UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS

RASTREADORES PARA EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NA SAÚDE MENTAL INFANTIL

FORTALEZA
2021

SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS

RASTREADORES PARA EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NA SAÚDE MENTAL INFANTIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Linha de pesquisa: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Paula Soares Gondim.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S238r Santos, Sandna Larissa Freitas dos.
Rastreadores para Eventos Adversos a Medicamentos na Saúde Mental Infantil : Rastreadores para eventos aversos a medicamentos / Sandna Larissa Freitas dos Santos. – 2021.
98 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Profa. Dra. Ana Paula Soares Gondim.

1. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 2. psicotrópicos. 3. criança. 4. saúde mental. I. Título.

CDD 615

SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS

RASTREADORES PARA EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NA SAÚDE MENTAL INFANTIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em:_____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª Dra. Ana Paula Soares Gondim (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

_____

Profª Dra. Mirian Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará – UFC

_____

Profª Dra Cinthia Mendonça Cavalcante
Universidade Federal do Ceará – UFC

A Deus, que me concedeu saúde, sabedoria, discernimento e que é o grande responsável por todas as minhas vitórias.

Ao Said, que ainda com o seu coração batendo dentro de mim, me apresentou o verdadeiro sentido da vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Clemilton e Vera pela imensa contribuição na minha formação, por me mostrarem o caminho do estudo, incentivando a valorizar as coisas simples da vida e por não medir esforços para a conquistar esse sonho comigo.

Ao meu irmão Saulo, pelo amor fraternal, apoio e encorajamento.

Ao meu esposo Cleiton, pelo companheirismo em toda minha jornada e por mostrar o melhor sentido em viver. Te amo!

Às minhas amigas da vida, Gleiciane e Neislândia, por estarem comigo nos melhores e nos piores momentos.

Aos amigos farmacêuticos que a vida acadêmica me presenteou: Jéssica, Natalha, Átila, Hérick, Liliane, Karla Bruna e Cinara pelos momentos de ajuda e compartilhamento de experiências.

Aos meus colegas de trabalho: Keivy Lane, Janaina, Romênio, Hévilla, Carol, Patrícia, Luana, Karla, Cecília, Plínio, José Carlos, Fernando, Marcela, Catarine, João, Mariana, Mércia, que trouxeram tranquilidade e leveza, realçando o significado do trabalho em equipe durante esse período.

Aos meus amigos do LISFARME: Felipe, Marciane, Marinara, Eduarda, Nívia, Manoel e todos os outros pela ajuda nas atividades e por tornar mais leve essa caminhada.

Aos colegas do mestrado, por partilhar a vivência desse curso.

À Profa. Dra. Ana Paula, por todos os ensinamentos e suporte para a conclusão desse trabalho.

Aos componentes da banca examinadora pela disponibilidade e por cooperar para a consolidação deste estudo.

À equipe de profissionais dos CAPSi III e VI, pelo auxilio na busca dos dados dessa pesquisa.

A todos os professores e colegas, pelas reflexões, críticas e sugestões, e por terem colaborado de forma permanente para minha formação.

A todos que de alguma forma contribuíram para a finalização desse trabalho, com uma conversa, conselho, ajuda, orientação, referência, proposta e avaliações.

Meu muito obrigada!

“...Ter fé não significa estar livre de momentos difíceis, mas ter a força para enfrentá-los sabendo que não estamos sozinhos...” (Papa Francisco, 2019)

RESUMO

A utilização de ferramentas de rastreadores para identificação de eventos adversos a medicamentos têm proporcionado promoção da melhoria na assistência e a mensuração de danos considerados evitáveis. Entretanto, há carência de dados no contexto da saúde mental infantil, principalmente voltados a serviços comunitários. Os objetivos desta dissertação foram: realizar uma revisão integrativa sobre os rastreadores usados para identificar eventos adversos a medicamentos em crianças, assim como descrever os rastreadores pela ferramenta global trigger tool, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em dois Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil em Fortaleza-Ceará. A revisão integrativa foi realizada com oito estudos mostrando que os rastreadores mais citados foram: parada abrupta do uso do medicamento, readmissão hospitalar em trinta dias e a transferência para nível superior de atendimento. O estudo descritivo foi realizado com 112 prontuários de crianças que iniciaram atendimento de janeiro a dezembro de 2017 nos serviços. Os dados foram coletados no período de outubro de 2019 a novembro de 2020, com um formulário dividido em quatro partes: identificação da criança, utilização de medicamentos, detecção do evendo adverso e presença de rastreadores. Os dados foram armazenados no programa Epi Info versão 3.5.2 e analisados no programa Statistics and Data Science, versão 12. Para a análise dos resultados realizou-se uma estatística descritiva simples das variáveis, com uso de frequência relativa e absoluta, média e desvio-padrão. Constatou-se que 57,2% apresentaram faixa etária entre 9 a 12 anos, 67,8% frequentavam a escola e 68,2% apresentavam transtornos do desenvolvimento psicológico. A média de medicamento por criança foi de 1,71 e dentre os mais prescritos estavam a risperidona 100%, seguidos de ácido valpróico e periciazina com 16% cada. Foi encontrado um total de 42 eventos adversos a medicamentos em 36 prontuários, sendo agitação 29,7% e agressividade 16,2% os mais prevalentes. Um total de 50 rastreadores foram detectados em 83,3% dos prontuários que foram identificados eventos, os mais encontrados foram: combinação de medicamentos psicotrópicos 32%, redução abrupta da dose de medicamento 22% e cessação abrupta do medicamento 12%. Demonstrou-se que a ferramenta global trigger tool evidenciou os eventos adversos a psicotrópicos por meio da detecção de rastreadores em crianças e que há necessidade de oferecer intervenções para melhorar a qualidade da terapia psiquiátrica dentro dos serviços comunitários.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; psicotrópicos; criança; saúde mental.

ABSTRACT

The use of tracking tools to identify adverse drug events has promoted improved care and the measurement of preventable damage. However, there is a lack of data in the context of child mental health, mainly focused on community services. The objectives of this dissertation were: to carry out an integrative review of the tracers used to identify adverse drug events in children, as well as to describe the tracers by the global trigger tool tool, among the adverse events in children who use psychotropic drugs monitored in two Centers of Children and Youth Psychosocial Care in Fortaleza-Ceará. The integrative review was carried out with eight studies showing that the most cited tracers were: abrupt cessation of medication use, hospital readmission within thirty days with and transfer to a higher level of care. The descriptive study was carried out with 112 medical records of children who started care from January to December 2017 in the services. Data were collected from October 2019 to November 2020 using a form divided into four parts: identification of the child, use of medications, detection of adverse events and presence of trackers. The data were stored in the Epi Info version 3.5.2 program and analyzed in the Statistics and Data Science program, version 12. For the analysis of the results, simple descriptive statistics of the variables were performed, using relative and absolute frequency, mean and deviation -standard. It was found that 57.2% were aged between 9 and 12 years old, 67.8% attended school and 68.2% had psychological development disorders. The average of medication per child was 1.71 and among the most prescribed were 100% risperidone, followed by valproic acid and 16% periciazine each. A total of 42 adverse drug events were found in 36 medical records, with agitation 29.7% and aggressiveness 16.2% being the most prevalent. A total of 50 tracers were detected in 83.3% of the records that identified events, the most common were: combination of psychotropic medications 32%, abrupt reduction of medication dose 22% and abrupt cessation of medication 12%. It was demonstrated that the global trigger tool evidenced psychotropic adverse events through the detection of tracers in children and that there is a need to offer interventions to improve the quality of psychiatric therapy within community services.

Keywords: Side effects and adverse reactions related to medications; psychotropic drugs; child; mental health.

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 - Rastreadores para eventos adversos a medicamentos em crianças: revisão integrativa

Tabela 1- Estratégias usadas para a busca dos estudos..... 40

Artigo 2 - Rastreadores para Eventos Adversos na Saúde Mental Infantil: análise descritiva usando a ferramenta *global trigger tool*

Tabela 1- Distribuição do número de crianças atendidas nos centros de atenção psicossocial infantojuvenil segundo as variáveis (idade, frequenta a escola e hipótese diagnóstica). Fortaleza- Ceará- Brasil. 2019-2020..... 59

Tabela 2- Distribuição do número de crianças atendidas nos centros de atenção psicossocial infantojuvenil segundo as variáveis (número de medicamento usado por criança, nome do medicamento e classe terapêutica). Fortaleza- Ceará- Brasil. 2019-2020..... 50

Tabela 3- Distribuição dos EAM e dos rastreadores de acordo com a ferramenta GTT nos prontuários das crianças acompanhadas pelos centros de atenção psicossocial infantojuvenil. Fortaleza, Brasil. 2019-2020..... 61

Tabela 4- Distribuição dos rastreadores de acordo com a ferramenta GTT nos prontuários das crianças acompanhadas pelos centros de atenção psicossocial infantojuvenil. Fortaleza- Ceará- Brasil. 2019-2020..... 61

LISTA DE QUADROS

Artigo 1 - Rastreadores para eventos adversos a medicamentos em crianças: revisão integrativa

Quadro 1- Características de identificação dos estudos incluídos..... 43
Quadro 2- Caraterísticas metodológicas dos estudos selecionados..... 45
Quadro 3 - Principais resultados dos estudos selecionados..... 48

Apêndices

Quadro 1- Rastreadores usados para coletada dos dados..... 87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
ADE Eval	*Evaluation of Adverse Events With Drugs*
AHRQ	Agência Federal de Pesquisa e Qualidade em Saúde
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CAPSi	Centro de Atenção Psicossocial Infantil
CEPQM	Centro de Excelência para Medição da Qualidade Pediátrica
CMS	Centros de Serviços Medicare e Medicaid
CONCAPSi	I Congresso Brasileiro de Capsi
EA	Eventos Adversos
EAM	Eventos Adversos a medicamentos
FDA	*Food And Drug Administration*
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GAPPS	*Global Assessment of Pediatric Patient Safety Tool*
GTT	*Global Trigger Tool*
HMPS	*Harvard Medical Practice Study*
IHI	*Institute for Healthcare Improvement*
INR	Relação Normalizada Internacional
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina-Norepinefrina
NLP	*Software Gate Natural Language Processing*
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACHMT	*Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool*
PPSUS	Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde
PQMP	Programa de Medidas de Qualidade Pediátrica
PRAOs	*Patient-Reported Adverse Outcomes*
QT	Queixas Técnicas
RA	Reações Adversas
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RAPS	Rede de atenção psicossocial
SENTIA	*Safety of Neuroleptics in Infancy and Adolescence*

SMURF	*Safety Monitoring Uniform Report Form*
SPAC	*Specialized Pharmaceutical Assistance Components*
STATA	*Stata Statistical Software*
SUS	Sistema Único de Saúde
TTP	Tempo de Tromboplastina Parcial
UFC	Universidade Federal do Ceará
WHO	*World Health Organization*

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**.....	13
2	**OBJETIVOS.**.....	16
3	**REFERENCIAL TEÓRICO**.....	17
3.1	**Saúde Mental Infantil no Brasil: noções conceituais e históricas**.....	17
3.2	**Conceitos e objetivos relacionados à Farmacovigilância**.....	20
3.3	**Eventos adversos a medicamentos na Saúde Mental Infantil**.....	23
3.4.	**Estratégias para detecção de eventos adversos a medicamentos**.....	27
3.4.1	***O rastreador usado para detecção de eventos adversos a medicamentos***.....	32
3.4.2	***Aplicabilidade da Ferramenta "Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting" na pesquisa.***.....	36
4	**RESULTADOS E DISCUSSÃO**.....	37
	Artigo 1 - Rastreadores para eventos adversos a medicamentos em crianças: revisão integrativa.....	38
	Artigo 2 - Rastreadores para eventos adversos na Saúde Mental Infantil: análise descritiva usando a ferramenta *global trigger tool*.....	53
5	**CONCLUSÕES.**.....	66
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE A- FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS EM PRONTUÁRIO.....	84
	APÊNDICE B - ROTEIRO PARA EXTRAÇÃO DOS RASTREADORES......	86
	APÊNDICE C – DESCRIÇÃO DOS RASTREADORES DA FERRAMENTA GLOBAL TRIGGER TOOL PARA SAÚDE MENTAL..	87
	ANEXO A - REGIMENTO INTERNO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.....	91
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	92

1 INTRODUÇÃO

O interesse para trabalhar o tema emergiu de uma proposta realizada para atender um dos objetivos de um projeto de pesquisa amplo em que essa dissertação faz parte, intitulado por "EVENTOS ADVERSOS DOS PSICOTRÓPICOS EM CRIANÇAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE E NA ATENÇÃO PSICOSSOCIAL: SIGNOS, SIGNIFICADOS E PRÁTICAS DO MANEJO PARA PROMOÇÃO DA SAÚDE RELACIONADA À SEGURANÇA" financiada pelo Edital Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde (PPSUS), em 2017, que tem como objetivo principal desenvolver estratégias pedagógicas por meio da construção do sistema de signos, significados e práticas frente aos eventos adversos, efeitos colaterais e contraindicações entre crianças com transtornos mentais que fazem uso de medicamentos psicotrópicos na rede de saúde (Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil e Atenção Primária à Saúde) de Fortaleza-Ceará visando a promoção da saúde relacionada à segurança. A pesquisa está sendo desenvolvida pelo grupo de pesquisa do Laboratório Interdisciplinar de Saúde Coletiva, Farmácia Social e Saúde Mental Infantojuvenil (LISFARME) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Parâmetros internacionais trouxeram uma abordagem com um novo paradigma de cuidado às crianças com transtornos mentais, adotando um olhar ampliado, dentre seus diversos aspectos: social, educacional, motor, cognitivo e familiar, impondo referências que facilitaram o acesso aos serviços de saúde e que expiraram o modelo hospitalocêntrico (BELFER, 2008; SALLY, 2019; WANG *et al.,* 2019). Nesse novo cenário, as instituições de saúde adotaram algumas prioridades emergentes que incluíram o desenvolvimento de políticas de saúde mental infantil, a implementação de estratégias de prevenção e intervenção precoce para jovens em idade de transição e a redução das disparidades no uso de cuidados de saúde mental (SALLY, 2019).

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU) a média global da taxa de prevalência de transtornos mentais nessa população, em 2012, foi de 15,8% (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2012). Nos Estados Unidos, pesquisas transversais têm mostrado índices de 13 a 20% embora a maioria desses estudos tenha se concentrado em adolescentes (de 12 a 17 anos) (PEROU *et al*., 2013; GHANDOUR *et al.,* 2019). E o consumo de psicotrópicos entre as crianças diagnosticadas variam entre 60 a 90% (MEDHEKAR *et al.,* 2019).

No Brasil, a assistência direcionada às crianças com transtornos mentais é evidenciada com os Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi) em que pôde reorganizar o

processo de trabalho e superar a compreensão do transtorno mental infantil (MOURA; BOARINI, 2012; SANTOS; CINTRA JUNIOR; FARIAS, 2017). Estima-se que cerca de 13% da população de crianças e adolescentes que são acompanhadas nesses serviços têm algum diagnóstico de transtorno mental e o consumo varia entre 80 a 90% (PAULA *et al.*, 2015; RAMALDESA; AVELLAR; TRISTÃO, 2017; BORGES *et al*., 2020).

Esses índices têm gerado peocupação às organizações de saúde e desafiado os gestores, principalmente levando em consideração o uso prolongado, a dependência e a ocorrência dos Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) (MACIEL, 2013; MINJON *et al.*, 2019; BORGES *et al.*, 2020). Estudos tranversais têm mostrado taxas que variam entre 40% a 60% da ocorrência de reações adversas a psicotrópicos e intoxicações envolvendo essa classe de medicamentos e que, em sua maioria, envolve crianças menores que cinco anos (LIMA *et a*l., 2019; BEGO; PEREIRA; NOGUEIRA, 2020).

Os dados referentes à ocorrência de EAM e demais problemas relacionados à terapia psicotrópica em crianças têm permeado o aperfeiçoamento de práticas de saúde que objetivem minimizar a ocorrência, a adoção de estratégias de mensuração e intervenções que direcionem o manejo frente a ocorrência (WATANABE; KIKUCHI, 2014; MENARD *et al*., 2019; MOLINA-CASTILLO *et al.,* 2021). Nesse cenário, a atuação da Farmacogivilância nos serviços de saúde mental, tem permitido a identificação precoce de problemas relacionados ao uso de medicamentos, possibilitado monitoramento dessa utilização e avalição dos impactos das condições de saúde de crianças com transtornos mentais (SANTOS; OLIVEIRA; SALVI, 2015).

Dentre as estratégias de mensuração de EAM, a busca de forma direta por meio da revisão retrospectiva e criteriosa de registros dos profissionais em prontuários sobre a evolução clínica dos pacientes acompanhados, norteadas a partir da aplicação de rastreadores é considerada uma prática flexível, com baixo custo e tem gerado impactos positivos nessa determinação (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008; GRIFFIN; RESAR, 2009; NÓBREGA *et al*., 2016).

E assim, a literatura têm mostrado a aplicação de lista de rastreadores em diversos cenários da saúde com populações pediátrica, adulta e em idosos, bem como na saúde mental (ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013; IVASHHENKO *et al*., 2020; NILSSON *et al*., 2020). No entanto, há um predomínio de pesquisas realizadas em hospitais (GERBER *et al*., 2020, SILVA *et al*., 2020), deixando limitações de evidências que apresentem essa mensuração em serviços comunitários de saúde mental infantil, como os CAPSi.

