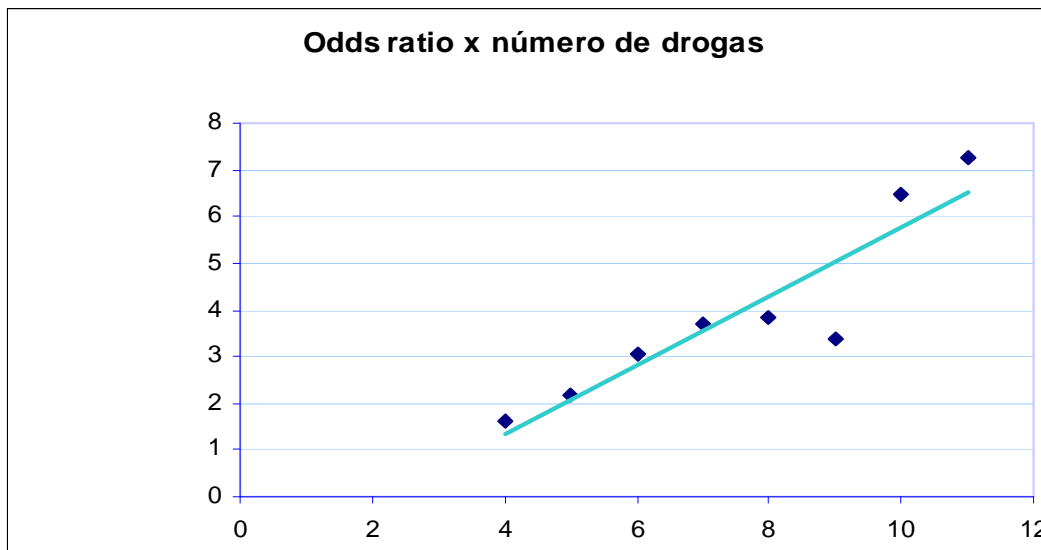


Figura 6 - elevação linear da chance (y) de ocorrer ao menos 1 evento à medida em que o número de drogas associadas aumenta (X)

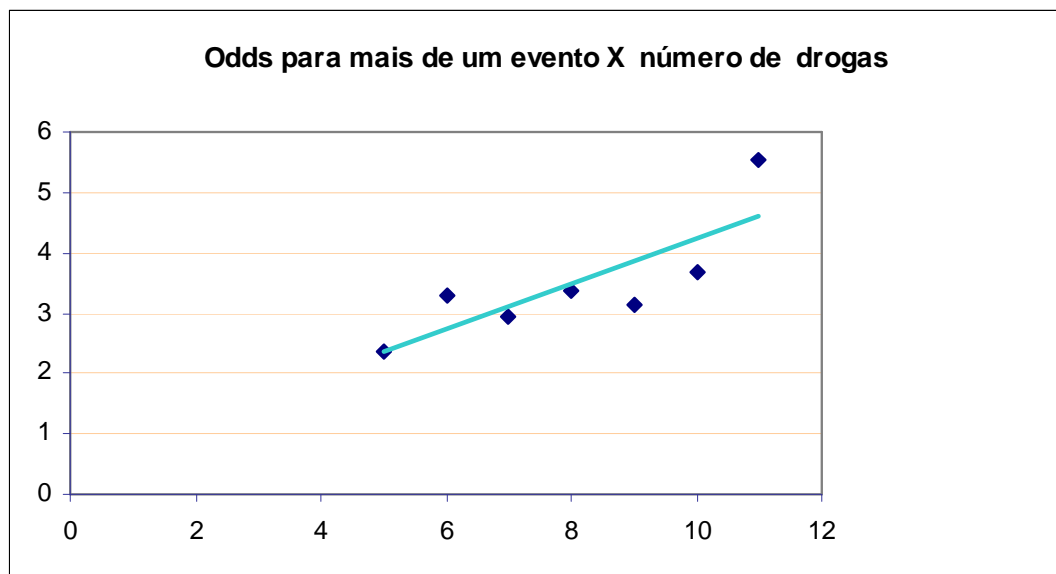


Figura 7 - elevação linear da chance (y) de ocorrerem mais de um evento à medida em que o número de drogas associadas aumenta (X)

Na análise logística multivariada, observamos interação entre a idade menor que 48 meses e o uso concomitante de ao menos 5 drogas, com OR = 2,05 (IC 95% 1,18-3,57, P = 0,01) para a idade < 48 meses, e 2,46 (IC 95% 1,26-4,80, P = 0,008) para o uso de 5 drogas, na ocorrência de ao menos 1 evento. A interação permaneceu significativa, com discreta elevação da OR até 9 drogas concomitantes (OR = 2,03, IC 95% 1,15-3,60, P = 0,014, para a idade < 48 meses, e 4,69, IC 95% 2,41-9,15, P < 0,0001 para o uso de 9 drogas). Não houve interação significativa entre o uso de 5 ou mais drogas e idade < 48 meses, e a ocorrência de mais de 1 EAM.

Levando em consideração o tempo, a média de "sobrevivência" sem EAM (tempo internado até a ocorrência de EAM) foi de 19 dias para os pacientes com idade acima de 48 meses, e de 11,2 dias para os menores (P=0,017), conforme a curva de Kaplan Meier da figura 8.

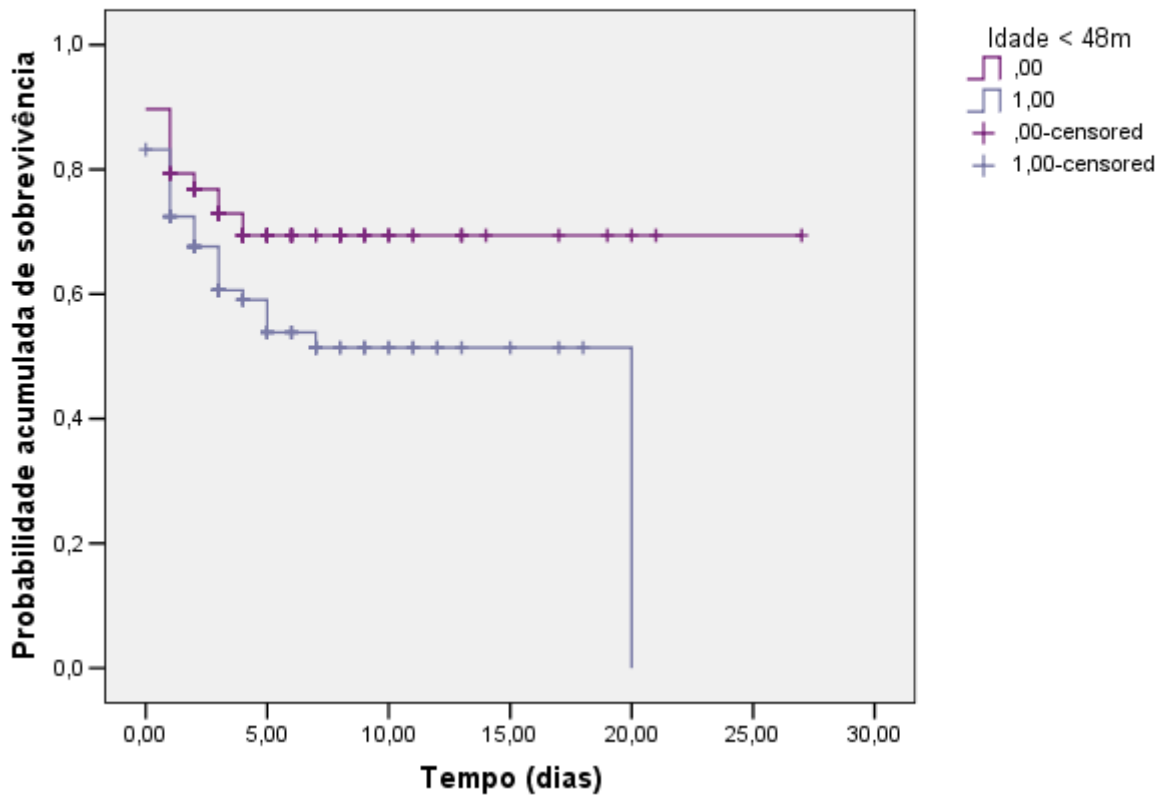


Figura 8 – Curva de Kaplan-Meier mostrando o tempo decorrido até a ocorrência de EAM em crianças menores e maiores de 48 meses.

V - Discussão

A preocupação com eventos adversos medicamentosos em crianças internadas não é nova: desde os anos 70, vários estudos, principalmente norte-americanos, investigaram a magnitude da ocorrência desses eventos e fatores predisponentes. Já em 1976, foram relatadas 72 reações adversas envolvendo 140 medicamentos, sendo 4 delas fatais, 28 graves e 40 moderadas[41].

Em 1984, Choonara e Harris publicaram um relato do acompanhamento de 268 crianças admitidas em uma ala de internação em um hospital inglês: 15 pacientes apresentaram uma reação adversa definida ou provável. Sonolência, ataxia, diarreia, vômitos e taquicardia foram os eventos relatados, principalmente com anticonvulsivantes e antibióticos. Os autores chamam a atenção para a estreita faixa terapêutica dos anticonvulsivantes. Seis das 15 reações foram consideradas como evitáveis[42].

Em 2002, Jonville-Béra et al investigaram prospectivamente a frequência de admissões, em um hospital de referência, de crianças internadas devido a eventos adversos de drogas. Em 260 pacientes, 4 foram admitidas em decorrência de EAM (1,53%)[43]. Em 2010, Agarwal e colaboradores publicaram extenso estudo retrospectivo, envolvendo 734 pacientes internados em 15 unidades de terapia intensiva pediátrica nos Estados Unidos, na tentativa de determinar as taxas de EAM, incluindo os tipos, a gravidade e a possibilidade de prevenção, além de caracterizar as variáveis relacionadas ao risco. Os autores relataram uma incidência de 49 EAM por 1000 pacientes-dia[44]. Em recente metanálise, a incidência de EAM em crianças hospitalizadas variou nos estudos de 0,6 a 16,8%[45].

Encontramos 60,5 EAM por 1000 pacientes-dia. A incidência de eventos observada em nosso estudo (35,1% da admissões) é bastante superior às

relatadas em estudos pediátricos e mesmo em pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva (em torno de 9%)[17, 18, 44-47]. De fato, observamos que crianças pequenas, com idade inferior a 48 meses e que constituíram quase a metade da amostra, foram mais propensas a apresentar EAM, particularmente com o uso de mais de 5 drogas ao mesmo tempo, além de apresentar o evento mais precocemente, em relação ao tempo de internação. Gill e colaboradores já mostraram uma maior incidência de reações adversas medicamentosas na faixa etária entre 1 e 2 anos[23]. Mas o que a alta incidência também ressalta é a alta capacidade da busca ativa focada em gatilhos detectar os EAM em crianças: Holdsworth et al relataram uma taxa de EAM de 6 por 100 admissões (UTI e enfermarias pediátricas), utilizando a revisão de prontuários por um farmacêutico[48]. Takata et al, com a busca focada em gatilhos, reportaram 11,1 eventos/100 pacientes internados, quase o dobro. Estes autores deixam claro que utilizar ferramentas de busca focadas em circunstâncias específicas associadas a EAM, em elementos específicos do prontuário, aumenta as taxas de EAM observadas[49]. Lembramos que o nosso estudo avaliou exclusivamente crianças graves em terapia intensiva, recebendo múltiplas drogas (até 18), e que esse foi o maior risco observado de desenvolver um EAM. Comparar taxas de eventos também é um desafio, pois a definição não está clara entre os estudos, podendo variar de uma alteração benigna e transitória de eletrólitos a lesão de órgãos vitais.

O processo de utilização de gatilhos é estratégico para a detecção de eventos adversos, porque está fortemente ligado ao dano ao paciente. O foco é a detecção, quantificação e rastreamento dos eventos adversos, o que permite um exame acurado do dano em diferentes contextos da assistência médica

hospitalar. Essa ferramenta pode ser utilizada em processos de intervenção, com impacto no sistema de saúde, podendo ajudar a criar ambientes de assistência médica mais seguros. A ferramenta, contudo, não é por si só uma metodologia de melhoria, mas propicia aquisição de dados e identificação de áreas onde possam estar ocorrendo danos[33, 49].

Calculando o valor preditivo positivo de cada gatilho como o número de vezes em que cada gatilho específico identificou um EAM, dividido pelo total de vezes em que os gatilhos foram identificados, Takata e colaboradores encontraram um valor preditivo positivo médio da ferramenta de gatilhos de 3,7%[49]. Baseados nisto, desenvolveram a ferramenta de gatilhos da “Child Health Corporation of America”: uso de antieméticos, difenidramina, flumazenil, naloxone, laxantes, poliestireno de sódio ou vitamina K, sedação profunda / letargia / hipotensão, rash cutâneo, tempo de tromboplastina superior a 100 segundos, elevação da creatinina sérica superior a 0,4mg/dl, glicemia superior a 150 mg/dl, suspensão abrupta de medicação ou utilização de códigos de emergência[50]. Não utilizamos esta ferramenta em nosso trabalho por ter sido desenvolvida após a coleta de nossos dados. Além disso, tal ferramenta foi desenvolvida para buscar EAM em enfermarias e ambulatório de Pediatria, não sendo específico para o ambiente da Terapia Intensiva Pediátrica.

Em uma revisão sistemática publicada em 2012, Smyth e colaboradores identificaram 102 estudos, tendo como prognóstico primário qualquer evento clínico descrito como reação adversa medicamentosa. Desses estudos, 72 informaram sobre a relação de causalidade, e 34 informaram a gravidade dos EAM. Somente 19 investigaram a possibilidade de prevenção. Antibióticos e

anticonvulsivantes foram as drogas mais comumente associadas a EAM[45, 51].