A partir disso, a dissertação foi norteada pela seguinte questão: quais rastreadores para EAM podem ser identificados em prontuários de crianças acompanhadas em CAPSi? E assim, buscar uma abordagem nesse perfil de atendimento levando em consideração a necessidade de reconhecer as especificidades da população infantil, os riscos inerentes ao uso precoce de psicotrópicos e a adoção de estratégias que mensurem os EAM que possam ser utilizados pelos profissionais de saúde e que compilem informações direcionadas dentro CAPSi. Além disso, possibilite o desencadeamento de medidas preventivas dos danos que esses eventos podem acarretar, através da identificação dos rastreadores nos serviços de saúde mental infantil.

Em virtude da problemática exposta, esta dissertação descreveu os rastreadores pela ferramenta *Global Trigger Tool*, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas nos dois CAPSi em Fortaleza-Ceará, bem como realizou uma revisão integrativa sobre os rastreadores usados para identificar EAM em crianças.

2 OBJETIVOS

ARTIGO 1 - RASTREADORES USADOS NA IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA

- Realizar uma revisão integrativa sobre os rastreadores usados para identificar eventos adversos a medicamentos em crianças.

ARTIGO 2 - RASTREADORES PARA EVENTOS ADVERSOS NA SAÚDE MENTAL INFANTIL: ANÁLISE DESCRITIVA USANDO A FERRAMENTA *GLOBAL TRIGGER TOOL*

- Descrever os rastreadores pela ferramenta *Global Trigger Tool*, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi) em Fortaleza-Ceará;
- Determinar os eventos adversos ocorridos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em CAPSi em Fortaleza-Ceará;
- Identificar os medicamentos envolvidos na ocorrência dos eventos adversos a psicotrópicos;
- Caracterizar as crianças, quanto a faixa etária, frequência na escola e hipótese diagnóstica acompanhadas nos CAPSi.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Para fundamentar o embasamento teórico na perspectiva da ocorrência e identificação de EAM na saúde mental infantil foi proposto incialmente transcorrer sobre os aspectos relacionados à saúde mental infantil no Brasil, trazendo uma abordagem histórica que embasaram a assistência as crianças com transtornos mentais. No segundo tópico, foram apresentados os conceitos que norteiam a atuação da farmacovigilância e os objetivos de sua aplicação. No terceiro, foram explanados os dados referentes à ocorrência de EAM em crianças associados ao uso de psicotrópicos. E por fim, as estratégias usadas para detecção desses eventos, expondo o rastreador que é o objeto do estudo, como método de mensuração e foi realizado uma breve descrição sobre a utilização da ferramenta GTT na pesquisa.

3.1 Saúde mental infantil no Brasil: noções conceituais e históricas

A diversificação de contextos históricos, sociais e políticos contemplam e delimitam o conceito de saúde mental, de acordo com a ascensão do cuidado em saúde multidisciplinar. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define saúde mental como “um estado de bem-estar no qual um indivíduo percebe suas próprias habilidades, pode lidar com os estresses cotidianos, pode trabalhar produtivamente e é capaz de contribuir para sua comunidade”. Direcionado ao público infantil, como fase da vida determinante para o desenvolvimento físico, intelectual e emocional de qualquer indivíduo, a saúde mental envolve todos os cenários em que a criança está envolvida como o familiar, o escolar e o social (WHO, 2014; SINIBALDI *et al.*, 2013).

Ao longo do tempo, o trajeto da saúde mental no Brasil, direcionado às crianças e adolescentes cursou extensões diferenciadas da história dos aspectos mentais do adulto, principalmente, no que se refere aos projetos políticos e ao contexto de interesses e premissas colocadas para sua consolidação. O direcionamento de intervenções relacionadas à internação hospitalar, assistência em asilos, com cuidado de caráter repressivo e com centralização na atuação do profissional médico, resultou nos altos índices de mortalidade infantil e direcionou a busca por novos desfechos (BRASIL, 2001; BRASIL, 2005; BRAGA, D'OLIVEIRA, 2019).

No final da década de 1970, a Reforma Psiquiátrica Brasileira, que atuou como um dos marcos do movimento social de crítica das condições de assistência psiquiátrica, trouxe mudanças na reformulação da assistência direcionada à saúde mental, principalmente a infantil. Levando em consideração que, esse cuidado não deve ser uma simples extensão do que é

proposto em adultos, visto que há particularidades que podem conduzir esse processo, como os tipos de transtorno, principais fatores de risco e de proteção, estratégias de intervenção e organização do sistema de serviços (BRAGA, D'OLIVEIRA, 2019).

Ressalta-se que esse movimento, oficializado com a Lei nº 10.216, de 06 de dezembro de 2001, resultou principalmente na formulação da Política Nacional de Saúde Mental, que busca consolidar no âmbito do SUS um campo de atenção psicossocial ampliado, com base na reintegração social e imersão nos contextos reais de vida das pessoas com experiência de sofrimento psíquico, onde o usuário é visto como protagonista das suas condições de saúde (BRASIL, 2001; TAÑOA; MATSUKURAA, 2015).

Esse período foi marcado também pela compreensão da inserção da criança e do adolescente em seu contexto social, cultural e psicoafetivo, imerso em sua condição familiar. No entanto, essa inclusão tardia da saúde mental infantil e juvenil na agenda das políticas de saúde mental, nacional e internacional, pode ser atribuída a diversos fatores. Em primeiro lugar, à extensa e variada gama de problemas relacionados à saúde mental a essa faixa etária, que incluem desde transtornos globais do desenvolvimento (como o autismo) até outros ligados a fenômenos externos (como transtornos de conduta, hiperatividade), internalização (depressão, transtornos de ansiedade), uso abusivo de substâncias ilícitas, etc., tornam a avaliação diagnóstica mais complexa (COUTO; DUARTE; DELGADO, 2008).

Somado a isso, observam-se as limitações no conhecimento sistematizado sobre frequência, persistência, prejuízo funcional e consequências na vida adulta associadas aos transtornos mentais da infância e adolescência e nas evidências científicas sobre a eficácia e a efetividade de tratamentos medicamentosos. Na última década, as intervenções terapêuticas vêm sendo discutidas sob a influência de estratégias comunitárias, psicossociais e familiares, mas que devem ser avaliados os diversos contextos sociais para que os impactos dessas metodologias sejam eficazes, particularmente em situações de risco (COUTO; DELGADO, 2015; BRAGA; D'OLIVEIRA, 2019).

Considerando especificamente o percurso histórico da atenção à saúde mental infanto-juvenil, é relevante assinalar que a Portaria nº 336, em 2002 trouxe a criação e o funcionamento de locais de atendimento para os indivíduos com transtornos mentais, caracterizados pelos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), em diferentes modalidades para atender públicos específicos. Os Centros de Atenção Psicossociais Infanto-juvenis (CAPSi) têm o intuito de prestar cuidados especializados a crianças e adolescentes de 0 a 18 anos de idade, com diagnóstico de transtornos mentais severos e persistentes assim como aos que fazem uso de

crack, álcool e outras drogas. Esses centros apresentam delineamento dentro da atenção psicossocial prestando atendimento com o acolhimento universal, encaminhamento implicado e corresponsável, construção permanente da rede e da intersetorialidade diante do trabalho no território e permitindo a avaliação das necessidades específicas das crianças e adolescentes (BRASIL, 2002).

Em 2004, por meio da Portaria 1.608/04 foi realizado o Fórum Nacional sobre Atenção à Saúde Mental de Crianças e Adolescentes que permitiu formular políticas públicas de saúde mental específicas para crianças e adolescentes, garantindo a construção e a consolidação de novos serviços estratégicos (BRASIL, 2004). Em 2005, foi publicado o documento "Caminhos para uma Política de Saúde Mental Infanto-juvenil" que apresentou os princípios norteadores dessa política como o acolhimento universal, o encaminhamento implicado, a construção permanente da rede e a intersetorialidade na ação do cuidado, de modo a gerar uma rede de cuidados que leve em conta as especificidades individuais e as construções que cada sujeito faz a partir de seu contexto de vida (BRASIL, 2005).

Entre os anos de 2005 a 2012, teve destaque a IX e última Reunião Ordinária do Fórum Nacional de Saúde Mental Infantojuvenil com o tema "Desafios para o campo da infância e juventude no âmbito da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS)", que resultou num debate sobre os pontos de atenção da rede, formulando caminhos para a ampliação do acesso de crianças, adolescentes e jovens e qualificando a interface com o sistema de garantia de direitos e o protagonismo juvenil (BRASIL, 2014a).

Em 2013, o I Congresso Brasileiro de CAPSi (CONCAPSi) que buscou debater a multiplicidade de práticas realizadas na rede de atenção psicossocial infantojuvenil atentas às singularidades das experiências, das histórias e dos contextos de vida dos usuários dos serviços (BRASIL, 2013). No entanto, em 2019, foi divulgado pelo Ministério da Saúde uma nota técnica, na qual se anunciou mudanças com o objetivo de "tornar a rede assistencial mais acessível, eficaz, resolutiva e humanizada" por meio de uma reforma do "modelo de assistência em saúde mental, sem perder a essência de respeito à lei 10.216/01". Nesse mesmo ano, ocorreu a suspensão dessa nota com preocupações em vários setores da saúde brasileira. Autores retratam que essas mudanças propostas têm impasse no abandono dos princípios legais, assistenciais e das várias estratégias de atenção psicossocial consolidados pela reforma psiquiátrica, com risco real de retrocessos das políticas de saúde mental no país (BRASIL, 2019; GULJOR *et al*., 2019).

Nesse contexto, todas essas políticas e mudanças ocorridas no cenário da saúde mental infantil têm afirmado a necessidade de uma rede que articule serviços dentro da rede assistencial, prioritariamente de base comunitária e sob fundamento intersetorial, direcionando um cuidado efetivo a essas crianças. Para isso, tem-se consolidado a função das escolas, dos serviços da saúde geral e assistência social para detecção de problemas, da organização do suporte assistencial a essa população e do ambiente familiar (ZUBRICK *et al*., 2000; BELFER *et al.*, 2008; CARAVEO-ANDUAGA; MARTÍNEZ-VÉLEZ, 2019).

A existência de desafios específicos envolvidos no atendimento à saúde mental infantil indica que apenas o conhecimento consubstanciado das particularidades e ações concretas realizadas pela atenção especializada podem guiar a construção de uma política pública que proporcione efetiva melhoria do atendimento e do cuidado à infância e adolescência (TAÑOA; MATSUKURAA, 2015).

3.2. Conceitos e objetivos relacionados à Farmacovigilância

Os desafios inerentes à segurança da utilização de medicamentos e na instituição de políticas que minimizem os riscos dessa prática, tem tornado evidente a necessidade de atividades que envolvam a Farmacovigilância dentro dos serviços, a fim de sensibilizar a identificação casual, medidas preventivas e estratégias que minimizem esses riscos (MENDES *et al*., 2008). O fortalecimento dessas ações foi desencadeado a partir de marcos históricos que resultaram em iniciativas de processos de monitoramento de medicamentos no Brasil e no mundo. Como em 1952 em que *Food and Drug Administration* (FDA) conduziu uma pesquisa em cidades com populações >100.000 para coletar relatórios de anemia aplástica e discrasias sanguíneas associadas ao uso de cloranfenicol, bem como o uso da Talidomida reconhecida mundialmente após 1957 como sedativo e hipnótico, que em 1961 foi relacionado à graves malformações congênitas em recém-nascidos de mulheres tratadas durante a gravidez (MANNING; SWARTZ, 1995; OPAS, 2000; FREITAS; SILVA, 2016).

Mesmo já sendo evidenciados estudos na área anteriormente, em 2002, a OMS conceituou a Farmacovigilância como sendo a "ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos" e essa definição trouxe uma ampliação da atuação dessa estratégia relacionada a todo e qualquer evento adverso e/ou problemas ocorridos durante a utilização de medicamentos (OMS, 2002). A efetividade da farmacovigilância compreende um conjunto de

regras, procedimentos operacionais e práticas estabelecidas que devem ser cumpridas a fim de assegurar a qualidade e a integridade dos dados produzidos em determinados tipos de estudos sobre os problemas relacionados a utilização de medicamentos (OPAS, 2011).

Nessa linha de raciocínio, a farmacovigilância tem como objetivos detectar reações e eventos adversos desconhecidos e interações medicamentosas, verificar a frequência com que as reações conhecidas e estudadas acontecem, identificar os fatores de riscos e possíveis mecanismos de desenvolvimento dessas reações, estimar os aspectos quantitativos da análise dos riscos e benefícios e disseminar informações necessárias para promover o uso racional e seguro de medicamentos (OMS, 2002). Para atender esses propósitos, algumas concepções são norteadoras das práticas dentro dos serviços de saúde e em estudos pós-comercialização de medicamentos resultando dados fidedignos e conclusivos que vão orientar práticas futuras (PEPE; NOVAES, 2020). A partir disso, conceitos são esclarecidos e amplamente estudados para formular e caracterizar os problemas relacionados à utilização de medicamentos, conforme apresentados a seguir.

A Reação Adversa a Medicamento (RAM) é apresentada pela OMS como toda "reação nociva e indesejada que se apresenta após a administração de um medicamento, em doses utilizadas habitualmente na espécie humana, para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença ou para modificar alguma função biológica" (OMS, 2004). É vista por alguns autores, como um efeito que demanda uma terapêutica, a diminuição da dose ou ainda a suspensão do tratamento, tendo o risco incomum no caso de tratamento posterior com o mesmo medicamento. Além disso, a sua maioria é considerada leve e não requer o uso de antídotos, mas em casos considerados moderados, podem causar ou prolongar a internação hospitalar ou demandar o uso de antídotos e em um número menor, pode ser grave, com ameaça da vida (SHEPHERD *et al.*, 2012; HAMID *et al*., 2014).

O Evento Adverso a Medicamento (EAM) é tido como "qualquer efeito inesperado ou indesejável que ocorra com um paciente que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha relação causal estabelecida com este tratamento" também pela OMS (WHO, 2009). São apontados como complicações indesejadas decorrentes do cuidado prestado aos pacientes, não atribuídas à evolução natural da doença de base e podem ser considerados erros de medicação, desvio de qualidade dos medicamentos, RAM, interações medicamentosas e intoxicações. Constituem um dos maiores desafios para o aprimoramento da qualidade na área da saúde, pois a sua presença reflete o marcante distanciamento entre o cuidado ideal e o

cuidado real, e quando decorrentes de erros são caracterizados como Eventos Adversos (EA) evitáveis (WHO, 2002; GALLOTTI *et al.*, 2004).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), um EAM inclui "qualquer sinal desfavorável e não intencional (achados laboratoriais anormais, por exemplo), sintomas ou doença temporariamente associada com o uso do medicamento". A identificação de EAM é considerada uma informação valiosa para estimar a segurança da utilização dos produtos sob controle da Vigilância Sanitária, conferindo a qualidade do cuidado prestado ao paciente (BRASIL, 2011).

Dentro dessa perspectiva, o efeito colateral é marcado como qualquer efeito não-intencional de um produto farmacêutico que ocorre em doses normalmente utilizadas, relacionadas às propriedades farmacológicas do medicamento. Nas atribuições relacionadas ao mau uso do medicamento que correlacionam os problemas relacionados a medicamentos estão a intoxicação, como a utilização de doses de medicamentos acima do recomendado ou mesmo a ingestão de vários medicamentos concomitante, a falha terapêutica, como fatores que intensificam os efeitos esperados durante a utilização de um medicamento, e os erros de medicação são considerados aspectos que influenciam a administração do medicamento. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação, incluindo prescrição, rótulos, embalagens, nomes, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos. E ainda, as Queixas Técnicas (QT) que são consideradas suspeitas de irregularidade sanitária como o afastamento dos parâmetros de qualidade de um produto ou por práticas consideradas ilegais dentro das legislações sanitárias (OMS, 2004).

Com o entendimento desses conceitos, observa-se que o sistema de farmacovigilância deve atuar como parte essencial das políticas regulatórias de utilização de medicamentos e principalmente no desenvolvimento de estratégias de gestão de riscos, que aliado à farmacoepidemiologia, podem contribuir para a normalização de práticas clínicas minimizando os possíveis danos que os medicamentos podem causar na população (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2018).

Constata-se que, a partir da criação de um sistema de farmacovigilância dentro de um serviço de saúde, tem-se a finalidade de conhecer o perfil de RAMs usados na terapêutica, tornando possível aos profissionais da área da saúde uma utilização segura do arsenal farmacológico disponível, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos, tendo como alvo a detecção precoce de problemas de segurança desses produtos

para os usuários. Além disso, visa subsidiar as ações da vigilância sanitária e realizar estudos para testar hipóteses surgidas com base nas notificações voluntárias (ARRAIS; COELHO, 2000).

No entanto, evidências científicas mostraram as fragilidades de sistemas eletrônicos de registros de EA, como dados incompletos, falta de padronização das informações e problemas relacionados a carência de compreensão dos profissionais em identificar uma RAM. Para diminuir esses pontos fracos, o estudo das características especiais da terapia farmacológica na prática clínica diária, principalmente em crianças, adolescentes e idosos pelas limitações na inclusão em ensaios clínicos, bem como a vigilância pró-ativa usando um monitoramento de pacientes e o acompanhamento de longo prazo tornam-se ações cruciais para minimizar o risco de expor pacientes a tratamentos ineficazes de riscos incertos ou desconhecidos (MÖLLER; ALY, 2012; SIMAN *et al.*, 2019).