O estudo de Horen, Montastruc e Lapeyre-Mestre, em 2002, avaliou o impacto da prescrição “off-label” de medicamentos na incidência de EAM. De modo prospectivo, 1419 pacientes com idade inferior a 16 anos foram investigados, sendo que 42% deles foi exposto a pelo menos 1 prescrição desse tipo. A incidência de EAM foi de 1,41%. A prescrição “off-label” foi associada de forma significativa com o desenvolvimento de EAM (risco relativo 3,44). Os EAM mais frequentemente foram provocados por antibióticos e anticonvulsivantes, e foram gastrointestinais na maioria dos casos (diarréia e vômitos). Nenhum foi grave. Os autores consideram que o risco de EAM pode ser aceitável, se os benefícios na utilização das drogas forem aceitáveis[51]. Em nosso estudo, os antibióticos e anticonvulsivantes também foram as classes de drogas mais associadas à ocorrência de EAM, junto com diuréticos, sedativos e analgésicos e corticosteroides.

Determinar a ocorrência de um evento adverso, em um ambiente de terapia intensiva, é uma tarefa complexa. A sintomatologia do evento pode se sobrepor à da doença de base, e pode ser provocada pelo perfil farmacocinético da droga, alergias desconhecidas do paciente ou por erros humanos. Essas dificuldades podem ser a explicação para o fato de muitos eventos não serem reconhecidos como tais. Muitas vezes, outras drogas são adicionadas para contornar o problema levantado pelo evento adverso, sem que este seja diagnosticado. Alguns eventos são bem conhecidos para determinadas drogas, mas existem longas listas de eventos possíveis e

pobremamente documentados, e alguns totalmente desconhecidos e raros. Dentre a multitude de determinantes para a ocorrência de um EAM, da parte do paciente podem existir fatores de risco, como a idade e comorbidades, como a presença de insuficiência renal ou hepática. Da parte da droga, a toxicidade, o tempo de administração, a dose e o tempo de uso são variáveis a serem levadas em conta. Para novas drogas, ensaios clínicos de fase III podem não ter o poder de detectar eventos raros. De um modo geral, podemos dizer que, se não procurarmos os EAM, não vamos encontrá-los. Na ausência de métodos empíricos confiáveis para a detecção, ferramentas formais e lógicas podem ajudar a diferenciar um EAM de um sintoma causado por exacerbações na condição de base. O instrumento formal mais aceito para esse fim é o algoritmo de Naranjo, que não está isento de vieses: na nossa amostra, apenas 5 dos 110 EAM foram classificados como “provados”, ou definitivos (escores 9 e 10). Portanto, alguns dos eventos incluídos podem não ter sido de fato EAM. No entanto, para se provar um EAM, de acordo com o algoritmo, é necessário readministrar a droga e observar o evento, ou obter concentrações séricas reconhecidamente tóxicas da mesma. A primeira opção geralmente é desaconselhada pela prudência, e a segunda pode ser tecnicamente impossível ou indisponível. Entretanto, excluímos de nossa análise os eventos “duvidosos” (escore igual ou menor que 1). Alguns desses eventos podem ter sido de fato EAM.

Entendemos ser de fundamental importância investigar se os EAM podem ter sido responsáveis por aumentar o tempo de internação na UTIP. Se isso ocorreu, o EAM provocou dano ao paciente. A nossa amostra não teve o poder de indicar os EAM como fator causador do prolongamento da internação

em 1,5 dia, mas o cálculo baseado nos desvios-padrão observados na amostra nos deu uma probabilidade alta de que isso seja verdadeiro, em um prazo maior. Além do dano ao paciente, há o custo econômico: 1,5 dia a mais de internação por evento implicaria em 330 diárias anuais a mais para a nossa UTIP. Ao custo estimado de R\$2000,00 cada diária, esses EAM teriam custado em 1 ano aproximadamente R\$660000,00 uma soma considerável para o nosso serviço público de saúde. Embora, a princípio, os eventos tenham ocorrido em decorrência de uso habitual das medicações, e, portanto, sejam “inevitáveis”, uma abordagem sistemática poderia transformar alguns EAM inevitáveis em evitáveis. Um exemplo citado por Kane-Gill[52]: um sangramento provocado por heparina, em dose correta, em um paciente que está sendo adequadamente monitorizado pelo tempo de tromboplastina, seria classificado como inevitável. Se uma investigação mostrasse que o laboratório modificou o método para tempo de tromboplastina, e não comunicou o ajuste necessário, teríamos um erro evitável, de origem remota e inaparente. Mais estudos de farmacocinética e interações de drogas em crianças são necessários para definir esquemas ótimos de posologia e reduzir EAM.

Na metanálise de Smyth e colaboradores, 14 estudos relataram taxas de EAM definitivamente ou possivelmente evitáveis variando de 7 a 98%[45]. Essa revisão confirmou que a incidência de EAM é maior em crianças hospitalizadas do que em pacientes ambulatoriais, e também que o uso de múltiplas drogas é um importante preditor de EAM. A qualidade de muitos desses estudos é pobre, o que pode ter afetado os resultados. Nem todos fornecem definições exatas do termo “reação adversa”, ou “evento adverso”, e muitos não deixam claro se o evento adverso foi devido ao uso correto da droga ou a erro de

prescrição. Somente 3 estudos propiciaram justificativas para a possibilidade de prevenção: indicação inadequada da droga, falta de monitorização adequada, reação adversa prévia com o medicamento, dose inadequada, duração do tratamento inapropriada. Frente à dificuldade de prevenção e à inevitabilidade de grande parte dos eventos adversos medicamentosos, recomendamos fortemente a utilização rotineira de busca ativa baseada nos gatilhos de maior VPP, para a identificação precoce dos EAM e estabelecimento de terapêutica quando apropriado.

VI – Conclusões

1. Foram encontrados 110 EAM na UTIP no período de seis meses de observação, classificados como provados, prováveis ou possíveis: uma taxa de 35,1% ou 60,5 EAM / 1000 pacientes-dia. A maioria dos EAM ocorreu após a admissão na UTI (39 prevalentes x 71 incidentes), sendo os principais a hiponatremia associada ao uso de anticonvulsivantes, a hiperglicemia associada ao uso de corticosteroides e a hipopotassemia associada à furosemida, anfotericina B ou beta2-adrenérgicos.
2. O uso de múltiplas drogas e a baixa idade favorecem a ocorrência de EAM, que, por sua vez, podem estar implicados no aumento do tempo de internação, provocando dano ao paciente.
3. O uso de ferramentas de busca ativa e focada pode propiciar uma abordagem sistemática dos EAM em unidades de terapia intensiva pediátrica. Sugerimos a utilização de gatilhos com maior VPP rotineiramente para as populações de alto risco para ocorrência de EAM.

VII- Referências

1. Monteiro, E.O., *Farmacovigilância: por que devo relatar uma reação adversa a drogas?* Revista Brasileira de Medicina, 2008. **65**: p. 6-13.
2. Geiling, E.M.K., Cannon, P.R., *Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning.* Journal American Medical Association, 1938. **111**(10): p. 919-926.
3. Lancaster, P.A., *Causes of birth defects: lessons from history.* Congenit Anom (Kyoto), 2011. **51**(1): p. 2-5.
4. Biriell, C., Olsson, S., *O programa de farmacovigilância da OMS*, in *Epidemiologia do medicamento - princípios gerais* J.R. Laporte, Tognoni, G., Rozenfeld, S., Editor 1989, Hucitec/Abrasco: São Paulo, Rio de Janeiro. p. 153-176.
5. Cluff, L.E., G.F. Thornton, and L.G. Seidl, *Studies on the Epidemiology of Adverse Drug Reactions. I. Methods of Surveillance.* JAMA, 1964. **188**: p. 976-83.
6. Finney, D.J., *The design and logic of a monitor of drug use.* Journal of Chronic Disease, 1965. **18**: p. 77-98.
7. Organization, W.H., *Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board*, W.C.a.p.E.o. Drugs, Editor 1972.
8. Organization, W.H., *International Drug Monitoring: The Role of National Centres* W.T.R. Series, Editor 1972.
9. Schimmel, E.M., *The Hazards of Hospitalization.* Ann Intern Med, 1964. **60**: p. 100-10.
10. Leape, L.L., et al., *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II.* N Engl J Med, 1991. **324**(6): p. 377-84.

11. Brennan, T.A., et al., *Incidence of adverse events and negligent care in hospitalized patients*. Trans Assoc Am Physicians, 1990. **103**: p. 137-44.
12. Bates, D.W., L.L. Leape, and S. Petrycki, *Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults*. J Gen Intern Med, 1993. **8**(6): p. 289-94.
13. Mastelaro, R., Moretto, L. *A Era das Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFV)*. Racine, 2011.
14. Venulet, J. *The WHO Drug Monitoring Programme: The formative years (1968-1975)*. in *XXVIIth CIOMS Conference*. 1993. Genebra.
15. Meyboom, R.H.B., Egberts, A.C.G., Gribnau, F.W.J., Hekster, Y.A., *Pharmacovigilance in perspective*. Drug Safety, 1999. **21**(6): p. 429-447.
16. Rozich, J.D., C.R. Haraden, and R.K. Resar, *Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm*. Qual Saf Health Care, 2003. **12**(3): p. 194-200.
17. Impicciatore, P., et al., *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**(1): p. 77-83.
18. Santos, D.B., Coelho, H.L., *Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos*. Rev Bras Saude Matern Infant (Recife), 2004. **4**(4): p. 341-349.
19. Versali, N.A., Amadei, J.L., *Uso de medicamentos não aprovados para pediatria em hospital público*. Revista de la OFIL, 2010. **20**(1): p. 45-52.
20. Niederhauser, V.P., *Prescribing for children: issues in pediatric pharmacology*. Nurse Pract, 1997. **22**(3): p. 16-8, 23, 26-8 passim.

21. Hussain, E. and E. Kao, *Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond*. Crit Care Clin, 2005. **21**(1): p. 91-110, ix.
22. Vernacchio, L., Mitchell, A.A., *Epidemiology of adverse drug effects*, in *Neonatal and Pediatric Pharmacology*, S.J. Yaffe, Aranda, J.V., Editor 2011, Lippincott Williams & Wilkins. p. 886-895.
23. Gill, A.M., et al., *Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit*. Acta Paediatr, 1995. **84**(4): p. 438-41.
24. Kaushal, R., et al., *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. JAMA, 2001. **285**(16): p. 2114-20.
25. Rawlins, M.D., Thomas, S.H.L., *Mechanisms of adverse drug reactions*, in *Davies' textbook of adverse drug reactions*, R.E. Davis, Ferner, R.E., de Glanville, H., Editor 1998, Lippincott-Raven: Philadelphia. p. 40-64.
26. Rieder, M., Carleton, B., *Mechanisms of adverse drug reactions*, in *Neonatal and Pediatric Pharmacology*, S.J. Yaffe, Aranda, J.V., Editor 2011, Lippincott Williams & Wilkins. p. 896-904.
27. Wills, S., Brown, D., *A proposed new means of classifying adverse drug reactions to medicines*. Pharm J, 1999. **262**: p. 163-165.
28. Karch, F.E. and L. Lasagna, *Adverse drug reactions. A critical review*. JAMA, 1975. **234**(12): p. 1236-41.
29. Karch, F.E., et al., *Adverse drug reactions-a matter of opinion*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **19**(5 Pt 1): p. 489-92.
30. Karch, F.E. and L. Lasagna, *Toward the operational identification of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther, 1977. **21**(3): p. 247-54.
31. Jick, H., *Adverse drug reactions: the magnitude of the problem*. J Allergy Clin Immunol, 1984. **74**(4 Pt 2): p. 555-7.

32. Jick, H., et al., *Comprehensive drug surveillance*. JAMA, 1970. **213**(9): p. 1455-60.
33. Resar, R.K., J.D. Rozich, and D. Classen, *Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools*. Qual Saf Health Care, 2003. **12 Suppl 2**: p. ii39-45.
34. Naranjo, C.A., U. Busto, and E.M. Sellers, *Difficulties in assessing adverse drug reactions in clinical trials*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1982. **6**(4-6): p. 651-7.
35. Naranjo, C.A., et al., *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. Clin Pharmacol Ther, 1981. **30**(2): p. 239-45.
36. Naranjo, C.A., et al., *[Hospital admissions due to adverse drug reactions (author's transl)]*. Rev Med Chil, 1978. **106**(3): p. 192-5.
37. Naranjo, C.A. and K.L. Lanctot, *Recent developments in computer-assisted diagnosis of putative adverse drug reactions*. Drug Saf, 1991. **6**(5): p. 315-22.
38. Naranjo, C.A. and P. Sanhueza, *[Predisposing factors to adverse drug reactions in gastroenterologic patients]*. Rev Med Chil, 1973. **101**(7): p. 528-33.
39. Naranjo, C.A., N.H. Shear, and K.L. Lanctot, *Advances in the diagnosis of adverse drug reactions*. J Clin Pharmacol, 1992. **32**(10): p. 897-904.
40. Naranjo, C.A., C. Valdenegro, and G. Gonzalez, *[Adverse drug reactions in liver patients (author's transl)]*. Rev Med Chil, 1978. **106**(3): p. 200-4.
41. McKenzie, M.W., et al., *Adverse drug reactions leading to hospitalization in children*. J Pediatr, 1976. **89**(3): p. 487-90.

42. Choonara, I.A. and F. Harris, *Adverse drug reactions in medical inpatients*. Arch Dis Child, 1984. **59**(6): p. 578-80.
43. Jonville-Bera, A.P., et al., *Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **53**(2): p. 207-10.
44. Agarwal, S., et al., *Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States*. Pediatr Crit Care Med, 2010. **11**(5): p. 568-78.
45. Smyth, R.M., et al., *Adverse drug reactions in children--a systematic review*. PLoS One, 2012. **7**(3): p. e24061.
46. Cimino, M.A., et al., *Assessing medication prescribing errors in pediatric intensive care units*. Pediatr Crit Care Med, 2004. **5**(2): p. 124-32.
47. Cullen, D.J., et al., *Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units*. Crit Care Med, 1997. **25**(8): p. 1289-97.
48. Holdsworth, M.T., et al., *Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. **157**(1): p. 60-5.
49. Takata, G.S., et al., *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals*. Pediatrics, 2008. **121**(4): p. e927-35.
50. America, C.H.C.o. *Trigger Tools*. 2012 [cited 2012 05 Set]; Available from: www.chca.com/triggers.
51. Horen, B., J.L. Montastruc, and M. Lapeyre-Mestre, *Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **54**(6): p. 665-70.