Nesse cenário, é fundamental investir na construção de ferramentas de gestão que possam contribuir para a operacionalização da farmacovigilância, facilitando a adoção de seus objetivos e conceitos aos gestores, profissionais e usuários, por sensibilização da prática de notificação pelos profissionais e os usuários, estudos que permitam a identificação das EA, atividades educativas que norteiam medidas preventivas e adoção de ferramentas que auxiliem na caracterização das RAM/EAM, elaboração e divulgação de alertas, bem como produção de boletins informativos a fim de veicular informações embasadas em evidências científicas (FREITAS; ROMANO-LIEBER, 2007; OPAS, 2011; SILVA, 2018).

3.3. Eventos adversos a medicamentos na saúde mental infantil

A proposta de cuidado direcionado a utilização de medicamento dentro dos serviços de saúde mental transpassa a necessidade de um plano farmacoterapêutico, com o objetivo de produzir resultados terapêuticos exclusivos para a melhoria do estado de saúde mental incluindo ações de farmacoepidemiologia e farmacovigilância, que norteiam a prevenção de agravos durante o uso de psicotrópicos e deve ser embasada no diagnóstico e na avalição do profissional especializado com monitoramento do consumo desses medicamentos (BRASIL, 2004). A partir disso, tem-se formulado dados sobre a utilização de medicamentos a fim de mensurar o impacto dessa prática, pelo seu uso inadequado e dos danos causados.

Na população infanto-juvenil, estudos têm mostrado que o consumo de medicamentos está associado ao crescente número de diagnósticos de transtornos mentais e que a maioria

dessas crianças são do sexo masculino e uma parte relevante possui de 9 a 11 anos (NOCK; GREEN; HWANG, 2013; KINYANDA *et al.,* 2013). Há uma variação substancial entre os países, das taxas de prescrições de psicotrópicos em geral, sendo o consumo nos Estados Unidos marcadamente mais alto do que nos países europeus (KAGUELIDOU *et al.,* 2020). Esse consumo, varia entre 70 a 90% das crianças com diagnósticos de transtornos mentais e entre as classes mais utilizadas por essa população estão os antipsicóticos, psicoestimulantes e os antiepiléticos (VIZOTTO; FERRAZZA, 2017; MOLINA-CASTILLO *et al.,* 2021). No Brasil, essa utilização é crescente nos últimos anos e varia entre 80 a 90% da população acompanhada em CAPSi (GUEDES, 2014; RAMALDESA; AVELLAR; TRISTÃO, 2017; BORGES *et al.*, 2020).

Essa problemática do consumo elevado de psicotrópicos por crianças tem intensificado a ocorrência de EAM e/ou RAM que são evidenciados pela utilização *off-label* e as limitações em dados científicos que norteiam a prática clínica nos serviços de saúde para essa população, implicando uso de medicamentos não específicos à idade. Somados a isso, fatores relacionados à genética, farmacocinética, farmacodinâmica e elementos ambientais como os sociais e os culturais que são específicos, podem impulsionar os problemas relacionados à utilização de medicamentos que atrapalham os objetivos benéficos que se propõe com a farmacoterapia. Por esses motivos, a avaliação contínua da relação benefício-risco é essencial e ver-se a necessidade de autoridades legislativas tomarem conhecimento sobre a farmacovigilância com regulamentos e programas de conformidade, gerando métodos de detecção e coleta dos EAM, apresentando como desfechos a minimização e prevenção de danos gerados pelos psicotrópicos (EGBERTS *et al.,* 2015).

A respeito da ocorrência de EAM em crianças que utilizam psicotrópicos, estudos mostram que as manifestações neuromotoras, gastrointestinais e metabólicas são potencialmente associadas, além do aumento significativo de peso. A maior ocorrência desses eventos é influenciada pelo maior número de psicotrópicos utilizados e pela associação de diversas classes medicamentosas usadas simultaneamente. Além disso, constata-se que surgem geralmente durante os primeiros três meses de uso e que a maioria não há necessidade de tratamento, sendo estável ao longo do tempo e que há o desaparecimento sem necessidade de intervenção (WATANABE; KIKUCHI, 2014; MENARD *et al.,* 2019; KAUSHIK *et al.,* 2019).

Um amplo espectro de EAM foi destacado em crianças tratadas com antipsicóticos em uma pesquisa realizada por meio da análise de um banco de dados mundial VigiBase, de 1968 até março de 2017 com 45.201 notificações, em que os eventos mais evidenciadas foram,

síndrome extrapiramidal (14,7%), doenças da mama ou alterações nos níveis de prolactina no sangue (4,7%) e arritmias cardíacas (4,6%) e entre os medicamentos mais prescritos estavam o risperidona (19%) e o ácido valpróico (17,8%) (MINJON *et al*., 2019).

Os efeitos extrapiramidais induzidos por antipsicóticos são amplamente mais citados em estudos no contexto dos medicamentos antipsicóticos de primeira geração como o haloperidol e clorpromazina (DIVAC *et al*., 2014). Ademais, esses efeitos também foram correlacionados em crianças em uso de aripiprazol, um antipsicótico agonista parcial de dopamina D2 e serotonina 5HT1A, amplamente usado nessa população para agressividade causada pelo Transtorno de Espectro do Autismo (BERNAGIE *et al*., 2016).

A hepatotoxicidade foi amplamente associada ao ácido valpróico, um anticonvulsivante utilizado na população pediátrica por ter sua metabolização quase exclusivamente no fígado e seu mecanismo de ação consiste no aumento da neurotransmissão do Ácido gama-aminobutírico (GABA), através da intensificação da síntese e liberação do GABA ao atuar nos receptores GABAA, por meio da ativação da enzima glutâmica descarboxilase e da inibição das enzimas que degradam o GABA (por exemplo, GABA-amino transferase e succinato semi-aldeído desidrogenase) (ZULLINO *et al*., 2004). Estudos mostraram que o risco de alteração da função hepática parece ser maior em crianças pequenas (6 anos ou menos), mas pode ocorrer em qualquer idade e que a politerapia é comumente relatada e parece ser um fator de risco também para a pancreatite. Somado a isso, é frequentemente associado a plaquetopenia e a macrocitose, por causar em casos mais raros, depressão da medula óssea por ação direta, levando à aplasia medular ou à síndrome mielodisplásica (MUNHOZ; SANTOS; HERNANDEZ-FUSTES, 2001; GARANITO *et al.*, 2009; KAUSHIK *et al.*, 2019).

A utilização da quetiapina, um antagonista do receptor D2 da dopamina de baixa afinidade, aprovado para o tratamento do transtorno bipolar e esquizofrenia em crianças e adolescentes pela FDA, foi associada a reações como hiperprolactinemia e hipertireoidismo, taquicardia, prolongamento do intervalo QT, convulsões, hemorragia cerebral e alucinações. Assim, seu uso em crianças é limitado e nos casos em que há a necessidade, deve ser monitorada e observada a segurança dessa utilização (JAKOBSEN *et al.*, 2017).

Nas crianças em uso de clozapina, um antipsicótico que apresenta menor ação em receptores dopaminérgicos (D2), tradicionalmente considerados o sítio de ação dos neurolépticos tradicionais, foram demonstrados casos de agranulocitose reversível e maior índice de sedação, hipersalivação e aumento de temperatura na população infantil (JUÁREZ-TREVIÑO *et al*., 2019).

Pesquisas têm revelado a risperidona como o medicamento mais usado nessa população e com indícios significativos sobre os EA ocorridos no uso a longo prazo como sedação, enurese, constipação, salivação, fadiga, tremores, taquicardia, aumento de apetite, ganho de peso, vômitos, apatia e discinesia. Porém, a carência de métodos não farmacológicos lineares e a busca por melhora de forma rápida pelos cuidadores/pais das crianças, permitem a continuidade dessa utilização e estendem os fatores negativos durante a terapia (RAFANIELLO *et al.*, 2016; SILVA; DE AGUIAR; FONSECA, 2019).

Na avaliação dos efeitos neurológicos causados pelos antipsicóticos em crianças pelo seu uso prolongado, estudos mostraram que a risperidona é mais associada a discinesia do que a quetiapina, apesar de movimentos neuromotores involuntários também estarem associados com a olanzapina e o aripiprazol mesmo com uma menor frequência (CARBON *et al*., 2015; NAIME; FRANÇA; CAMPOS, 2020).

Além disso, evidências sugerem que os antipsicóticos atípicos como a risperidona, quetiapina e o aripiprazol, podem aumentar a lipogênese do tecido adiposo (particularmente o tecido adiposo visceral), a diferenciação / hiperplasia, a secreção de mediadores pró-inflamatórios e a resistência à insulina e diminuir a lipólise do tecido adiposo. Consequentemente, os pacientes que recebem medicamento antipsicótico podem estar em risco de desenvolver obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (NAIME; FRANÇA; CAMPOS, 2020). Sobre esses efeitos cardiometabólicos, uma pesquisa transversal realizada com 49 crianças e adolescentes de 10 a 19 anos em tratamento psiquiátrico em um CAPSi no Rio de Janeiro, mostrou que as crianças que usavam risperidona por mais de um ano, tinham Índice de Massa Corporal (IMC) superior ao recomendado para a idade (SILVA; AGUIAR; FONSECA, 2019).

Diferenças significativas foram encontradas em um estudo randomizado que comparou pacientes durante oito semanas conduzido em seis centros médicos chineses, tratados com aripiprazol, olanzapina, ziprasidona e risperidona. Foi demonstrado que adolescentes em uso de olanzapina apresentaram níveis mais elevados de resistência à insulina. Para esquizofrenia, a risperidona mostrou-se ser a escolha melhor do que o aripiprazol devido à maior eficácia e melhora funcional, sem tolerabilidade inferior. O aripiprazol foi considerado a melhor escolha para evitar ganho de peso relevante em curto prazo e a olanzapina foi a melhor escolhida para evitar efeitos adversos neurológicos (CHENG *et al.,* 2019).

Entre os antidepressivos, como os inibidores seletivos da receptação da serotonina foi revelado que os principais efeitos colaterais, ou seja, já esperados na utilização por crianças e

adolescentes, estão as manifestações de ativação do sistema nervoso central, com hiperexcitação caracterizada por impulsividade, inquietação e insônia (LUFT *et al.*, 2018). Em uma revisão sistemática, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina-norepinefrina (ISRSNs) foram estudados em pacientes pediátricos com transtorno compulsivo não obsessivo mostrando pesquisas que destacaram a ocorrência de náuseas cerca de até três dias do início da utilização e a descontinuação da terapia após esses sintomas (STRAWN *et al.*, 2014).

Sobre os psicoestimulantes como o metilfenidato, um estudo transversal apontou a associação com a diminuição do apetite, sendo diretamente proporcionais à dose do medicamento (LEE *et al*., 2015) e em um estudo de coorte com adolescentes com média de 17 anos de idade, foi evidenciado manifestações neurológicas, dentre elas, o delírio, alucinação, sonolência e insônia (HOLLIS *et al.,* 2019).

Observa-se que, a literatura apresenta a variedade de EA que podem acontecer em crianças em uso de psicotrópicos dependendo da classe medicamentosa, da faixa etária, do uso de múltiplos medicamentos e do acompanhamento dessa utilização. A respeito disso, destaca-se a importância de estudos longitudinais que avalie o impacto dessa utilização e que construam dados que norteiem a prática clínica dos profissionais dentro dos serviços (MENDES *et al.,* 2008; SANTOS; OLIVEIRA; SALVI, 2015).

Além disso, remete o conhecimento de estratégias para monitorização dos EA, para que a detecção e as intervenções sejam o mais precocemente possível. Para isso, são necessários esforços em diferentes níveis como os serviços de saúde, agências reguladoras de medicamentos, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e cuidadores/pais para que executem de maneira unificada iniciativas regulatórias colaborativas e que possam contribuir para um uso mais racional de medicamentos por crianças (SANTOS; OLIVEIRA; SALVI, 2015).

3.4. Estratégias para detecção de eventos adversos a medicamentos

Os esforços para buscar identificar e verificar a causa dos EA estiveram focados por muito tempo na notificação e no rastreamento voluntário de erros, gerando preocupação com os incidentes oriundos das práticas de cuidados em saúde que atingem o paciente, resultado em imprecisões nos resultados gerados. No entanto, a sistematização da investigação de fatores que podem identificar os EA causados pelos psicotrópicos auxilia na adoção de estratégias que

minimizem os agravos, facilitando a adesão ao tratamento, propiciando mecanismos de cuidado e, assim, gerando a oferta de recursos para implementação de um serviço de farmacovigilância (AKBAROV *et al.*, 2015).

As diretrizes internacionais recomendam a avaliação do desempenho desses sistemas, a fim de identificar os riscos inerentes à utilização de medicamentos por meio de estratégias de detecção, monitorização, minimização dos riscos e a avaliação dos impactos gerados por essa utilização. Para isso, a construção de dados a partir de sistemas de informação em saúde, bulas de medicamentos, rastreadores para EAM e notificações, somado à qualidade dessas informações podem favorecer a análise por meio de estudos e, principalmente, nortear a prática dos profissionais de saúde (WHO, 2006; FREITAS; SIMÕES; ARAÚJO, 2010; AGUIAR *et al.*, 2015).

Entretanto, uma das principais estratégias para obtenção de informações de EAM é pela notificação voluntária de casos. Trata-se da notificação pela descrição de um caso com registro de informações relativas a um EA que se suspeita ter sido induzido por um medicamento. Esse método é comumente utilizado em diversas instituições de saúde por ter um baixo custo para a sua execução e ter facilidade no processo de aquisição de informações, uma vez que o notificador identifica paciente, o evento, o medicamento suspeito, demais medicamentos usados e os fatores de risco para o incidente ocorrido (OMS, 2000).

Entretanto, essa metodologia depende da qualidade das informações registradas pelos notificadores e da participação ativa, principalmente dos profissionais da saúde que são os principais fornecedores de informações nos casos suspeitos de EA e farmacovigilância (OMS, 2000). As principais limitações da notificação consistem na importância dada ao erro, ao invés do dano e na subnotificação de incidentes. Por isso alguns autores afirmam que esse método detecta apenas um em cada vinte eventos ocorridos. Devido a essas limitações, até a década de 1990, parte importante dos esforços internacionais incidiram sobre a otimização da notificação voluntária e, então, outras abordagens surgiram visando conferir maior eficiência na identificação dos EAM e aumento da segurança do paciente (MAIA *et al.*, 2018; PEPE; NOVAES, 2020).

Já a busca ativa de casos, outro método para detecção de EAM, consiste na coleta de informações através de visitas nas enfermarias, entrevistas profissionais, revisão de prontuários e acompanhamento do paciente. Trata-se de um recurso com observação direta, onde um investigador acompanha os profissionais em cada etapa do processo de uso de medicamentos (prescrição, dispensação, distribuição, preparo, administração e monitorização pós-utilização

do medicamento). A maior vantagem desse método é sua sensibilidade para detectar erros associados ao uso do medicamento e a possibilidade de interceptá-los em um curto período de tempo. Contudo, o investimento em recursos humanos necessários para aplicação dessa técnica constitui fator limitante para a sua aplicação (CULLERÉ *et al.*, 2009)

A busca nos prontuários de pacientes é constituída pela revisão, retrospectiva ou prospectiva, para obtenção do histórico clínico, resultados de exames, prescrições médicas, dentre outras informações presentes no prontuário. Essa estratégia possibilita identificação de todos os tipos de EA, provocando taxas de detecção superiores a outras metodologias como as verificadas por meio da notificação espontânea, por ter maior detalhamento e acompanhamento da ocorrência do evento (OLIVEIRA; XAVIER; SANTOS JÚNIOR, 2013; SMITHBURGER *et al.*, 2015).

Esta revisão abrangente de prontuário tem sido considerada padrão-ouro para determinação da frequência de EAM. Contudo, algumas características delimitam sua aplicação como o tempo necessário de treinamento para os avaliadores na revisão das informações nos documentos e o custo de sua execução. Além disso, depende do registro dos EAM que já ocorreram em prontuários, da clareza dos documentos e de informações completas sobre essa ocorrência (MIGUEL *et al.*, 2013; SMITHBURGER *et al*., 2015). Essa técnica tem ganhado notoriedade na prática dos serviços de Farmacovigilância, pois são capazes de detectar um número maior de reações, impedindo que muitas delas deixem de ser notificadas (OLIVEIRA; XAVIER; SANTOS JÚNIOR, 2013).

Nos últimos anos, o emprego de vigilância automatizada ou de sistemas informatizados de apoio a decisões clínicas tem proporcionado maior agilidade à detecção desses eventos. Como uma técnica de avaliação de sistemas informatizados com processamento de texto para extração de eventos adversos em rótulos (bulas) de medicamentos para farmacovigilância, o FDA estuda uma ferramenta denominada de *Evaluation of Adverse Events with Drugs* (ADE Eval) através de um sistema usando diretrizes, protocolos e dados já evidenciados em estudos clínicos. Essa ferramenta objetiva auxiliar os profissionais de saúde na identificação de EAM que já aconteceram e facilitar as conclusões clínicas (BAYER *et al*., 2021).

Usado principalmente para fins de pesquisa, o *Harvard Medical Practice Study* forneceu um método de revisão retrospectiva de registros para identificar a incidência de EAM usando critérios de triagem para pesquisadores. A metodologia consiste em duas etapas: primeiro, com a triagem com a identificação de um dos critérios por profissionais de saúde treinados, sem avaliação detalhada, geralmente apenas registro dos critérios encontrados, descrição do

potencial EA e um breve resumo da admissão. E em seguida, com a revisão independente detalhada, avaliação do EA usando diferentes escalas de acordo com, por exemplo, causalidade, gravidade, evitabilidade, tempo e tipos, por um grupo de trabalho, composta por pesquisadores (BRENNAN *et al*., 1991).

Outra estratégia de averiguação do EA é o *Patient-reported adverse outcomes* (PRAOs) que avalia um evento que já aconteceu em um indivíduo hospitalizado e consiste em três fases. A primeira envolve uma descrição detalhada para averiguar a ocorrência de qualquer evento relatado pelo paciente, por meio de uma entrevista estruturada por telefone. A fase 2 envolve a classificação dos EAM por profissionais não envolvidos no atendimento ao paciente. Estes, então, avaliam os EAM usando escalas para determinar se a ocorrência foi a progressão natural da doença subjacente ou devido a cuidados médicos. Quando o EA é classificado como "devido ao atendimento médico", é categorizado como "evento adverso". A fase 3 envolve a classificação de EA como evitáveis ou melhoráveis. O método identifica EA que ocorre em até um mês após a hospitalização e os dados resultam em um resumo narrativo da entrevista, combinado com as informações obtidas no prontuário eletrônico (especificamente, os resumos de transferência, de alta e visitas subsequentes) (OKONIEWSKA *et al.,* 2016).

No contexto de saúde mental, a partir de campos de texto em registros, uma ferramenta tem a proposta de identificar EAM por meio de processamento de linguagem usando um *software GATE Natural Language Processing* (NLP) para extrair instâncias de EAM a partir de conteúdo em textos livres dentro de sistemas de registros de casos no Reino Unido. A ferramenta eletrônica foi construída inicialmente para identificar os três principais efeitos colaterais extrapiramidais associados ao tratamento antipsicótico: distonia, acatisia e discinesia tardia. Esses efeitos foram selecionados por compor o grupo de distúrbios do movimento que variam de contrações sustentadas do músculo, torção ou movimentos repetitivos ou posturas anormais na distonia, sensação interna de inquietação, que podem causar em pacientes com uso prolongado de antipsicótico (CUNNINGHAM *et al.*, 2013).

Para demonstrar a utilidade da abordagem do GATE, um estudo investigou a frequência de EAM entre 17.995 pacientes representados em uma plataforma que receberam um diagnóstico de doença mental grave como esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno esquizoafetivo, entre 2007-2013. A distonia foi mais comumente identificada em pacientes mais jovens do que em pacientes mais velhos, enquanto o oposto foi o caso de Parkinsonismo e discinesia tardia que pareceu ser mais prevalente nos grupos de idade mais avançada com baixa incidência em jovens. Os homens tiveram maior incidência de distonia e acatisia

registrada do que as mulheres, mas não houve diferenças de gênero no parkinsonismo e discinesia tardia (IQBAL *et al.*, 2015).

No ponto de vista da aplicação para crianças e adolescentes e seus pais/responsáveis, para analisar a ocorrência de possíveis RAM, o *Safety Monitoring Uniform Report Form* (SMURF) trata-se de um questionário desenvolvido e validado especificamente para pesquisas de ensaios clínicos, para avaliar sua viabilidade e utilidade na prática clínica pediátrica na área da saúde mental. A ferramenta é composta por questões voltadas a acompanhamento clínico dos pacientes, uso de psicotrópicos e RAM/EA ocorridos durante o tratamento (COATES *et al.*, 2018). No entanto, um estudo avaliou a aplicabilidade na prática clínica do questionário SMURF com médicos em 59 pais e pacientes em acompanhamento ambulatorial e verificou que não foi viável por ser detalhado e longo (GREENHILL, 2004).

Como produto da criação de uma plataforma on-line a partir das observações dos pesquisadores na aplicação do questionário manual SMURF, foi desenvolvido a SENTIA (*Safety of Neuroleptics in Infancy and Adolescence*) para uso exclusivamente em serviços de saúde mental com o objetivo de facilitar o registro de dados coletados e promover o uso seguro de antipsicóticos em crianças e adolescentes por meio da prevenção e detecção precoce de EA a antipsicóticos, a curto e longo prazo. O SENTIA foi criada em 2010 na Espanha, incluindo pacientes <18 anos atualmente em tratamento ou iniciando tratamento com qualquer antipsicótico, seja como monoterapia ou politerapia e os EA potenciais são monitorados de perto durante cada visita ao consultório usando o SMURF. Nessa metodologia, os pesquisadores apresentaram algumas limitações como a participação voluntária, sendo um potencial viés de seleção e a falta de dados em registros nos serviços de saúde, mas também foram apresentados pontos de vantagens como seu formato padronizado e design longitudinal, que fornece dados de tolerância e segurança de longo prazo ausentes e muito necessários, e seu design naturalista, fornecendo assim uma imagem clara do uso e segurança de antipsicóticos na vida real (PALANCA-MARESCA *et al.*, 2014).

A adoção de cada um desses métodos em um serviço de saúde deve considerar aspectos como a facilidade para implantação, destinação de recursos humanos e tecnológicos, a sensibilidade para detecção de intercorrências, o que pode tornar um método mais adequado que outro em diferentes cenários da assistência e cuidados de saúde. Torna-se necessário a definição de uma estratégia que auxilie na formulação de dados, principalmente direcionada ao público infantil (COATES *et al.*, 2018; OLIVEIRA; XAVIER; SANTOS JÚNIOR, 2013).

3.4.1 O rastreador usado para detecção de eventos adversos a medicamentos

Como forma de tornar a revisão de prontuários mais factível, a varredura prévia da história clínica, com seleção daqueles com sinais suspeitos da ocorrência de EAM, tem-se mostrado como uma metodologia eficaz e aplicável nos serviços de saúde. Esse método emprega o rastreador que permite direcionar a investigação para determinar a ocorrência e a mensuração de um possível EAM (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003). Esse rastreador é definido como uma pista ou um gatilho que leva a ideia de que aconteceu um EA (RESAR *et al.*, 2006).

Esse pode estar correlacionado à prescrição de medicamentos usados para tratamento de um EA, a suspensão abrupta do medicamento causador do possível evento, alterações de exames laboratoriais, mudanças no nível de assistência à saúde, intervenções da equipe de saúde e procedimentos cirúrgicos. Sua aplicabilidade tem o objetivo de estruturar o processo de coleta de dados e a detecção é orientada usando um pequeno número de pistas selecionadas, realizados em um curto período de tempo (ROSEN; MULL, 2016; MUSY *et al*., 2018).

Nessa investigação, a especificidade do rastreador vai depender do perfil de assistência prestada aos pacientes, visto que a variedade dos serviços e cuidados em saúde vai nortear as pistas encontradas nos registros, além dos recursos humanos para aplicação, material de coleta (manual ou automatizado), gestão de riscos, forma de análise dos dados coletados e o impacto gerados dentro dos serviços (GRIFFIN, 2009). Essa estratégia foi desenvolvida pois considera-se que a triagem dos prontuários médicos de todos os pacientes por profissionais especialistas requer tempo e apresenta custo elevado e, assim, ferramentas que disponibilizam rastreadores, tornam o processo mais focado no que se objetiva encontrar e com isso estudos de validação de listas e aplicação desses instrumentos por instituições de saúde têm mostrado resultados positivos (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008; MATLOW *et al.*, 2011; ROSEN; MULL, 2016; HIBBERT *et al.*, 2016).

Pensando nessa linha de identificação com precisão dos eventos adversos o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) se apresenta como precursor nessa estratégia e apresenta a ferramenta denominada de *Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*, que visa operacionalizar a revisão de prontuário acarretando a sensibilidade para a presença de EA, permitindo determinar palavras-chaves, que poderão conduzir à identificação de um possível dano que pode estar relacionado com um EA. A lista de rastreadores é formada por vários módulos em cuidados gerais, cirurgia, cuidados intensivos, medicamentos, perinatal e

emergência. No módulo “Medicamento”, a estratégia consiste na identificação de resultados alterados de exames laboratoriais, administração de medicamentos específicos e descrição de sintomas de RA para sinalizar os casos com maior possibilidade de ser um EAM. Por sua abrangência, a lista tem flexibilidade de ser aplicada em diversos cenários de saúde (GRIFFIN; CLASSEN et al., 2008; PIERDEVARA *et al.*, 2017).

A partir dessa ferramenta geral do IHI, a *Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool* (PACHMT) foi desenvolvida para o público infantil com uma lista de rastreadores direcionados a essa população o qual foi aplicado em seis hospitais universitários nos Estados Unidos. A ferramenta inclui rastreadores de administração de medicamentos, infecções associadas a cuidados de saúde, gatilhos pré e pós-operatórios, de readmissão e de óbito, bem como específicos para quedas, infecções do sítio cirúrgico e alterações no sistema vascular como tromboembolismo venoso (STOCKWELL *et al.,* 2018).

No campo da saúde mental, o IHI também desenvolveu o “*Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting*”, em que consiste no instrumento adaptado para a prática clínica com o propósito de identificar EA na área da saúde mental. Os rastreadores são direcionados à aplicação em prontuários de pacientes em uso de psicotrópicos, a partir de indicação de manifestações que comumente ocorrem com a utilização desses medicamentos, alterações laboratoriais associadas a esses medicamentos, bem como situações gerais que podem acontecer durante esse processo dentro dos serviços de saúde (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008).

No Canadá, também direcionadas a crianças internadas em hospitais, o *Patient Safety Collaborative da Canadian Association of Pediatric Health Centers* estabeleceu um grupo de trabalho para desenvolver o *Pediatric Trigger Tool*. O instrumento foi desenvolvido para detectar danos em crianças e jovens hospitalizados de todas as idades em cuidados agudos e é composto por 35 gatilhos robustos e objetivos que podem ser usados em iniciativas de melhoria de qualidade de pesquisa mais rigorosas. A ferramenta é dividida em cinco módulos: cuidados, unidade de terapia intensiva, laboratório, medicamentos, cirúrgico. Porém, o estudo de validação da ferramenta mostrou que é necessária amplitude nos dados registrados, treinamento aos profissionais que vão identificar os gatilhos e por ser uma ferramenta de triagem, apresenta alta sensibilidade e especificidade relativamente baixa (MATLOW *et al.,* 2011).

Financiado através do *Pediatric Quality Measures Program* (PQMP) pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), os *Medicare and Medicaid Service Centers* (CMS) e o *Center of Excellence for Pediatric Quality Measurement* (CEPQM) do Hospital Infantil de

Boston nos Estados Unidos, desenvolveram a ferramenta *Global Assessment of Pediatric Patient Safety Tool* (GAPPS) para que as unidades de saúde possam obter dados de segurança do paciente pediátrico para uso na melhoria da qualidade interna e específica dos serviços. Essa, inclui uma lista de 27 rastreadores manuais e uma lista automatizada com 31 e foi aplicada em 16 hospitais nos Estados Unidos (LANDRIGAN *et al.*, 2016).

Na perspectiva de avaliar a frequência dos EAM em adolescentes com episódio psicótico agudo com a aplicação do algoritmo da GTT em cada caso, retrospectivamente, um estudo realizou essa análise a partir do desenvolvento de uma lista especial de rastreadores para pacientes psiquiátricos com base no PACHMT, GAPPS e na GTT *g*eral. Nesse estudo, foi possível detectar diversos rastreadores que puderam apontar prováveis EAM, dentre eles: prescrição de anti-histamínico, prescrição de antieméticos, excesso de sedação, letargia, quedas, parada abrupta do uso de medicamento, uso contínuo ou intermitente de laxante, combinações de medicamentos normalmente não recomendados, readmissão hospitalar em 30 dias e ocorrência de sintomas extrapiramidais, sendo que este último foi o rastreador mais frequente, aparecendo em 46% dos 151 prontuários analisados. A pesquisa foi considerada pelos autores, como a primeira a utilizar esse método nesse tipo específico de população e 82% dos EAM encontrados foram classificados como leves no grau de dano ao paciente e 76% considerados evitáveis (IVASHCHENKO *et al*., 2020).

Unbeck *et al*. (2013) propôs, em uma pesquisa descritiva, a avalição da viabilidade e a capacidade de dois métodos comuns de revisão retrospectiva de registros: o método *Harvard Medical Practice Study* (HMPS) e a GTT na perspectiva de detecção de EA em pacientes ortopédicos adultos internados. O HMPS é um método desenvolvido para fins de pesquisa, que se tornou pouco usada pelo número elevado de rastreadores (62) e pelo estudo de novos instrumentos. Esse estudo, demonstrou que mais EA foram identificados usando a GTT do que o método HMPS pela redução de número de rastreadores e pela flexibilidade de aplicação na GTT em diversos cenários de saúde.

Além disso, pesquisas tem apresentando dados sobre a capacidade de identificação de EA por meio de rastreadores e os medicamentos envolvidos nesses eventos. Por exemplo, um estudo descritivo usando a ferramenta GTT mostrou que em idosos os EAM estavam relacionados a quedas (51,1%), a metade dessas foram devido a hipotensão e os medicamentos mais usados estavam os analgésicos opióides, psicotrópicos e a varfarina (AL-JUMAILI; DOUCETTE, 2018).

Outro estudo descritivo, também usando a ferramenta GTT, realizado em serviço de pronto-socorro com 62 prontuários de pacientes adultos identificou os seguintes gatilhos: a interrupção abrupta do medicamento (34,98%), o uso de antieméticos (25,91%) e a combinação de medicamentos (17,49%). Os medicamentos mais identificados foram o bromoprida, morfina e escopolamina. Além disso, o estudo mostrou que a presença de cinco ou mais gatilhos tem chances estatisticamente significativas de desenvolver uma RAM (PANDYA *et al.,* 2020).

Com uma abordagem em psiquiatria em adultos, um estudo de coorte na Suécia em pacientes de serviço hospitalar e posteriormente ambulatorial, mostrou que o suicídio, auto-mutilação e a reação alérgica foram os EA mais encontrados em pacientes internados e sintomas extrapiramidais, falha cognitiva e aumento sérico da creatinina os mais citados apresentados em pacientes no acompanhamento ambulatorial por três meses após a internação. Nesse mesmo estudo foi visto que os gatilhos mais identificados foram em usuários de mais de cinco medicamentos psicotrópicos diferentes e em tratamento por mais de 6 meses (NILSSON *et al.,* 2020).

No eixo pediátrico, diferentes estudos têm mostrados EA em crianças internadas, rastreadores indicativos de alterações de exames laboratoriais percebidas após o início da utilização dos medicamentos bem como distúrbios cutâneos e manifestações gastrointestinais. Na perceptiva dos danos causados por esses EAM nessas crianças, esses estudos mostraram que esses eventos ocasionam uma intervenção de algum profissional de saúde e geram danos temporários que em sua maioria são reversíveis (DAVENPORT *et al.,* 2017; LIU *et al.,* 2020; NYDERT *et al.,* 2020).

Esses resultados mostram que é evidente a detecção de EAM por meio de ferramentas de rastreadores em pacientes em diferentes idades como os neonatos, crianças, adultos e idosos, sejam em hospitais, serviços de emergência, em unidades de cuidados intensivos e ambulatoriais. Essas referências, tem gerado perspectivas necessárias para a ampliação da utilidade dessas ferramentas em serviços cada vez mais específicos, com a avaliação do impacto dessa aplicabilidade na prática clínica e na redução dos danos gerados na assistência à saúde da população (LANDRIGAN *et al*., 2016; NILSSON *et al*., 2020; PANDYA *et al.,* 2020).

3.4.2 Aplicabilidade da Ferramenta "*Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting*" na pesquisa

Constatou-se que o processo metodológico da ferramenta GTT para saúde mental segue a mesma linha da GTT geral, fornecendo uma flexibilidade de sua utilidade em diversos cenários de saúde, desde unidades ambulatoriais até unidades de cuidados intensivos e não somente hospitalar (GRIFFIN; CLASSEN, 2008). Esse fato tem sido mostrado em pesquisas como de Nilsson *et al*. (2020) em que evidenciaram dados relacionados à aplicação da ferramenta GTT geral em pacientes psiquiátricos acompanhados em níveis ambulatorial e hospitalar e Ivashchenko *et al.* (2020) que realizaram a aplicação em crianças hospitalizadas. Somado a isso, foi verificada a maior sensibilidade na identificação de EA pela GTT do que em outros métodos que da mesma forma, apresentam análise retrospectiva em prontuários (CLASSEN *et al*., 2011; UNBECK *et al.*, 2013).

Considerou-se que a ferramenta não é por si só uma metodologia de melhoria, mas proporciona a aquisição de dados e, consequentemente, conduz a organização contínua e por se tratar de um método relativamente novo, tem mostrado resultados promissores no contexto internacional. Visto que, as evidências científicas apontaram que a aplicação da metodologia GTT como estratégia de monitorização dos EA, é uma ferramenta viável, permitindo a redução da ocorrência dos EA, fornecendo às decisões da gestão da qualidade, informação importante para implementar medidas de melhoria contínua (CLASSEN *et al*., 2011; PIERDEVARA *et al.*, 2017).

Além disso, com base na descrição desses estudos já publicados sobre as estratégias de identificação de EAM, admitiu-se as limitações na busca de instrumentos que assegurem essa mensuração e ratifiquem os esforços para detectar os EA, com restrições e baixa sensibilidade, bem como a carência de publicações com foco em mensuração de EAM na população pediátrica no contexto de saúde mental, já que em sua maioria, compõem rastreadores voltados aos adultos e no ambiente hospitalar. (PIERDEVARA *et al.*, 2017; PANDYA *et al.*, 2020).

Desta forma, contemplando essas restrições, principalmente em pesquisas com abordagens na área de saúde mental pediátrica em serviços comunitários como os CAPSi, somado as evidências de viabilidade e aplicabilidade da ferramenta GTT para saúde mental, a utilização na referida pesquisa foi assegurada nas indicações de atender os objetivos e na necessidade de intervenções sistemáticas para melhorar a qualidade da atenção psiquiátrica.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dessa dissertação estão sendo apresentados no formato de dois artigos, em conformidade ao Anexo IV do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciência Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (**ANEXO A**). Cada artigo corresponde a determinados objetivos da pesquisa. A seguir, uma descrição sucinta de cada artigo com seus respectivos objetivos.