52. Kane-Gill, S.L., et al., *Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients**. Crit Care Med, 2012. **40**(3): p. 823-8.
53. Aithal, G.P., M.D. Rawlins, and C.P. Day, *Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions*. J Hepatol, 2000. **33**(6): p. 949-52.
54. Anda, R.F., et al., *Adverse childhood experiences and prescription drug use in a cohort study of adult HMO patients*. BMC Public Health, 2008. **8**: p. 198.
55. Bates, D.W., et al., *Relationship between medication errors and adverse drug events*. J Gen Intern Med, 1995. **10**(4): p. 199-205.
56. Bates, D.W., et al., *Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group*. Arch Intern Med, 1999. **159**(21): p. 2553-60.
57. Bates, D.W., et al., *The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group*. JAMA, 1997. **277**(4): p. 307-11.
58. Borda, I.T., D. Slone, and H. Jick, *Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program*. JAMA, 1968. **205**(9): p. 645-7.
59. Brennan, T.A., et al., *Hospital characteristics associated with adverse events and substandard care*. JAMA, 1991. **265**(24): p. 3265-9.
60. Brown, B.A., et al., *Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease*. Clin Infect Dis, 1997. **24**(5): p. 958-64.

61. Brown, J.S., et al., *Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. **16**(12): p. 1275-84.
62. Brown, J.S., et al., *Early adverse drug event signal detection within population-based health networks using sequential methods: key methodologic considerations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009. **18**(3): p. 226-34.
63. Busto, U., C.A. Naranjo, and E.M. Sellers, *Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions*. *Br J Clin Pharmacol*, 1982. **13**(2): p. 223-7.
64. Carvalho, P.R., et al., *[Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit]*. *J Pediatr (Rio J)*, 2003. **79**(5): p. 397-402.
65. Granowitz, E.V. and R.B. Brown, *Antibiotic adverse reactions and drug interactions*. *Crit Care Clin*, 2008. **24**(2): p. 421-42, xi.
66. Hampshire, V.A., et al., *Adverse drug event reports at the United States Food And Drug Administration Center for Veterinary Medicine*. *J Am Vet Med Assoc*, 2004. **225**(4): p. 533-6.
67. Jha, A.K., et al., *Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report*. *J Am Med Inform Assoc*, 1998. **5**(3): p. 305-14.
68. Juergens, J.P., et al., *An evaluation of interventions designed to stimulate physician reporting of adverse drug events*. *Top Hosp Pharm Manage*, 1992. **12**(2): p. 12-8.

69. Leape, L.L., *Reporting of adverse events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20):
p. 1633-8.

VIII- Anexos

Anexo 1 – Classificação de RAM Segundo Wills e Brown, 1999[27]

1. TIPO A

São reações adversas relacionadas com a dose do medicamento, a qual pode ser previsível com o conhecimento do mecanismo de ação da droga ou excipiente. Ocorrem somente enquanto o indivíduo está usando a medicação e desaparecem com a retirada da mesma, acontecem com alta incidência. Exemplo: taquicardia com o uso de broncodilatador b agonista não seletivo.

2. TIPO B

Reações farmacologicamente previsíveis, envolvem interação do microorganismo com o hospedeiro e desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: antibióticos selecionando cepas resistentes, superinfecção, açúcares contido nos medicamentos causando cárie dentária.

3. TIPO C

Causada por características químicas e pela concentração do agente agressor e não pelo efeito farmacológico da droga. Exemplos: Flebite com injetáveis, queimadura por ácidos, lesão gastrointestinal por irritante local.

4. TIPO D

Reações que acontecem em consequência do método de administração da droga ou pela natureza física da preparação (formulação). Retirada a droga ou alterada a formulação cessa a reação adversa. Exemplos: inflamação ou fibrose em torno de implantes ou infecção no sítio de uma injeção.

5. TIPO E

São reações adversas que se caracterizam por manifestações de retirada. Ocorrem após a suspensão da droga ou redução da dose, a reintrodução da droga pode melhorar o sintoma, são farmacologicamente previsíveis. Exemplos: opióides, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, nicotina, beta-bloqueadores e clonidina. São alguns dos medicamentos que desencadeiam alterações características após retirada abrupta.

6. TIPO F

São reações que ocorrem somente em indivíduos susceptíveis, geneticamente determinada. Desaparecem com a retirada do medicamento. Exemplos: hemólise com o uso de sulfonamidas em indivíduos com deficiência de G6PD, porfiria.

7. TIPO G

São reações adversas genotóxicas, causadas por medicamentos que promovem danos genéticos irreversíveis. Exemplo: talidomida provocando focomelia.

8. TIPO H

Reações adversas decorrente da ativação do sistema imune, não são farmacologicamente previsíveis, não são relacionadas à dose.

Desaparecem com a retirada da droga. Exemplo: choque anafilático por penicilina.

9. Tipo U (não classificadas)

Reações adversas por mecanismos não entendidos, e que não se enquadram nas demais categorias, até que se saiba mais sobre elas.

Exemplo: drogas que induzem distúrbios do paladar, náuseas e vômitos após anestesia.

Anexo 2 – Aprovação do projeto junto à Comissão de Ética



Ao
Departamento de Pediatria

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23/02/2011, tomou conhecimento da alteração do Pesquisador Responsável do Protocolo de Pesquisa nº **0869/05**, intitulado: "**Eventos adversos medicamentosos em unidade de terapia intensiva pediátrica.**", passando a responsabilidade do Prof. Dr. Eduardo Juan Troster para a Dra Dafne Cardoso Bourquignon da Silva, bem como tomou ciência do Relatório parcial.

CAPPesq, 24 de Fevereiro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo 3 –Artigo submetido à publicação

ADVERSE DRUG EVENTS IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT: A PROSPECTIVE COHORT

Objectives: To identify the rates and risk factors of adverse drug events (ADE) in children under intensive care.

Methods: Active search of charts and electronic patient records using indicative parameters ("triggers"). The statistical analysis involved linear and logistic regression.

Results: 239 patients with a mean age of 67.5 months representing 1818 days of PICU hospitalization were studied. The average PICU stay was 7.6 days. There were 110 proven, probable, and possible ADEs in 84 patients (35.1%). We observed 138 instances of triggers. The major classes of drugs associated with events were: antibiotics (n = 41), diuretics (n = 24), antiseizures (n = 23), sedatives and analgesics (n = 17), and steroids (n = 18). The number of drugs administered was most related to the occurrence of ADEs and also to the length of stay ($p < 0.001$). The occurrence of an ADE may result in an increase in the length of stay by 1.5 days per event. Patient aged less than 48 months also proved to be at significant risk for ADEs, with an odds ratio of 1.84 (confidence interval - 95% CI - 1.07 to 3.15, $p = 0.025$). The number of drugs administered also correlated with the number of ADEs ($p < 0.0001$). The chance of having at least one ADE increased linearly as the patient was administered more drugs.

Conclusions: The use of multiple drugs as well as lower patient age favor the occurrence of ADEs, which in turn may result in increasing the length of PICU hospitalization. Our active search provides a systematic approach to the problem.