O artigo 1 intitulado por "Rastreadores para identificação de Eventos Adversos a Medicamentos em Crianças: revisão integrativa", trata-se de uma revisão integrativa sobre os rastreadores utilizados para a detecção de eventos adversos a medicamentos em crianças a fim de identificá-los na literatura e proporcionar uma síntese teórica por meio dos resultados encontrados nos estudos.

O artigo 2 intitulado por "Rastreadores para Eventos Adversos na Saúde Mental Infantil: análise descritiva usando a ferramenta *global trigger tool*", corresponde a segunda fase da pesquisa, na qual se buscou descrever os rastreadores pela ferramenta GTT, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em dois CAPSi em Fortaleza-Ceará, permitindo uma análise descritiva dos rastreadores por meio da revisão retrospectiva de prontuários das crianças acompanhas pelos serviços.

Artigo 1 - Rastreadores para eventos adversos a medicamentos em crianças: revisão integrativa

Resumo

O estudo tem como objetivo descrever os rastreadores que auxiliam na identificação de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) em crianças. Realizou-se uma revisão integrativa usando as bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS com os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, Indicadores de qualidade em assistência à saúde, Pré-Escolar e Criança, bem como em inglês e espanhol. Foram incluídos os termos trigger (gatilho) e tracker (rastreador) usados como palavras naturais para atender o objetivo do estudo. A pesquisa foi norteada pela seguinte questão: quais são os rastreadores usados para identificação de EAM em crianças nos serviços de saúde? Foram selecionados oito artigos em que (3) foram publicados no ano de 2020, (2) estudos foram realizados na China e (2) no Brasil. Verificou-se que a maioria dos estudos (4) realizaram a coleta de dados por meio da aplicação de ferramentas não específicas para esse público e que todos foram realizados em hospitais. O rastreador mais apresentado foi a parada abrupta do uso do medicamento em (6) estudos, seguido de readmissão hospitalar em 30 dias com (3) e a transferência para um nível superior de atendimento em (2). Os estudos selecionados demonstraram que a elevada detecção de rastreadores para EAM em criança reflete na incidência desses eventos em hospitais e que apesar de já terem sido validadas ferramentas direcionadas a esse público, ainda há uma ampla utilização de instrumentos gerais, o que podem influenciar nas singularidades do cuidado em saúde da criança.

Palavras-chave: Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Criança.

INTRODUÇÃO

A segurança do paciente tem se tornado cada vez mais importante com destaque mundial no contexto da saúde infantil em busca de melhorias no cuidado. As iniciativas para promoção da melhoria na assistência têm tendência a diminuir os danos evitáveis relacionados aos eventos adversos a medicamentos (EAM) em crianças (OLIVEIRA *et al.*, 2014; MOTA; KUCHENBECKER, 2019; SILVA *et al.*, 2020). Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), um EAM é um incidente que resulta em danos não intencionais decorrentes da utilização de medicamentos e não relacionados à evolução natural da doença de base do paciente, o conceito norteia a atuação da farmacovigilância nos serviços de saúde (WHO, 2009a).

A partir disso, torna-se cada vez mais imprescindível reconhecer que a identificação dos EAM permite a avaliação da qualidade em saúde, contribuindo para as mudanças positivas na prática clínica. A literatura apresenta vários métodos de reconhecimento desses eventos dentro dos serviços de saúde, tais como relatórios voluntários de incidentes, relatórios espontâneos

com alerta, observação direta, revisão de processos clínicos, entrevista ou a combinação de diferentes métodos (MURFF *et al.*, 2003). A adoção de um recurso depende da finalidade, do perfil de atendimento, do público-alvo e dos recursos humanos dispostos, no entanto a fraca sensibilidade e as dificuldades de execução têm influenciado nessa escolha e principalmente no desenvolvimento de outras metodologias (ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003).

Na tentativa de suprir esta lacuna, institutos e organizações de saúde têm estudado e buscado validar ferramentas de identificação de EAM por meio da aplicação de rastreadores (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2004; CARNEVALI *et al.,* 2013; PANDYA *et al.,* 2020). Esses rastreadores não são os próprios EAM, mas são considerados pistas que poderão conduzir à identificação de um possível dano que direcionará a relação com um EAM, a partir da revisão de um registro, considerando que o evento já aconteceu (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2004). São referentes à prescrição de medicamentos, alteração de exames laboratoriais, mudança de nível de cuidado, associação à infecções, intervenções cirúrgicas ou a procedimentos de cuidado e podem ser específicos ao tipo de serviço e ao perfil da população atendida (GRIFFIN; RESAR, 2009).

A busca por melhoria nessa metodologia resultou em pesquisas que avaliaram a aplicabilidade dessas ferramentas em diversos cenários de saúde (UNBECK *et al*., 2013; LIU *et al.*, 2020; GERBER *et al.*, 2020). De maneira geral, são consideradas técnicas de triagem que favorecem a organização de estratégias de prevenção dos EAM e têm expressado resultados promissores para determinação de dados no contexto da farmacovigilância como instrumento de gestão de risco e mensuração dos danos (CARNEVALI *et al.*, 2013; PANDYA *et al.*, 2020).

No entanto, apesar de já existirem ferramentas direcionadas ao público infantil (DAVENPORT *et al*., 2017; JI *et al.*, 2018), ainda há uma carência de instrumentos que apresentem especificidade, uma maior sensibilidade e que tragam confiabilidade na disponibilidade de rastreadores para detecção dos EAM. Com essa lacuna, esse estudo tem como objetivo descrever por meio de uma revisão integrativa, os rastreadores que auxiliam na identificação de EAM em crianças.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa sobre os rastreadores usados para identificar EAM em crianças. Esse método de pesquisa possibilita a síntese de estudos já publicados, permitindo a contribuição no processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão

do tema, a partir de outros estudos independentes. Para a sua construção foram obedecidas as seguintes etapas: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa: b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos; c) coleta dos dados extraídos dos estudos; d) análise crítica dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados; f) apresentação da síntese estabelecida e revisão dos conteúdos (MENDES; SILVEIRA; GALVAO, 2008).

O estudo foi norteado pela seguinte questão: Quais são os rastreadores usados para identificação de eventos adversos a medicamentos em crianças nos serviços de saúde? Para respondê-la foram realizadas buscas na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS).

Para construir a estratégia de busca, utilizou-se os termos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Foi elaborada a seguinte estratégia: ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" AND "Quality Indicators, Health Care" AND "Child" OR "Child, Preschool" AND "Trigger" OR "Tracker"), aplicada também em português e espanhol. Os termos Trigger (gatilho) e Tracker (rastreador) não constam no DeCS, mas foram usados como palavras naturais para atender os objetivos e a pergunta norteadora do estudo. O número de estudos escontrados em cada base de dados consta na Tabela 1.

Tabela 1 - Estratégia usadas para a busca dos estudos

Estratégia de busca	**Bases de dados**		
	MEDLINE	**LILACS**	**SCIELO**
("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" AND "Quality Indicators, Health Care" AND "Child" OR "Child, Preschool" AND "Tracker" OR "Trigger")	2.570	1	1
("Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos" AND "Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde" AND "Criança" OR "Pré-escolar" AND "Rastreador" OR "Gatilho")	6	1	-
("Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos" AND "Indicadores de Calidad de la Atención de Salud" AND "Preescolar" OR "Niño" AND "Rastreador" OR "Gatito")	-	1	-
Total	2.576	3	1

Fonte: dados da pesquisa.

Para a seleção dos estudos, estabeleceram-se como critérios de inclusão: artigos científicos disponíveis on-line em texto completo e que atendessem a questão norteadora evidenciando os rastreadores encontrados. Foram excluídos os duplicados, que mensurarem somente os EAM identificados, artigos de opiniões e de revisão. Não houve restrição quanto ao idioma, nem quanto ao ano de publicação. Durante a busca, quando disponíveis nas bases, foram acionados filtros relativos aos critérios de inclusão.

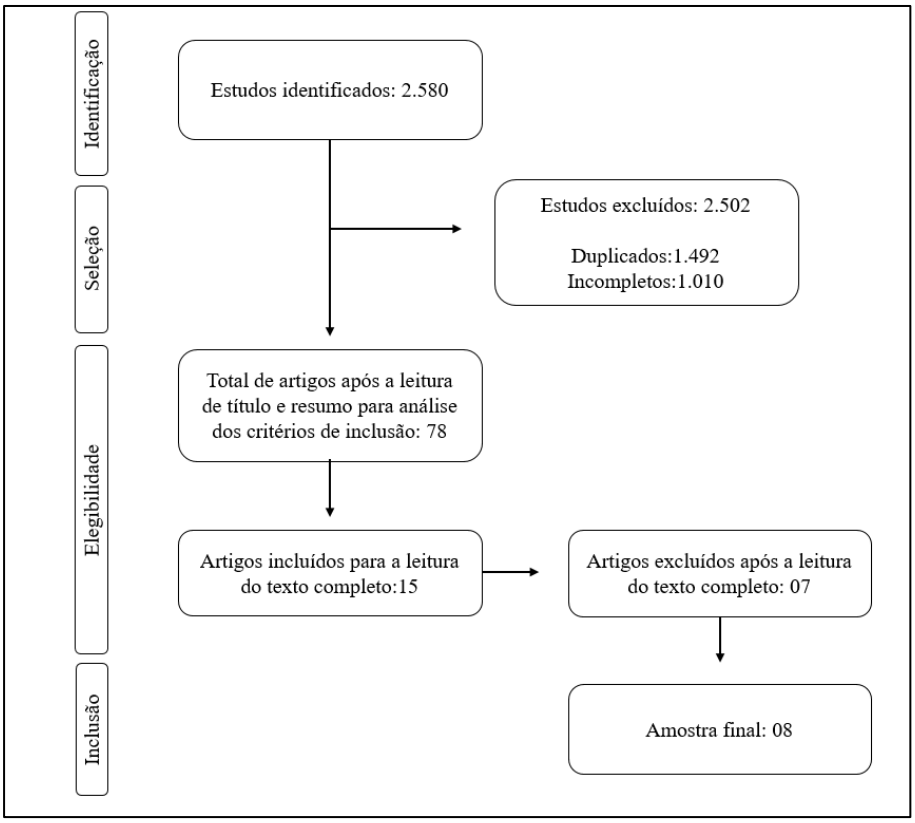
Para facilitar na operacionalização, os artigos buscados foram exportados das bases de dados para uma ferramenta de gerenciamento de referências bibliográficas, no EndNote. Nesta ferramenta, foram criadas pastas para cada base de dados e para cada estratégia de busca, para fins de organização e registro. Artigos em duplicata foram excluídos logo depois de serem exportados para a ferramenta de gerenciamento de dados, os quais foram separados em uma pasta e identificados de acordo com a estratégia de busca e base de dados.

Para identificação dos estudos, inicialmente realizou-se a leitura prévia dos títulos de todas as publicações completas e excluídos os que não atenderam ao objetivo da pesquisa. Em seguida, realizou-se a leitura criteriosa dos resumos desses artigos que não foram excluídos apenas pelo título. No final da pré-seleção, obteve-se os artigos que não puderam ser excluídos a partir da leitura dos resumos, seguindo os critérios de exclusão citados anteriormente.

Para a seleção dos artigos, realizou-se uma leitura crítica, na íntegra, dos artigos que foram pré-selecionados, com o propósito de encontrar aqueles estudos que respondessem à pergunta de partida. A amostra final foi composta por 8 estudos e foi designada uma ordem numérica de um a oito para identificação dos artigos. O processo de busca, pré-seleção e seleção da dos estudos está descrito na figura 1.

Para extrair os dados dos artigos selecionados, fez-se necessária a utilização de um instrumento que permitiu coletar os dados que atendessem a questão norteadora e o objetivo da pesquisa a fim de reduzir os erros de transcrição e garantindo o registro das informações. O estudo foi realizado com as seguintes variáveis: identificação (autores, ano de publicação, periódico, país de realização), características metodológicas (tipo de estudo, população, coleta dos dados, local da pesquisa e nível de evidência) e principais resultados encontrados envolvendo os eventos adversos identificados, classe terapêutica dos medicamentos e rastreadores encontrados.

Figura 1 - Fluxo de seleção do estudo



Fonte: dados da pesquisa.

Os elementos citados nos estudos referentes a coleta dos dados, foram divididos em período dos dados coletados, método, material de coleta dos dados, lista de rastreadores utilizada e número de rastreador por lista. Os medicamentos foram classificados de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC), adotado pela OMS, conforme citados nos artigos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Os níveis de evidências dos artigos foram determinados a partir da seguinte classificação: Nível I - estudos relacionados à metanálise de múltiplos estudos controlados; Nível II - estudos experimentais individuais; Nível III - estudos quase-experimentais, como o ensaio clínico não randomizado, o grupo único pré e pós-teste, além de séries temporais ou caso-controle; Nível IV - estudos não experimentais, como a pesquisa descritiva, correlacional e comparativa, com abordagem qualitativa e estudos de caso; Nível V - dados de avaliação de programas obtidos de forma sistemática; e Nível VI - opiniões de especialistas, relatos de experiência, consensos, regulamentos e legislações (OCEBM, 2011).

A síntese dos dados extraídos dos artigos foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o

conhecimento produzido sobre a questão norteadora do estudo, visando alcançar o objetivo proposto.

RESULTADOS

A descrição dos oito artigos selecionados está apresentada no Quadro 1, contendo o título, o autor principal e o ano de publicação, o periódico onde foi publicado e o país.

A respeito das características de identificação dos estudos, constatou-se que (3) foram publicados no ano de 2020, (2) estudos foram realizados na China e (2) no Brasil. Quanto ao periódico, observou-se que (2) estudos foram publicados no Pediatrics, o jornal oficial da Academia Americana de Pediatria (AAP) e que oferece as informações específicas baseadas em evidências no campo da saúde infanto-juvenil e (2) no Jornal de pediatria, associado à Sociedade Brasileira de Pediatria. No total, (6) dos estudos foram publicados em periódicos específicos dessa população (Quadro 1).

Quadro 1 - Características de identificação dos estudos incluídos

Nº	**Autores e ano de publicação**	**Título**	**Periódico**	**País**
1	Landrigan *et al.* (2016)	*Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety* (GAPPS) *Tool*	Pediatrics	Estados Unidos
2	Kirkendall *et al*. (2012)	*Measuring Adverse Events and Levels of Harm in Pediatric Inpatients With the Global Trigger Tool*	Pediatrics	Noruega
3	Silva *et al*. (2020)	*Characterization of adverse drug events identified by trigger in Brazilian pediatric inpatients*	Jornal de pediatria	Brasil
4	Liu *et al*. (2020)	*Establishment of a pediatric trigger tool based on Global Trigger Tool to identify adverse drug events of children: experience in a Chinese hospital*	BioMed Central (BMC) Pediatrics	China
5	Ji *et a*l. (2018)	*Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool*	Scientific Reports	China

Quadro 1 - Características de identificação dos estudos incluídos (Continuação)

Nº	Autores e ano de publicação	Título	Periódico	País
6	Ivashchenko *et al*. (2020)	*Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode*	International Journal of Risk and Safety in Medicine	Rússia
7	Silva *et al.* (2019)	*The Brazilian Portuguese version of the Pediatric Trigger Toolkit is applicable to measure the occurrence of adverse drug events in Brazilian pediatric inpatients*	Jornal de pediatria	Brasil
8	Davenport *et al.* (2017)	*Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool*	Archivos argentinos de pediatría	Argentina

Fonte: dados da pesquisa.

Observou-se que o maior número de população estudada foi certificado no estudo 1 (n= 3.814), levando em consideração a realização da pesquisa com dados de 16 hospitais infantis dos Estados Unidos. Destaca-se que todos os estudos adotaram a revisão retrospectiva de informações já registrados em prontuários eletrônicos e manuais nos locais de realização. Foram identificados seis artigos que consistiam em estudos descritivos e todos foram realizados em hospitais. Em relação ao período de coleta de dados (6) estudos averiguaram dados referente ao período de um ano e o estudo 1 referiu análise em um período de seis anos, como maior tempo. Quanto ao nível de evidência, constatou-se que (7) foram categorizados em classificação IV (Quadro 2).

Sobre as ferramentas adotadas nos estudos, verificou-se que a maioria, (4) realizaram a coleta de dados por meio do desenvolvimento de listas de rastreadores adaptadas por ferramentas já existentes, dentre elas estão: a *Global Assessment of Pediatric Patient Safety* (GAPPS) *trigger tool*, a *Pediatric Trigger Toolkit*, a *Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool* (PACHMT), o Manual de rastreadores em pediatria: medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico e a GTT Geral preconizada pelo Institute for Healthcare Improvement (IHI). Além disso, o restante, (4), realizou a aplicação da própria ferramenta GTT Geral do IHI sem alteração; (2) dos estudos usaram lista de rastreadores baseados em mais de uma ferramenta. Os maiores números de rastreadores por lista foram constatados nos estudos de números 1, 2 e 8, com 54, 52 e 52 rastreadores, respectivamente.

Quadro 2 - Caraterísticas metodológicas dos estudos selecionados

N	População /Amostra (n)	Tipo de estudo	Local de coleta	Coleta dos dados				Nível de evidência
				Período dos dados coletados	Método e material de coleta dos dados	Lista de rastreadores	Número de rastreadores por lista	
1	3.814	Descritivo	16 Hospitais infantis	2007 a 2012	Revisão retrospectiva de prontuários eletrônicos e manuais	Ferramenta Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) trigger tool.	54	IV
2	240	Descritivo	Hospital pediátrico	Janeiro a junho de 2009	Revisão retrospectiva de prontuários eletrônicos	Ferramenta GTT preconizada pelo IHI.	52	IV
3	250	Descritivo	Hospital Universitário terciário	Janeiro a dezembro de 2014	Análise retrospectiva e manual de prontuários	Lista de rastreadores adaptada pela ferramenta Pediatric Trigger Toolkit e pelo Manual de rastreadores em pediatria: medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico.	17	IV
4	200	Estudo de coorte retrospectivo	Hospital Geral	Janeiro a dezembro de 2017	Análise retrospectiva de prontuários eletrônicos	Lista de rastreadores adaptada da ferramenta GTT do IHI.	33	III
5	1.746	Estudo retrospectivo	Hospital terciário	Janeiro de 2013 a dezembro de 2015	Análise retrospectiva de prontuários eletrônicos	Lista de rastreadores adaptada da ferramenta GTT do IHI.	31	IV

Quadro 2 - Caraterísticas metodológicas dos estudos selecionados (Continuação)

N	População/ Amostra (n)	Tipo de estudo	Local de coleta	Coleta dos dados			Número de rastreador por lista	Nível de evidência
				Período dos dados coletados	Método e material de coleta dos dados	Lista de rastreadores		
6	151	Descritivo	Hospital psiquiátrico	Junho a dezembro de 2018	Análise retrospectiva de prontuários eletrônicos	Lista adaptada com base nas ferramentas: Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool (PACHMT), Global Assessment of Pediatric Patient Safety Tool (GAPPS) e na Global Trigger Tool geral.	27	IV
7	407	Estudo de validação e descritivo	Hospital universitário terciário	Janeiro a dezembro de 2014	Análise retrospectiva e manual de prontuários	Ferramenta Pediatric Trigger Toolkit traduzida para o português.	17	IV
8	211	Descritivo	Hospital infantil	Janeiro a dezembro de 2013	Análise retrospectiva e manual de prontuários	Ferramenta GTT preconizada pelo IHI.	52	IV

Fonte: dados da pesquisa.

Quanto às classes de medicamentos envolvidos na ocorrência dos EA, verificou-se que (3) dos estudos não os especificaram e os antimicrobianos estão dentre as mais citadas, destacando que os estudos coletaram dados referentes a mais de uma classe medicamentosa. Especificamente o estudo de número 6 realizado em um hospital infantil psiquiátrico, no qual foi apontado somente os antipsicóticos (Quadro 3).

Dentre a variedade dos EAM mais encontrados nos estudos ressaltam-se as manifestações gastrointestinais como diarreia, constipação e vômito, sintomas neurológicos como sedação, sonolência e convulsão, e irritações na pele. Releva-se que esses eventos variaram de acordo com as classes dos medicamentos mais usadas e o local de realização da pesquisa.

O rastreador mais encontrado foi a parada abrupta do uso do medicamento, equivalente a (6) dos estudos. Além disso, a readmissão hospitalar em 30 dias (3) e a transferência para um nível superior de atendimento em (2) dos artigos também tiveram destaque. Evidencia-se que somente o estudo 3 mencionou rastreadores relacionados a alterações laboratoriais como glicose <50 mg/dL e tempo de tromboplastina parcial ativada >100s. A prescrição de medicamentos como rastreador foi citada nos estudos pelo o uso de antieméticos (4), de anti-histamínico (2), de laxativos (1) e medicamentos para tratamento dos sintomas extrapiramidais, como os anticolinérgicos orais ou injetáveis, (1) (Quadro 3).

Quadro 3 - Principais resultados dos estudos selecionados

N	Principais classes terapêuticas dos medicamentos	Eventos adversos a medicamentos mais encontrados	Principais rastreadores encontrados
1	Não especificado	Flebite, constipação e sonolência.	Parada abrupta do uso de medicamento, constipação relacionada a opiáceos com uso intermitente de laxante e transferência para um nível superior de atendimento
2	Antimicrobianos, analgésicos e antiasmáticos	Irritação na pele, diarreia e vômito.	Parada abrupta do uso de medicamento, úlceras de pressão e readmissão em 30 dias
3	Anticoagulantes, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes	Broncoespasmos, sangramento e hipoglicemia.	Glicose <50 mg/dL, parada abrupta de medicação e Tempo de tromboplastina parcial ativada >100s
4	Antimicrobianos, Sedativos e antineoplásicos	Leucopenia, irritação na pele, prurido e hipoglicemia	Uso de antieméticos, sedação e transferência para a Unidade de Terapia Intensiva

Quadro 3 - Principais resultados dos estudos selecionados (Continuação)

N	Principais classes terapêuticas dos medicamentos	Eventos adversos a medicamentos mais encontrados	Principais rastreadores encontrados
5	Não especificado	Problemas gastrointestinais (diarreia, vômito e constipação), problemas relacionados ao sistema nervoso central e periférico (Convulsões e sedação) e alterações na pele e apêndices (irritação na pele).	Uso de antieméticos, uso de laxativos, hiperglicemia, irritação na pele e parada abrupta do uso de medicamento
6	Antipsicóticos	Sintomas extrapiramidais e gastrointestinais	Parada abrupta do uso de medicamento, prescrição de medicamentos para tratamento dos sintomas extrapiramidais (anticolinérgicos orais ou injetáveis) e readmissão hospitalar em 30 dias
7	Não especificado	Constipação, tremores e taquipneia	Uso de antieméticos, parada abrupta do uso de medicamento e uso de anti-histamínico
8	Não especificado	Sintomas extrapiramidais e gastrointestinais	Readmissão com 30 dias, uso de anti-histamínico e uso de antieméticos

Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Essa revisão integrativa teve como objetivo descrever os rastreadores usados na identificação de EAM em crianças. Diante da análise foi possível constatar os rastreadores mais encontrados que auxiliaram na identificação de EAM em crianças, ainda que sejam limitados. Apesar de que diversas ferramentas de detecção já tenham sido estudadas e validadas, foi evidenciado que os estudos direcionados às crianças foram publicados dentre os últimos dez anos. Além disso, ressalta-se a variação de países de realização da pesquisa, favorecendo a disseminação de aspectos relacionados às estratégias de atuação da farmacovigilância em diversas partes do mundo.

A predominância de pesquisas realizadas em ambientes hospitalares interfere na facilidade de monitoramento quanto ao uso de paciente internado e pela cultura de registro dos

dados relacionados aos cuidados em saúde pelos profissionais, tornando acessíveis as informações registradas em prontuários. Além disso, há uma maior adoção de sistemas informatizados nesses serviços, para facilitar a execução desses registros e influenciar na disposição de dados em serviços comunitários e ambulatoriais (LANDRIGAN *et al.* 2016; LIU *et al.*, 2020).

A revisão retrospectiva adotada nas formas de coleta dos estudos condiz como um método amplamente estudado e padronizado nas ferramentas de identificação de rastreadores para EAM. A ferramenta GTT preconizada pelo IHI, utilizada na maioria dos estudos selecionados, condiz com seu emprego em diversos cenários pelos benefícios de sua aplicação, por não necessitar de recursos tecnológicos nem financeiros elevados e por apresentar flexibilidade em seus aspectos metodológicos (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2004).

Essa ferramenta é composta por seis módulos que integram vários rastreadores, sendo eles: cuidados gerais, cirurgia, cuidados intensivos, medicamentos, perinatal e emergência. O IHI preconiza sua aplicação em diversos ambientes de saúde desde unidades ambulatórias até unidades de cuidados intensivos, mas recomenda a avaliação do impacto frente às diferentes realidades (GRIFFIN; RESAR, 2009). E, além de dispor de uma ferramenta geral, disponibiliza uma lista de rastreadores específicos para o contexto de saúde mental, que apresenta especificidade para o uso de psicotrópicos (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008). Destaca-se que não foram encontradas pesquisas que abordassem a aplicabilidade dessa ferramenta, No entanto, Ivashchenko et al. (2020), em crianças internadas em uso de psicotrópicos, empregaram uma lista adaptada baseada nas ferramentas GTT geral, PACHMT e na GAPPS.

Na abordagem de ferramentas voltadas ao público pediátrico, a GAPPS *trigger tool* foi desenvolvida pela Agência Federal de Pesquisa e Qualidade em Saúde (AHRQ), juntamente com o Centro de Serviço Medicare e Medicaid (CMS) e o Centro de Excelência para Medição da Qualidade Pediátrica (CEPQM) dos Estados Unidos para que as unidades de saúde obtenham dados de segurança do paciente pediátrico para uso na melhoria da qualidade interna, global e específica do serviço. A ferramenta contempla uma lista de 31 rastreadores informatizados direcionados à crianças internadas no ambiente hospitalar (LANDRIGAN *et al.*, 2016).

Já a ferramenta Pediatric Trigger Toolkit fornece um método poderoso, porém simples, para detectar danos relacionados a medicamentos em pacientes pediátricos hospitalizados e contemplando 17 rastreadores (SILVA et al., 2020). O estudo 7 apresenta a validação da versão

em português aplicada em um hospital terciário no Brasil, em que mostrou aplicabilidade com a população infantil e que indicou flexibilidade da ferramenta de acordo com o local de utilização (SILVA *et al.,* 2019). E o "Manual de rastreadores em pediatria: medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico" foi desenvolvido por pesquisadores da Universidade Federal de Goiás - Brasil em 2017, baseado na *Pediatric Trigger Toolkit*. O manual apresenta o processo metodológico de coleta dos dados, formulários e uma lista de 17 rastreadores (LOPES; SILVA 2017).

A respeito dos medicamentos envolvidos nos EA em crianças, pesquisas têm mostrado os antimicrobianos como os mais utilizados entre crianças internadas (BABELA *et al.,* 2013; EMYINUMARUA *et al*., 2019), condizendo com os achados dos estudos selecionados (KIRKENDALL *et al*., 2012; LIU *et al.,* 2020). E quanto aos eventos, Liu et al. (2020) citaram em sua pesquisa que os sintomas gastrointestinais foram os mais associados aos antimicrobianos, mas também foram amplamente encontrados na pesquisa de Ivashchenko *et al.* (2020) em uso de psicotrópicos. Silva *et al.* (2020) relataram que o broncoespasmo foi encontrado em maior prevalência em crianças que utilizavam anti-hipertensivos. Quanto às alterações no sistema nervoso, como os efeitos extrapiramidais, sonolência, convulsões e sedação, também citados nos estudos, a literatura apresenta maior relação com os psicotrópicos (COHEN *et al*., 2012; KRUSE; DAVIS, 2014).

Verificou-se que as classes dos medicamentos mais encontradas nos artigos se referem ao local de realização da pesquisa. Por exemplo, o estudo de Silva *et al.* (2020) apresentou uma maior prevalência de medicamentos das classes terapêuticas dos anticoagulantes, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes, justificado pela realização da pesquisa em uma unidade hospitalar de nível terciário e com a inclusão de pacientes atendidos em todo o departamento pediátrico como berçário, pronto-socorro, ambulatorial e unidade de terapia intensiva neonatal.

Quanto aos rastreadores que permitiram identificar os EAM nos estudos analisados, observou-se uma conformidade entre os resultados encontrados. A parada abrupta do uso do medicamento como o rastreador mais encontrado se justifica pela necessidade inicial de suspender a utilização do medicamento que está causando o evento, principalmente em crianças, para posteriormente avaliar a causalidade e o impacto do dano. Visto que há uma variedade de fatores que podem ocasionar ou intensificar os EAM nesse público. A partir desse rastreador, no registro da administração de medicamentos, a ordem de cessar essa utilização é norteada pela busca do motivo dessa parada e se é logo após a utilização do medicamento investigado para EA (GRIFFIN; RESAR, 2009; DAVENPORT *et al.,* 2017).

Somado a isso, a identificação de rastreadores como a transferência de nível de cuidado corresponde aos cenários dos estudos analisados com crianças internadas que com o agravamento do quadro clínico, podem ser encaminhadas a unidades de terapias intensivas dentro do mesmo serviço (LANDRIGAN *et al*., 2016; LIU *et al.,* 2020). Esse rastreador inclui também a transição da criança da enfermaria para centro cirúrgico. No entanto, há a necessidade de avaliar a justificativa dessa transferência, se esse último está ligado ao uso de um medicamento ou mesmo a doença de base (GRIFFIN; RESAR, 2009).

O uso de antieméticos e laxativos retrata a ocorrência elevada de EA gastrointestinais e são rastreadores comumente encontrados em pesquisas, inclusive na população adulta (KURUTKANA *et al.,* 2015; HOFFMANN-VÖLK *et al.,* 2017). Esses rastreadores são amplamente associados por serem resultado da toxicidade de medicamento ou sobredosagem, particularmente em pacientes com função renal debilitada. O rastreador uso de anti-histamínico é frequentemente correlacionado às reações alérgicas a medicamentos, mas também podem ser prescritos como um auxiliar de sono, como medicamentos pré-operatórios (GRIFFIN; RESAR, 2009; LANDRIGAN *et al.,* 2016). Assim, constata-se que os rastreadores voltados a manifestações clínicas como constipação e irritação na pele são comuns no público infantil, mas também podem ser mensurados como os eventos propriamente ditos (LANDRIGAN *et al.,* 2016; JI *et al.*, 2018).

Já a constatação de rastreadores relacionados a alterações de exames laboratoriais, encontrado somente no estudo de Silva *et al.* (2020), manifesta a necessidade de monitoramento ampliado a fim de determinar alterações sanguíneas que os medicamentos podem causar. Apesar desses rastreadores não terem sido apresentados como os principais encontrados nos estudos, ressalta-se que foram citados em menor número em alguns estudos (LIU *et al.,* 2020; JI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2019).

A readmissão após 30 dias da internação é um rastreador característico do ambiente hospitalar que indica a ocorrência de algum evento durante a permanência no serviço. No entanto, alguns autores retratam uma maior incidência em crianças pós-procedimento cirúrgico (KIRKENDALL *et al.,* 2012; DAVENPORT *et al.,* 2017).

Destaque-se que apesar dos estudos apresentarem quatro tipos de ferramentas: a GAPPS, Pediatric Trigger Toolkit, o Manual de rastreadores para Pediatria e a GTT do IHI, há uma semelhança nos rastreadores identificados nos resultados das pesquisas. Esse fato ressalta a exigência de listas de rastreadores padronizadas e específicos para a pediatria, a fim de proporcionar maior segurança nos resultados obtidos nos estudos, mas há a necessidade de

adaptações para o perfil de atendimento do serviço para permitir maior confiabilidade nos resultados encontrados.

Essa revisão apresenta as seguintes limitações: a utilização de apenas três bases de dados bibliográficas, o que pode ter incorrido em viés, embora as usadas reúnam um arsenal de produção científica expressivo da área da saúde e o número reduzido de estudos científicos relacionados com a temática disponíveis na íntegra, impossibilitando a discussão de dados sobre os diferentes serviços pediátricos.

CONCLUSÃO

Os estudos selecionados por meio dessa revisão demonstraram que a detecção de rastreadores para EAM em criança representa a ampla incidência desses eventos em hospitais. Apesar de já terem sido validadas as ferramentas direcionadas a esse público, ainda há uma ampla utilização de instrumentos gerais, influenciando nas singularidades no processo de cuidado em saúde da criança e interferir na representatividade da aplicação nos resultados encontrados.

Considera-se que mesmo com o número limitado de estudos que apresentam a ocorrência de EAM por meio da identificação de rastreadores em crianças, evidencia-se a atualidade das publicações, a predominância do ambiente hospitalar e as semelhanças entre os principais rastreadores encontrados, permitindo nortear os parâmetros de busca ativa de EAM. Por fim, constata-se necessária a adoção de ferramentas específicas e de pesquisas que avaliem o impacto da detecção de rastreadores de EAM nos serviços pediátricos.

Artigo 2 - Rastreadores para eventos adversos na Saúde Mental Infantil: análise descritiva usando a ferramenta *global trigger tool*

Resumo

O estudo tem como objetivo identificar os rastreadores pela ferramenta *Global Trigger Tool* (GTT), entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em Centros de Atenção Psicossocial Infanto-juvenil (CAPSi). Trata-se de um estudo descritivo realizado com dados secundários de 112 prontuários de crianças que iniciaram atendimento de janeiro a dezembro de 2017 em dois CAPSi. Os dados foram coletados por um formulário dividido em: identificação da criança, utilização de medicamentos, identificação do EAM e presença de rastreadores. Realizou-se uma análise estatística descritiva simples das variáveis. Constatou-se que 57,2% apresentaram faixa etária entre 9 a 12 anos, 67,8% frequentavam a escola e 68,2% apresentavam transtornos do desenvolvimento psicológico. A média de medicamento por criança foi de 1,71 e dentre os mais usados estavam a risperidona 100%, seguidos de ácido valpróico e periciazina com 16% cada. Foi encontrado um total de 42 eventos adversos a medicamento (EAM) em 36 prontuários, sendo agitação 29,7% e agressividade 16,2% os mais prevalentes e em 45,2% das crianças apresentaram apenas um evento. 50 rastreadores foram detectados em 83,3% dos prontuários que foram identificados EAM. Em 38,8% foram encontrados apenas um rastreador, os mais encontrados foram: combinação de medicamentos psicotrópicos 32%, redução abrupta da dose de medicamento 22% e cessação abrupta do medicamento 12%. Por fim, o presente estudo mostrou que a ferramenta GTT evidenciou os EAM por meio da detecção de rastreadores em crianças e que há necessidade de oferecer intervenções para melhorar a qualidade da terapia psiquiátrica dentro dos serviços comunitários.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Psicotrópicos; Criança.