Key Words: drug toxicity; pharmacovigilance; drug monitoring; intensive care; pediatrics.

INTRODUCTION

The use of medication in children and infants is a matter of great concern largely due to the vulnerability of their constantly changing and developing homeostasis, as well as the unique mechanisms by which different children respond to injuries. There are important differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs during childhood and early adolescence.¹ In addition, several medications have not exhibited safety in the pediatric age group, while others are prescribed differently than recommended for adults; key differences include dose and frequency of administration, presentation of the drug, route of administration, or indication for use in childhood (i.e. "off-label" use), and each of these factors can vary depending on the age of the child.² In the majority of instances, recommended doses of drugs used in children are based on extrapolations from adult doses, related only to weight, body surface area, and age, often ignoring their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties; this results in increased susceptibility of children to drug-related adverse events.¹⁻⁴

Reports documenting the incidence of adverse drug events (ADEs) in the pediatric population range from 4.37% to 16.78%; 12.29% of these events being

serious in nature, with high morbidity and mortality.⁵ Hospitalized children may be at a higher risk of an adverse event, as doses, drug safety, and effectiveness are often difficult to determine.⁶ Kaushal and colleagues identified that the potential frequency of ADEs in children is three times higher than a previous study focused on ADEs in adults, however, the rate of avoidable ADEs was similar.⁴ In intensive care units, multiple, potentially hazardous drugs are routinely administered, such as inotropes, sedation medications, analgesia, and antibiotics; as the risk of an ADE increases by 1.7% for each additional drug used,⁵ it is far more likely that adverse reactions will occur in the ICU.

There are few studies documenting safety in drug administration in children in the ICU. The primary objective of this study was to describe ADEs in children admitted to the pediatric ICU (PICU) of a tertiary care hospital in São Paulo, Brazil. As a second objective, we attempted to identify risk factors for such events and tools that could detect them early.

PATIENTS AND METHODS

We conducted a preliminary survey over a period of 22 days in March 2004 to identify the number of admissions required to effectively report ADEs in the PICU, a unit of 13 beds, with average occupation of 80%. Based on the results of this survey, we determined that it would then be necessary to study 150 admissions to reach a stable estimate of the incidence of ADEs and explore possible risk factors using a multivariate analysis (approximately 10 ADEs for each variable potentially associated). The study population consisted of consecutive admissions to the PICU between October 1, 2005 and March 31, 2006. The strategy to identify ADEs was through an active search, using pre-

established parameters ("triggers"). A "trigger" can be defined as an occurrence, prompt, or flag, found when reviewing a patient's medical chart, that requires further investigation to determine the presence or absence of an adverse event.^{7,8} The following methodology was undertaken:

1. The admission form for each new patient in the PICU was entered by two trained intensive care pediatricians
2. The following records for each patient were reviewed, guided by triggers indicative of adverse events:
 - Laboratory tests (electronic database);
 - Clinical annotations;
 - Nursing annotations;
 - Prescription;
3. The Naranjo algorithm was applied to classify the cause of the ADE: proven, probable, possible, or doubtful;⁹
4. Analysis of all proven, probable and possible ADEs.

The study included only unavoidable ADEs, that is, only those that occurred during normal use of a drug, and not the result of a human error,¹⁰ as well as those classified as moderate to severe according to the World Health Organization (WHO) guidelines.¹¹ The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the institution prior to the start of data collection. Because of the observational nature of the study without any interference in therapy, informed consent was waived.

Statistical analysis was performed using SPSS and Microsoft Excel, obtaining the odds ratios (OR) by logistic regression. We used a linear regression model for the variables, "ADEs", "Presence of chronic disease",

"Age", "Gender", "Number of drugs" (independent), and "PICU stay" (dependent). Significance of differences between means was obtained with the T test. Variables involving time were analyzed using the Kaplan-Meier method, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. We calculated the positive predictive value of pre-established parameters as triggers for the search of adverse events.

RESULTS

In our pilot survey, we identified 20 adverse events of moderate to severe intensity over a period of 22 days in March 2004, which we calculated to represent at least 5 events per 100 patient-days.

In our actual study, there were 244 admissions to the PICU during the period between October 1, 2005 and March 31, 2006. Four patients were excluded because they were adult organ donors and one patient was excluded due to incomplete data. We analyzed the remaining 239 patients, representing a total of 1818 days of PICU hospitalization. The average length of stay was 7.6 days with a standard deviation (SD) of 9.5 days.

The mean age was 67.5 months (median 51 months, range 1-243), and 113 patients (47.2%) were younger than 48 months. Ninety-four of the 239 patients were male (39.3%). Only 39 of the 240 patients did not have a chronic disease at admission (16.3%); the most prevalent chronic diseases were cancer ($n = 48$, 20%), hepatic disease ($n = 37$, 15.4%), neurological disease ($n = 28$, 11.7%), respiratory disease ($n = 28$, 11.7%), and cardiac disease ($n = 12$, 5%).

There were 110 proven, probable, or possible ADEs in 84 patients (35.1%) during the six month study period, resulting in a rate of 60.5 ADEs /

1,000 patient-days; 21 patients had more than one ADE. Thirty-nine ADEs were prevalent at admission and the remaining 71 (64.5%) occurred subsequent to PICU admission (Table 1). The identification of these 110 ADEs was triggered by 138 positive occurrences of indicative parameters (triggers) as shown in table 2, with their predictive positive values. Table 3 shows the observed ADEs and related drugs.

The major drug classes involved in ADEs were: antibiotics (n = 41), diuretics (n = 24), antiseizures (n = 23), sedatives and analgesics (n = 17), and steroids (n = 18). Other classes are represented in Figure 1.

There was a significant difference between the mean length of stay (LOS) between patients with and without ADEs (11.1 vs. 5.3 days, $p < 0.0001$). Using multivariate linear regression, we attempted to define the relationship between several variables and LOS. The only independent variables remaining in the final model that affect LOS were the number of ADEs ($p = 0.089$, slope coefficient 1.49) and the number of drugs ($p < 0.001$, slope coefficient 0.83, $R^2 = 0.104$); other variables did not show any significant relationship. If significant, the slope coefficient indicates that an ADE would result in an increase in PICU hospitalization by 1.49 days. We hypothesized that this may be relevant with a longer period of observation. We extrapolated our results to 480 patients (the expected number of admissions in one year); using the obtained standard deviations of 9.5 for the dependent variable (LOS) and 0.72 for the independent variable (ADE), we determined that the probability of increasing the LOS by 1.5 days for each ADE is 70%. For two years (~1000 patients), the probability reached 94%.

Gender, the presence of chronic disease, and age, were analyzed as possible risk factors for the incidence of ADEs; for males, the odds ratio (OR) was 1.46 ($p = 0.16$); for the presence of a chronic disease, the OR was 1.47 ($p = 0.30$), and none of the individual chronic conditions displayed an increased risk for ADEs; however, patient age less than 48 months proved to be a significant risk factor, with an OR of 1.84 (95% CI: 1.07 - 3.15, $p = 0.025$).