INTRODUÇÃO

Em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu Evento Adverso a Medicamentos (EAM) como qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento (OMS, 2009). Nesse mesmo ano, apoiado a esse conceito, o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), com o objetivo de propor medidas de identificação de EAM, expôs de maneira mais geral o EAM como lesão resultante de uma intervenção médica relacionada a um medicamento e pode se manifestar como sinais sintomas ou anormalidades laboratoriais (GRIFFIN; RESAR, 2009). Com a compreensão desses conceitos, por serem causas importantes de morbidade e mortalidade iatrogênica, especialmente para crianças, as estratégias

de prevenção contextualizam o processo de monitoramento dos EAM, com o objetivo de promover a segurança da utilização de medicamentos pela população (WHO, 2015).

Alguns estudos descritivos têm mostrado que as classes de psicotrópicos mais prescritas em crianças são os antipsicóticos, psicoestimulantes e os antiepiléticos, tendo, respectivamente, o risperidona, metilfenidato e o ácido valpróico como os principais representantes dessas classes (VIZOTTO; FERRAZZA, 2017; MOLINA-CASTILLO *et al.,* 2021). Por essa ampla utilização, pesquisas têm mostrado a relação com os EAM na saúde mental infantil além de considerar que quanto maior o número de medicamento usado por uma criança, maiores são as chances de ocorrer um evento, principalmente entre crianças de até doze anos de idade (MENARD *et al.,* 2019; BORGES *et al.,* 2020).

Associados aos psicotrópicos mais prescritos para as crianças, estudos têm evidenciado a ocorrência de EAM. Como um ensaio clínico, que revelou o ganho de peso que foi constatado com o tratamento com risperidona que pode influenciar na cascata de índices bioquímicos associados à resistência à insulina e à síndrome metabólica (VANWONG *et al.,* 2020). Sobre o metilfenidato, uma pesquisa transversal apontou associação à diminuição do apetite e que é diretamente proporcional à dose do medicamento (LEE *et al.,* 2015) e o ácido valpróico foi mais associado a sintomas gastrointestinais comparado a outros fármacos antiepiléticos como levetiracetam e carbamazepina (EGUNSOLA *et al.,* 2018).

A partir desses dados, o aumento no interesse de pesquisas que avaliam a ocorrência de EAM e proporcionam segurança na utilização de psicotrópicos em crianças, tem sido influenciado pelo crescente consumo desses medicamentos, caracterizada como uma prática precoce, prolongada e associada aos dados que mostraram a extrapolação da aprovação do registro de medicamentos para uso em adultos. Isso ressalta que a produção de informações sobre a ocorrência desses eventos possui importante papel na elaboração de políticas de vigilância sanitária, a partir da sistematização da farmacovigilância associada aos cuidados em saúde mental infantil (BAYER *et al.,* 2021).

Do ponto de vista histórico, os métodos para detectar EAM têm se concentrado somente na notificação voluntária, embora há pelos menos três métodos disponíveis na literatura como a análise retrospectiva de prontuários, a extração de informações em bulas de medicamentos ou mesmo entrevistas com pacientes (GRIFFIN; RESAR, 2009; BAYER *et al.,* 2021). Direcionado à população pediátrica, Coates *et al*. (2018) apresentaram o *Safety Monitoring Uniform Report Form* (SMURF) como um questionário desenvolvido para coletar dados sobre a ocorrência de possíveis RAM por meio de entrevistas com crianças e adolescentes e seus

pais/responsáveis. No contexto da saúde mental, Palanca-Maresca *et al*. (2014) mostraram uma plataforma de banco de dados *on line*, denominado de SENTIA (*Safety of Neuroleptics in Infancy and Adolescence*), que permite o registro de informações sobre a segurança de antipsicóticos em crianças e adolescentes a curto e longo prazo com o objetivo de prevenir precocemente um EAM.

Nesse estudo, a ferramenta empregada foi a "*Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting*", desenvolvida pelo IHI como método de identificação de EAM na saúde mental, composta por trinta rastreadores, que são considerados condição indicativa que se acredita estar associado à ocorrência de um evento adverso (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2008). O emprego da ferramenta é direcionado inicialmente ao contexto hospitalar. No entanto, sua metodologia também fornece uma flexibilidade de sua utilidade em diversos ambientes clínicos, desde unidades ambulatórias, serviços comunitários e unidades de cuidados intensivos (GRIFFIN; RESAR, 2009; NILSSON *et al.*, 2020).

Mesmo pesquisas revelando métodos de identificação de EAM na pediatria os achados nem sempre são consistentes e há limitações em estratégias direcionados aos serviços comunitários de saúde mental infantil que atendam às especificidades desse tipo de assistência (JI *et al.*, 2018; FAJRELDINES *et al*., 2019; IVASHCHENKO *et al.*, 2020). Diante disso, este estudo objetivou descrever os rastreadores pela ferramenta *Global Trigger Tool*, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi).

METODOLOGIA

Tipo do estudo

Estudo descritivo com dados secundários em prontuários de crianças que iniciaram atendimento de janeiro a dezembro de 2017 em CAPSi no município de Fortaleza-CE.

Local do estudo

O estudo foi realizado nos dois CAPSi que compõem a Rede de Atenção Psicossocial do município.

O município está dividido administrativamente em 12 Regionais de saúde, reorganizada em 39 territórios que abrigam 121 bairros (FORTALEZA, 2020a). A Rede de Atenção Psicossocial dispõe de 15 Centros, sendo seis CAPS GERAL, sete CAPS AD – Álcool e Drogas e dois CAPS Infantis, um pertencente a regional III e outro a VI. O atendimento é direcionado a pessoas que apresentam sofrimentos psíquicos e/ou transtornos mentais graves e persistentes além de dependentes químicos. Nesses casos, o cuidado é partilhado com a Atenção Primária e com os recursos comunitários do território (FORTALEZA, 2020b).

Os CAPSi prestam atendimento às crianças e adolescentes até 17 anos incompletos, por meio de atividades terapêuticas, sociais e psiquiátricas em grupo e individual, além da dispensação de medicamentos conforme a necessidade individual. A equipe dos CAPSi é formada por psicólogo, psiquiatra, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, farmacêutico, enfermeira, coordenador e auxiliares. Um dos CAPSi contempla a dispensação dos medicamentos no próprio serviço e no outro esse serviço é direcionado à uma unidade básica de saúde pertencente à mesma regional de saúde. A dispensação dos medicamentos psicotrópicos é vinculada aos Componentes Especializados de Assistência Farmacêutica (CEAF) e os medicamentos sujeitos a controle especial pertencem à Portaria 322/98 (BRASIL, 1998; BRASIL, 2014b).

Os serviços dispõem de prontuários das crianças que estão em acompanhamento nas intervenções terapêuticas oferecidas com os registros dos profissionais de cada atividade realizada. Os prontuários eram arquivados quando a criança se ausenta das consultas ou dos grupos terapêuticos acima de seis meses. Além disso, a farmácia possuía um cadastro do histórico do recebimento dos medicamentos do CEAF por cada responsável pelas crianças a cada trimestre. São considerados inativos quando há falta nessa dispensação em período superior a seis meses.

População do estudo

Todas as crianças com transtornos mentais que iniciaram atendimento em 2017 e que estavam em acompanhamento nos serviços no momento da coleta dos dados incluiu 112 prontuários. Foram incluídos os prontuários das crianças em acompanhamento, os cadastros ativos para recebimento de psicotrópico pelo CEAF e excluídos os prontuários que não se encontravam no serviço e os cadastros inativos.

Descrição das variáveis

As variáveis do estudo foram: idade (menores de doze anos), frequenta a escola (sim ou não), hipótese diagnóstica (presente no prontuário), nome do momento prescrito (variável categórica definida pelos nomes dos medicamentos utilizados), quantidade de medicamento prescrito para cada criança, descrição do evento adverso a medicamento, quantidade de evento por criança, rastreadores para EAM (presente ou ausente) e quantidade de rastreadores por criança.

As hipóteses diagnósticas foram categorizadas pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2021). Os medicamentos foram agrupados de acordo com a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – ATC em antiepilépticos, antipsicóticos, antidepressivos e psicoestimulantes (WHO, 2009b).

A identificação dos EAM foi a partir dos sintomas registrados nos prontuários, descritos a seguir: agitação, agressividade, alucinações, coceira, constipação, deficiência visual, dispneia, espuma na boca, estereotipias, ganho de peso, insônia e sonolência. Os rastreadores coletados a partir da ferramenta GTT foram: anti-histamínicos, antieméticos, antidiarréicos, cessação abrupta do medicamento, redução abrupta da dose de medicamento, transferência para um nível superior de cuidados, laxantes, significativo ganho de peso e combinação de medicamentos psicotrópicos.

Para o estudo foi utilizado o termo evento adverso a medicamento devido a ausência de comprovações dos registros pelos profissionais nos prontuários da relação direta com o medicamento.

Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pela aplicação de um formulário com a análise dos prontuários. O formulário foi dividido em quatro partes: identificação da criança, utilização de medicamentos, identificação do EAM e presença de rastreadores (**APÊNDICE A**).

Inicialmente, foram coletados nos prontuários dos serviços, em documentos físicos, dados relacionados à identificação das crianças na ficha de admissão nos serviços. As informações referentes à utilização de medicamentos foram coletadas em prescrições médicas anexadas nos prontuários, descritas pelos profissionais do próprio serviço. A identificação do

EAM foi coletada pelos registros de evolução dos profissionais e por fim foi aplicado a ferramenta GTT para detecção dos rastreadores, seguindo o roteiro metodológico da própria ferramenta, com a análise da lista dos rastreadores (**APÊNDICE B e C**). A coleta foi realizada por profissional treinado durante o período de outubro de 2019 a novembro de 2020.

Análises estatísticas

Os dados foram armazenados utilizando-se o programa estatístico Epi Info, versão 3.5.2, e analisados com o auxílio do programa STATA, versão 12. A análise dos resultados iniciou-se com uma estatística descritiva simples das variáveis, com uso de frequência relativa e absoluta, medida de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão) e foram apresentados em tabelas.

Aspectos Éticos

O estudo faz parte de um dos objetivos do projeto de pesquisa amplo constituído pela Pesquisa para o SUS: gestão compartilhada em Saúde (PPSUS) intitulado por "Eventos Adversos dos psicotrópicos em crianças na Atenção Primária à Saúde e na Atenção Psicossocial: signos, significados e práticas do manejo para promoção da saúde relacionada à segurança", desenvolvido pela Universidade Federal do Ceará em que foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa conforme parecer 1.684.517 na referida instituição (**ANEXO B**).

RESULTADOS

Do total de 112 crianças, 57,2% (64) apresentaram faixa etária entre 9 a 12 anos, com idade mínima de 5 anos e a máxima de 12 anos, com idade média de 9 anos, com desvio padrão de 2,6 anos e 67,8% (76) frequentavam a escola. Um total de 123 transtornos mentais foram identificados, destacando que em 57 prontuários constavam mais de uma hipótese diagnóstica. Os principais foram: Transtornos do desenvolvimento psicológico 91,3% (84), Retardo mental 17,4% (16) e Distúrbios comportamentais e emocionais com início geralmente ocorrendo na infância e adolescência 14,1% (13) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do número de crianças atendidas nos centros de atenção psicossocial infantojuvenil segundo as variáveis (idade, frequenta a escola e hipótese diagnóstica). Fortaleza, Brasil. 2019-2020

Variáveis	Média (Desvio padrão)	N	%
Idade (anos) (N=112)	9,0 (2,6)		
5-8		48	42,8
9-12		64	57,2
Frequenta a escola (N=112)			
Sim		76	67,8
Não		36	32,2
CID-10: Hipótese diagnóstica (N=123)			
F00 - F09 Orgânico, incluindo transtornos mentais sintomáticos		1	1,1
F20 – F29 Esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e delirantes		6	6,5
F30 – F39 Transtornos do humor [afetivos]		2	3,1
F40 – F48 Transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes		1	1,1
F70 – F79 Retardo Mental		16	17,4
F80 – F89 Transtornos do desenvolvimento psicológico		84	91,3
F90 – 99 Distúrbios comportamentais e emocionais com início geralmente ocorrendo na infância e adolescência		13	14,1

Fonte: dados da pesquisa.

Foi encontrado um total de 192 medicamentos psicotrópicos utilizados pelas 112 crianças analisadas, com média de 1,71 psicotrópico por criança e desvio padrão de 0,85. Quanto a quantidade de medicamentos por criança, 41% (46) usavam somente um, 39,2% (44) usavam dois medicamentos, 14,2% (16) usavam três e apenas 0,8% (1) utilizava cinco medicamentos (Tabela 2).

A risperidona foi identificado na prescrição de todas as crianças analisadas 100% (112), seguido do ácido valpróico 16% (18), periciazina 16% (18), fluoxetina 7,1% (8) e carbamazepina 7,1% (8). Na classificação terapêutica dos 192 medicamentos encontrados, a classe dos antipsicóticos foi a mais prevalente com 72,3% (139), representados por risperidona, pericizina, haloperidol, quetiapina e levomepromazina, seguidos pela classe dos antiepilépticos 15,6% (30) representados por ácido valpróico, carbamazepina e fenobarbital, a classe dos antidepressivos com 8,3% (16) como a fluoxetina, amitriptilina, citalopram e imipramina, a classe dos psicoestimulantes com 2,6% (6), sendo representada pelo o metilfenidato, e o por

fim, a classe dos estabilizadores de humor 0,5% (1) representada pelo carbonato de lítico (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição do número de crianças atendidas nos centros de atenção psicossocial infantojuvenil segundo as variáveis (número de medicamento usado por criança, nome do medicamento e classe terapêutica). Fortaleza- Ceará- Brasil. 2019-2020

Variáveis	Média (Desvio padrão)	N	%
Quantidade de medicamentos por criança (N=112)	1,71 (0,85)		
1		46	41,0
2		44	39,2
3		16	14,2
4		5	4,4
5		1	0,8
Medicamentos (N=112)			
Risperidona		112	100
Periciazina		18	16
Ácido valpróico		18	16
Fluoxetina		8	7,1
Carbamazepina		8	7,1
Metilfenidato		6	5,3
Haloperidol		5	4,4
Fenobarbital		4	3,5
Amitriptilina		3	2,6
Citalopram		3	2,6
Imipramina		2	1,7
Levomepromazina		2	1,7
Quetiapina		2	1,7
Carbonato de lítio		1	0,8
Classes terapêuticas (N=192)			
Antipsicóticos		139	72,3
Antiepilépticos		30	15,6
Antidepressivos		16	8,3
Psicoestimulantes		6	2,6
Estabilizadores de humor		1	0,5

Fonte: dados da pesquisa.

Nesse levantamento, dos 112 prontuários foram identificados um total de 42 EAMs em 32,1% (36) dos prontuários, sendo que em 29,7% (11) foram retratados a agitação, em 16,2% (8) a agressividade e constipação e sonolência ambas com 2,7% (4). A média de EAM por criança foi de 1,1 com desvio padrão de 0,3, em que 45,2% (19) foi encontrado um evento por criança, 16,6% (7) foram identificados dois eventos e em 21,4% (3) três eventos (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos EAM de acordo com a ferramenta GTT nos prontuários das crianças acompanhadas pelos centros de atenção psicossocial infantojuvenil. Fortaleza- Ceará-Brasil. 2019-2020.

Variáveis	Média (Desvio padrão)	N	%
Quantidade de EAM por criança (N=42)	1,1 (0,3)		
1		19	45,2
2		7	16,6
3		3	21,4
EAM (N=42)			
Agitação		11	29,7
Agressividade		8	16,2
Constipação		4	2,7
Sonolência		4	10,8
Coceira		3	8,1
Insônia		3	8,1
Ganho de peso		3	8,1
Dispneia		2	5,4
Deficiência visual		1	2,7
Alucinações		1	2,7
Estereotipias		1	2,7
Espuma na boca		1	2,7

Fonte: dados da pesquisa.

Quanto a identificação de rastreadores a partir da ferramenta GTT constatou-se que dos 36 prontuários que foram identificados EAM, houve a detecção em 83,3% (30) prontuários com um total de 50 rastreadores. Observou-se que em 38,8% (14) foram encontrados apenas um rastreador, 33,4% (12) dois rastreadores e em apenas 11,1% (4) apenas um. A média foi de 1,38 rastreador por prontuário, com desvio padrão de 0,76. A combinação de medicamentos psicotrópicos foi o mais encontrado com 32% (16), seguidos da redução abrupta da dose do medicamento com 11% (22) e o cessação abrupta do uso do medicamento 12% (6) (Tabela 04).

Tabela 4 – Distribuição dos rastreadores de acordo com a ferramenta GTT nos prontuários das crianças acompanhadas pelos centros de atenção psicossocial infantojuvenil. Fortaleza- Ceará-Brasil. 2019-2020

Variáveis	Média (Desvio padrão)	N	%
Quantidade de rastreador por criança (N=50)	1,66 (0,76)		
0		6	16,7
1		14	38,8
2		9	33,4

3	4	11,1

Tabela 4 – Distribuição dos rastreadores de acordo com a ferramenta GTT nos prontuários das crianças acompanhadas pelos centros de atenção psicossocial infantojuvenil. Fortaleza- Ceará-Brasil. 2019-2020 (Continuação)

Variáveis	**N**	**%**
Rastreadores (N=50)		
Combinação de medicamentos psicotrópicos	16	32
Redução abrupta da dose de medicamento	11	22
Cessação abrupta do medicamento	6	12
Anti-histamínicos	5	10
Transferência para um nível superior de cuidados	4	8
Laxantes	3	6
Significativo ganho de peso	3	6
Antieméticos	1	2
Antidiarreicos	1	2

Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo descrever os rastreadores pela ferramenta GTT, entre os eventos adversos em crianças que fazem uso de psicotrópicos acompanhadas em dois CAPSi. O levantamento realizado em prontuários dos dois CAPSi do município de Fortaleza-Ceará revelou maior predomínio de crianças com faixa etária entre 9 a 12 anos que frequentam a escola e com transtornos do desenvolvimento psicológico, corroborando com dados apresentados em outros estudos descritivos realizados no Brasil (SERAFIM *et al.*, 2019; LEITAO *et al*., 2020).