The number of drugs received by each patient correlated with the number of ADEs ($R^2 = 0.13$, $p < 0.0001$). The likelihood of at least one ADE became significant when the patient was given at least 5 drugs at the same time (OR 2.19 – 95% CI: 1.14 – 4.20, $p = 0.018$). We observed a linear elevation of the chance of an occurrence of an ADE as the patient was administered more medications, achieving an OR of 7.26 (95% CI: 2.77 - 19.1, $p < 0.0001$) with 11 concomitant drugs. The same was observed for the occurrence of more than one ADE (Table 4).

In our multivariate analysis, we observed a positive interaction in patients aged less than 48 months and concomitant administration of at least five drugs (OR = 2.05, 95% CI: 1.18-3.57, $p = 0.01$) or the use of five drugs (OR = 2.46; CI 95%: 1.26-4.80, $p = 0.008$), in the occurrence of at least one ADE. This interaction remained significant, with discrete elevation of the OR until 9 concomitant drugs were administered (OR = 2.03, 95% CI: 1.15-3.60, $p = 0.014$, for age < 48 months; and OR = 4.69, 95% CI: 2.41-9.15, $p < 0.0001$ for the use of 9 drugs). There was no significant interaction between use of five or more drugs and the occurrence of more than one ADE.

In addition, mean “survival” without ADEs (time from admittance to the PICU until the occurrence of an ADE) was 19 days for patients older than 48

months and 11.2 days for patients younger than 48 months ($p = 0.017$), as depicted by the Kaplan-Meier curve (Figure 2).

DISCUSSION

Determining the occurrence of adverse events in an intensive care environment is a complex undertaking. The symptoms of the event may overlap the underlying disease and may be caused by several unrelated factors including the pharmacokinetic profile of the drug, unknown drug allergies of each patient, or human error. These difficulties may serve as an explanation for why many events are not recognized as ADEs. Frequently, other drugs are administered in an attempt to solve the problem created by the ADE, without the specific diagnosis of an ADE. While some events are easily attributed to certain drugs, there are several possible and poorly documented events and some are completely unknown and rare. There are also a multitude of patient-specific risk-factors leading to the occurrence of an ADE, including age and certain comorbidities, such as the presence of renal or hepatic impairment. In addition drug-related factors such as toxicity, time of administration, dosage, and duration of use, are variables that can also impact the probability of ADEs. In addition, new drugs that have just completed phase III clinical trials may not have been powered to detect rare events.¹² In general, if we don't look for ADEs, it is unlikely that we will find them.¹³

In the absence of reliable empirical methods for detection of ADEs, formal and logical tools can help differentiate an ADE from a symptom caused by exacerbations in a patient's underlying condition. The most widely accepted formal instrument to obtain this is the Naranjo algorithm; however, this tool is

also not without bias: in our sample, only 5 of 110 ADEs were classified as "proven" or definite (scores 9 and 10). Therefore, some included events may not have been ADEs. However, to prove an ADE according to the algorithm, it is necessary to re-administer the drug and observe the event again, or obtain serum levels that are known to be toxic. The first option is strongly discouraged and the second may be technically impossible or unavailable. However, we excluded the "doubtful" events (score equal to or less than 1) from our analysis and some of these events may have actually been ADEs.

The incidence of observed events (35.1% of admissions) is much higher than those reported in adult patients hospitalized in ICUs (around 9%).¹⁴ Furthermore, we found that younger children under the age of 48 months, which constitute approximately half the patient sample, were more likely to have ADEs. This was particularly significant with the administration of over five drugs at the same time, and also resulted in an ADE earlier in the patient's ICU stay. The high incidence of ADEs also highlights the importance of an active search focused on triggers to detect ADEs in children: Holdsworth et al reported ADE rates of 6 per 100 admissions (ICU and pediatric ward, determined using a chart review by a pharmacist).¹⁵ Takata et al. performed a search focused on triggers and reported 11.1 events/100 inpatients, almost double that of the retrospective study. These authors indicated that performing a search focused on specific circumstances associated with ADEs in specific elements of the patient's chart can increase the rates of observed ADEs.¹⁶ We wish to highlight that our study evaluated severely ill children under intensive care receiving multiple drugs (up to 18), and the chances of developing an ADE is therefore, more likely. In addition, comparing event rates is also challenging and

potentially misleading as definitions of ADEs are unclear among studies, ranging from a benign and transient alteration of electrolytes to vital organ damage.¹⁰

We investigated whether ADEs may have an impact on the LOS in the PICU; if an increase was observed, we can conclude that the ADEs caused harm to the patient. Our sample did not have the power to implicate ADEs as a causative factor in prolonging PICU stays by 1.5 days; however, calculations based on standard deviations observed in our sample showed a high probability that this would be true in a longer-term study. In addition to patient harm, there are significant costs associated with patient stays in the ICU: An increase of 1.5 days per event results in an additional 330 days per year. Estimating cost at \$600.00 each day, ADEs amount to \$198,000 per year, which is a considerable sum for our public health system. In principle, the events occurred as a result of habitual use of drugs and were therefore "inevitable", however, a systematic approach could convert some ADEs from inevitable to avoidable. A good example cited by Kane-Gill et al¹⁰ describes bleeding caused by the correct dose of heparin in a patient being monitored by partial thromboplastin time and would be classified as inevitable. If an investigation identified that the laboratory has changed their method for thromboplastin time and failed to communicate the necessary adjustment, the error would become preventable. More studies on pharmacokinetics and drug interactions in children are required to define optimal dosing regimens and reduce ADEs.

CONCLUSIONS

The use of focused and active search engines can provide a systematic approach to identify ADEs in PICUs. The use of multiple drugs as well as lower patient age favors the occurrence of ADEs, which in turn may result in increasing the length of PICU hospitalization.

REFERENCES

1. Niederhauser VP. Prescribing for children: issues in pediatric pharmacology. *Nurse Pract.* 1997;22(3):16-8.
2. Hussain E, Kao E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. *Crit Care Clin.* 2005;21:91-110, ix.
3. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust.* 1995;163:458-71.
4. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285:2114-20.
5. 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.
6. Gill AM, Leach HJ, Hughes J, Barker C, Nunn AJ, Choonara I. Adverse drug reactions in a paediatric intensive care unit. *Acta Paediatr.* 1995;84:438-41.

7. 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(3):194–200.
8. Resar RK, Rozich JD, Classen DC. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(suppl 2):ii39 –ii45.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 30 (2): 239–45.
10. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(3):823-8.
11. World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva; 1995.
12. Brown SD Jr, Landry FJ. Recognizing, reporting, and reducing adverse drug reactions. *South Med J*. 2001;94(4):370-3.
13. Kelly WN. How Can I Recognize an Adverse Drug Event? (online). Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/569794>.
14. Vargas E, Terleira A, Hernando F, Perez E, Córdón C, Moreno A, Portolés A. Effect of adverse drug reactions on length of stay in surgical intensive care units. *Crit Care Med*. 2003;31(3):694-8.
15. Holdsworth MT, Fichtl RE, Behta M, et al. Incidence and impact of adverse drug events in pediatric inpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(1):60–65.

16. 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(4):e927-3.

Tables

Table 1 – Distribution of prevalent and incident ADEs according to causality.

DAE	Prevalent	Incident	TOTAL
Proven	0	5	5
Probable	12	32	44
Possible	27	34	61
TOTAL	39	71	110

Table 2 – Indicative parameters of ADEs used for active search.

Indicative parameters ("Triggers")	Number of occurrences	Positive predictive value
Hematological alterations	8	5.79%
Biochemical alterations	64	46.37%
Cardiac alterations	17	12.3%
Antihistamines	5	3.62%
Corticoids	2	1.45%
Allergic reactions	11	7.97%
Non-programmed endotracheal intubation	1	0.72%

Level of consciousness degradations	2	1.45%
Drug interactions	8	5.80%
Antiseizures prescription	2	1.45%
Drug intolerance	0	0%
Non-programmed suspension	1	0.72%
Fever	0	0%
Sudden death	0	0%
Serum level alteration	0	0%
Aminophylline / adrenaline prescription	0	0%
Antidotes prescription	3	2.17%
Others	14	10.14%

Table 3 – Observed adverse drug events (ADEs) and related drugs

Adverse Drug Events (ADEs)	N	Related drugs
Hyponatremia	27	furosemide, fentanyl, carbamazepine, vigabatrin topiramate, hydrochlorothiazide, somatostatin, vancomycin, rifampicin, ranitidine, phenytoin

Hyperglycemia	17	dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, terbutaline, tacrolimus
Hypokalemia	13	amphotericin b, terbutaline, furosemide, ranitidine
Skin rash and urticaria	11	vancomycin, dipyron, cefepime, ceftriaxone, levetiracetam, dipyron, rasburicase
Hypoventilation/desaturation of oxygen	6	midazolam, propofol, fentanyl, morphine, diazepam
Bradycardia	4	midazolam
Hypotension	4	midazolam, furosemide, thiopental, chlorpromazine
Liver enzyme abnormalities	4	meropenem, carbamazepine, amlodipine, carvedilol, clonidine, amitriptyline, phenobarbital
Hypertension	3	prednisone tacrolimus, dopamine
Increased BUN and creatinine	3	vancomycin, tacrolimus
Seizure	2	hydrocortisone, liposomal amphotericin B, cefepime
Tachycardia	2	terbutaline
Anemia	2	ketoprofen, paracetamol

Extrasystole	2	carvedilol, terbutaline
Increased number of platelets	2	Meropenem, ceftriaxone
Vomiting	2	Nitroprusside, tacrolimus
Cardiorespiratory arrest	1	dipyrene
Thrombocytopenia	1	dipyrene
Apnea	1	phenytoin
Leukopenia	1	imipenem
Stevens-Johnson syndrome	1	trimethoprim / sulfamethoxazole
Eosinophilia	1	ceftriaxone

Table 4 – Odds ratios related to the concomitant use of medications.

Number of drugs	Occurrence of at least one ADE			Occurrence of more than one ADE		
	Odds ratio	95% CI	P	Odds ratio	95% CI	P
5	2.19	1.14-4.2	0.018	2.38	0.67-8.38	0.175
6	3.0,3	1.69-5.40	0.0002	3.28	1.06-10.07	0.037
7	3.69	2.11-6.46	< 0.0001	2.95	1.14-7.60	0.025
8	3.84	2.24-6.80	< 0.0001	3.35	1.34-8.35	0.009
9	4.40	2.29-8.45	< 0.0001	3.14	1.24-7.90	0.015
10	6.48	2.85-14.77	< 0.0001	3.69	1.36-9.99	0.010
11	7.26	2.77-19.01	< 0.0001	5.55	1.98-15.52	0.001

Figure 1 – Number of events per class of drugs.

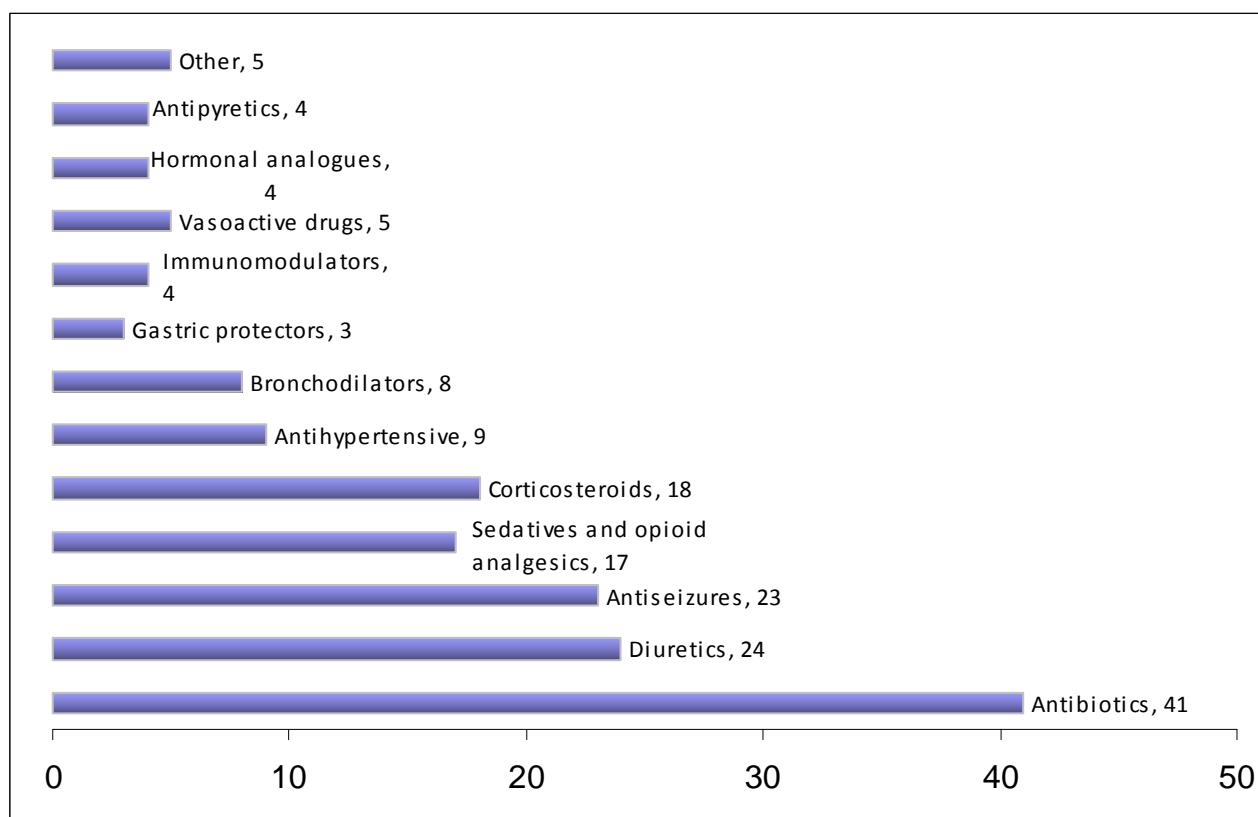


Figure 2- Kaplan-Meier curve showing the time elapsed between ICU admission and the event in children younger and older than 48 months.