A utilização de medicamentos psicotrópicos em crianças que é evidenciada neste estudo por todos os prontuários analisados, condiz com os resultados apresentados na literatura (SILVA; SILVEIRA, 2019; BORGES *et al*., 2020). No entanto, evidências mostram que os antipsicóticos devem ser considerados uma estratégia de curto prazo, enquanto as terapias psicossociais e comportamentais devem ser continuamente empregadas, atendendo o perfil de acompanhamento empregados nos CAPSi, em que há a necessidade de estabelecer um ponto de apoio para a família, com a oferta dessas terapias não medicamentosas (SILVA; LIMA; RUAS, 2020).

Nesse contexto, a média de 1,7 medicamentos por criança repercute o processo de medicalização e nos índices de polifarmácia na infância. A respeito disso, um estudo

retrospectivo realizado com um banco de dados entre os anos de 2013 a 2015 com um total de 24.147 crianças e adolescentes em uso de psicotrópicos mostrou que a prevalência de polifarmácia foi de 20,09% e que crianças acompanhadas por somente um profissional médico tinham 5,3 mais chances de ter polifarmácia dos que as que eram atendidas com mais de três profissionais de saúde entre enfermeiros, psicólogos e terapeutas ocupacionais, evidenciando a importância da atuação da equipe multiprofissional (MEDHEKAR *et al*., 2019).

A predominância da utilização de risperidona neste estudo, condiz com outros achados em estudos também realizados em CAPSi, mencionando que este medicamento está entre os antipsicóticos atípicos mais prescritos para o tratamento farmacológico na irritabilidade e agressividade associadas aos transtornos mentais em crianças (DINNISSEN, 2015; BORGES *et al.,* 2020). No entanto, as condições de agitação e agressividade foram os EA mais encontrados neste estudo, sendo manifestações que são consideradas comuns em ambientes de saúde mental infantis e que podem interferir na avaliação da causalidade dos EAM, visto que podem ser sintomas desencadeados pelos próprios transtornos mentais (ROSSO *et al.,* 2020).

Trazendo uma abordagem dos EAM com a utilização antipsicóticos em geral por crianças, um estudo multicêntrico prospectivo naturalístico realizado entre abril de 2013 e maio de 2016 com uma amostra de duzentas crianças com média de 12 anos de idade sobre a incidência dos EA nesta população, mostrou que 15,4% dos eventos foram neuromotores, 14,8% gastroenterológicos, 12,2% metabólicos e 11,8% de sintomas gerais, além de que o peso e o índice de massa corporal aumentaram significativamente (MENARD *et al.*, 2019).

Apesar da literatura apresentar que a risperidona está amplamente associada a uma elevação significativa e mantida dos valores de índice de massa corporal e perímetro abdominal, principalmente em usos em períodos superiores a um ano (ABRANTES, 2015; VANWONG *et al*., 2020). O presente estudo mostrou o ganho de peso em apenas 8,1% das crianças. A respeito das manifestações gastrointestinais como constipação, náusea, vômito, diarreia também evidenciadas neste estudo, são associados amplamente com os antiepiléicos como o ácido valpróico (EGUNSOLA *et al*., 2018) e sintomas neurológicos dentre eles o delírio, alucinação, sonolência e insônia são relacionados ao uso de psicoestimulantes como o metilfenidato (HOLLIS *et al.*, 2019).

Com relação à ocorrência dos EA a psicotrópicos, destaca-se que a utilização de associações de medicamentos, que tem se tornado uma prática comum, tem estimulado a incidência de interações medicamentosas que são capazes de intensificar os efeitos ou mesmo impedir a ação de alguns medicamentos no organismo (SPINA; LEON, 2014) como, por

exemplo, as concentrações de risperidona podem ser reduzidas em uso concomitante com carbamazepina e o uso de carbonato de lítio com risperidona pode resultar em sintomas extrapiramidais, fraqueza muscular, discinesias e danos cerebrais, por mecanismos desconhecidos (SPINA *et al*., 2001; BALEN *et al.,* 2017). Assim, a partir de um acompanhamento farmacoterapêutico deve-se verificar possíveis interações medicamentosas e ocorrência de EA e considerar os riscos e benefícios da terapia psicotrópica.

A partir disso, estudos têm mostrado que as ferramentas para detecção de rastreadores têm facilitado a identificação desses EAM em crianças, especialmente para aquelas que fazem uso de dois ou mais medicamentos e os danos que estes podem causar (SOLEVÅG; NAKSTAD, 2014; JI *et al.,* 2018). As taxas elevadas de EAM em crianças correspondem com as altas frequências de rastreadores descobertos a partir da análise de prontuários conferindo com resultados de pesquisas descritivas com a aplicação da ferramenta GTT, realizadas em ambientes psiquiátricos como hospitais e serviços ambulatoriais (ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013; NILSSON *et al.,* 2020).

A combinação de medicamentos psicotrópicos como o rastreador mais encontrado nesta pesquisa, pode ser explicado pelo acompanhamento realizado pelo serviço comunitário ofertado nos CAPSi, em crianças com condições crônicas e estáveis. Já em ambientes hospitalares, resultados de pesquisas realizadas retrospectivamente nessa população também com a aplicação da ferramenta GTT mostraram a parada abrupta do medicamento (IVASHCHENKO *et al.*, 2020) e transferência de nível de cuidado (FAJRELDINES *et al*., 2019) como os mais encontrados.

De maneira geral, observou-se que os rastreadores verificados em pesquisa, tem variação de local, perfil de atendimento e de paciente atendidos. No estudo de Ji *et al.* (2018), encontraram em sua pesquisa com a aplicação da ferramenta GTT realizada em crianças hospitalizadas diagnosticadas com câncer, que a presença de erupção cutânea e a parada abrupta do uso do medicamento foram os rastreadores mais identificados. E Solevåg e Nakstad (2014), mostraram em um estudo realizado com uma amostra de conveniência de 761 crianças de origem clínicas e cirúrgicas em uso de diversas classes de medicamentos, que a readmissão ao serviço e a hipóxia foram os rastreadores mais encontrados. Salienta-se que há uma limitação de pesquisas que avaliaram o uso da ferramenta GTT direcionada para o contexto da saúde mental pediátrica associada a serviços comunitários.

Considerou-se como limitações do estudo a análise dos prontuários de caráter retrospectivo, com risco de viés de informação, uma vez que apenas o que foi documentado nos

registros pôde ser avaliado, bem como as escassas informações registradas pelos profissionais de saúde nos prontuários que dificultou a constatação dos EAM. No entanto, o estudo demonstrou a viabilidade da ferramenta GTT aplicada no contexto de saúde mental em um serviço comunitário, relevando a detecção dos rastreadores que podem contribuir para a adoção de medidas preventivas e redução dos danos que os EAM podem causar na população pediátrica.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a ferramenta GTT evidenciou a ocorrência de EAM e permitiu a detecção de rastreadores em crianças acompanhadas nos CAPSi. Esse amplo reconhecimento define a necessidade de oferecer intervenções sistemáticas para melhorar a qualidade da assistência psiquiátrica dentro dos serviços comunitários, integrando a constatação de EAM que são considerados evitáveis e intensificando a segurança da utilização de psicotrópicos em crianças. Com isso, percebeu-se a necessidade de estudos mais aprofundados com o público infantil que avaliem estratégias que facilitem a identificação dos EAM psiquiátricos e considerem a segurança e a eficácia da aplicação dessa ferramenta em serviços comunitários.

5 CONCLUSÕES

- ✓ Os estudos selecionados por meio da revisão integrativa demonstraram que a detecção de rastreadores para EAM em criança influencia na ampla incidência desses eventos, com predominância de pesquisas realizadas em hospitais. Somado ao fato de que, apesar de já terem sido validadas as ferramentas direcionadas a esse público, ainda há uma ampla utilização de instrumentos ampliados com abordagem geral, sem especificidade do tipo de serviço e do perfil populacional atendido, o que pode interferir na representatividade dos resultados encontrados nas pesquisas.
- ✓ Evidenciou-se que um maior número de pesquisas que compuseram a revisão integrativa, apresentou metodologias com abordagem descritiva para a mensuração dos rastreadores e que dentre os mais apresentados estavam a parada abrupta do uso do medicamento, a readmissão hospitalar em 30 dias e a transferência para um nível superior de atendimento.
- ✓ A análise descritiva evidenciou o elevado consumo de psicotrópicos pelas crianças acompanhadas nos dois CAPSi no município de Fortaleza-CE, levando a necessidade de acompanhamento dessa utilização quanto ao tempo prolongado de uso, dose adequada, ocorrência de efeitos colaterais e EA, contra-indicações e uso *off-label*, dentre outros fatores que podem interferir nesse consumo.
- ✓ A ocorrência de EAM em 32,1% dos prontuários demandando a elaboração de estratégias preventivas adequada para a faixa etária, devido suas particularidades que podem influenciar na estruturação do processo de cuidado em saúde.
- ✓ A detecção de rastreadores pela ferramenta GTT para saúde mental em 83,3% dos prontuários que foram identificados EAM, permitindo demonstrar sua aplicabilidade em serviços ainda não estudados, como o CAPSi. Dentre os rastreadores mais encontrados estavam: a combinação de medicamentos psicotrópicos, a redução abrupta da dose de medicamento e a cessação abrupta do uso do medicamento.
- ✓ Diante dessas considerações, salienta-se a importância de que os profissionais de saúde e gestores, tomem conhecimento sobre a ocorrência de EAM em crianças, para que seja adotada uma rotina com parâmetros de busca ativa, como as ferramentas que dispõem de rastreadores, que possam atuar como estatrégia de mensuração e posteriormente de redução dos danos causados, principalmente os considerados evitáveis.

- ✓ Considerou-se um número limitado de estudos voltados à identificação de rastreadores para EAM em crianças, bem como a carência de ferramentas específicas para essa população e com abordagens peculiares para os serviços comunitários, como os CAPSi, a fim de trazer mais confiabilidade ao processo metodológico e aos rastreadores detectados.
- ✓ Portanto, espera-se que os resultados trazem a reflexão sobre a aplicabilidade da ferramenta GTT nos serviços de saúde mental infantil para que seja preconizado métodos de identificação e a necessidade de pesquisas sobre o desenvolvimento de ferramentas específicas para esse público, com rastreadores que tragam ao processo de identificação de EAM maior sensibilidade, rastreabilidade, credibilidade e segurança nos desfechos e assim, tornando essa técnica mais qualificada.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, A.R.M. **Efeitos da risperidona no aumento e distribuição de peso e nos níveis de hemoglobina AIC numa amostra de crianças e adolescentes com autismo:** estudo longitudinal de um ano. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Portugal, 2015.

AGUIAR, T. O. D.; CAPUCHO, H. C.; VARALLO, F. R.; MASTROIANN, P. C. Notificações espontâneas de eventos adversos a medicamentos hospitalares: estudo piloto. **Rev. Ciênc. Ext**.; v.11, n.1, p.46-61, 2015.

AKBAROV, A.; KONTOPANTELIS, E.; SPERRIN, M.; STOCKS, S.J.; WILLIAMS, R.; RODGERS, S.; AVERY, A.; BUCHAN, I.; ASHCROFT, D.M. Primary Care Medication Safety Surveillance with Integrated Primary and Secondary Care Electronic Health Records: A Cross-Sectional Study. **Drug Saf**, v. 38, n. 7, p. 671-82, 2015.

AL-JUMAILI, A.A.; DOUCETTE, W. R. A Systems Approach to Identify Factors Influencing Adverse Drug Events in Nursing Homes. **J Am Geriatr Soc**., v. 66, n. 7, p. 1420-1427, jul. 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009.** Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Diário Oficial da União 2009; 28 out.

ARNOTT, J.; HESSELGREAVES, H.; NUNN, A. J.; PEAK, M.; PIRMOHAMED, M.; SMYTH, R. L.; TURNER, M. A; YOUNG, B. Enhancing communication about paediatric medicines: lessons from a qualitative study of parents' experiences of their child's suspected adverse drug reaction. **PLoS One**., v. 7, n. 10, p. 46022, 2012.

ARRAIS, P. S. D.; COELHO, H. L. L. Sistema de farmacovigilância no Ceará. **Saúde em Debate**, v. 24, p. 67-73, 2000.

AVERY, A. J. *et al.* Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. **Health Technology Assessment**., v. 15, n. 20, 2011.

BABELA, J.R.M.; OLLANDZOBO, I.L.C.; CARDORELLE, A.M.; MOYEN, G. Prescription of antibiotic drugs for children at the Brazzaville University Hospital Center (Congo). **Med Sante Trop**, v. 23, n. 2, p. 189-92, 2013.

BALEN, E.; GIORDANI, F.; CANO, M. F. F.; ZONZINI, F. H. T.; KLEIN, K. A.; VIEIRA, M. H.; MANTOVANI, P. C. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **J Bras Psiquiatr**, v. 66, n. 3, p. 172-7, 2017.

BAYER, S.S.; CLARK, C.; DANG, O.; ABERDEEN, J.; BRAJOVIC, S.; SWANK, K.; HIRSCHMAN, L.; BALL, R. ADE Eval: An Evaluation of Text Processing Systems for Adverse Event Extraction from Drug Labels for Pharmacovigilance. **Drug Saf**.; v. 44, n. 5, p. 83–94, 2021.

BEGO, B. S.; PEREIRA, M. L.; NOGUEIRA, L. S. Internações por intoxicações medicamentosas em crianças menores de cinco anos no estado de Minas Gerais/Brasil, 2009 – 2018. **Medicina - Ribeirão Preto**, v. 53, p. 4, p. 370-378, 2020.

BELFER, M.L. Child and adolescent mental disorders: the magnitude of the problem across the globe. **J Child Psychol Psychiatry**.; v. 49, n. 3, p. 226-36; 2008.

BERNAGIE, C.; DANCKAERTS, M.; WAMPERS, M.; MARC D. H. Aripiprazole and Acute Extrapyramidal Symptoms in Children and Adolescents: A Meta-Analysis. **CNS Drugs**., v. 30, n. 9, p. 807-18, 2016.

BORGES, F. D. S.; PRETTO, C. H.; BANDEIRA, V. A. C.; COLET, C. F. Perfil de tratamento com psicofármacos de usuários de um centro de atenção psicossocial infanto-juvenil. **Revista Saúde** (Sta. Maria); v. 46, n. 1, p.63-9, 2020.

BRAGA, C. P.; D'OLIVEIRA, A. F. P. L. Políticas públicas na atenção à saúde mental de crianças e adolescentes: percurso histórico e caminhos de participação. **Ciênc. saúde coletiva.** Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 401-410, 2019.

BRASIL. **Portaria Nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, 1998.

_____. **Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 7 de maio de 2001.** Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa, 2001.

_____. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004.** Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 maio 2004. Seção 1, p.52. 2004.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Caminhos para uma política de saúde mental infanto-juvenil /** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2. ed. rev. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.

_____. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária**: módulo de notificação, 2011. Disponível em: <http:// www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_ medicamento_profissional.pd>. Acesso em: 11 mar. 2021.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 529, de 1 de abril de 2013.** Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2013a, abr 4; Seção 1:43. 5.

_____. Ministério da Saúde (MS). **Atenção Psicossocial para Crianças e Adolescentes no SUS**: tecendo redes para construir direitos. Versão Preliminar. Brasília: MS; 2013b.

_____. **Resolução RDC nº 36, de 25 de julho de 2013.** Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2013c, jul 26; Seção 1:32

_____. Ministério da Saúde. **Atenção psicossocial a crianças e adolescentes no SUS***:* tecendo redes para garantir direitos / Ministério da Saúde, Conselho Nacional do Ministério Público. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

_____. **Portaria Nº 1203, de 4 de novembro de 2014a.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, 2014b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial**. 2004. Disponível em: <Disponível em: https://goo.gl/Afh27d >. Acesso em: 26 dez. 2019.

_____. Ministério da Saúde (BR). **Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária**. Bem-vindo ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. [2020 dez 8]. Disponível em: <http:// www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.html>. Acesso em: 12 mai.2021.

BRENNAN, T.A.; LEAPE, L.L.; LAIRD, N. M.; HEBERT, L.; LOCALIO, A.R.; LAWTHERS, A.G.; NEWHOUSE, J. P.; WEILER, P. C.; HIATT, H. H. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. **N Engl J Med**., v. 324, p. 370-376, 1991.

CALBA, C.; GOUTARD, F.L.; HOINVILLE, L.; HENDRIKX, P.; LINDBERG, A.; SAEGERMAN, C.; PEYRE, M. Surveillance systems evaluation? a systematic review of the existing approaches. **BMC Public Health**, v. 8, n. 9, p. 15:448, 2015.

CARAVEO-ANDUAGA, J. J.; MARTÍNEZ-VÉLEZ, N. A. Children's mental health: a priority to consider. **Salud Publica Mex**.; v. 61, n. 4, p. 514-523, 2019.

CARBON, M.; KAPOOR, S.; SHERIDAN, E.; AL-JADIRI, A.; AZZO, S.; SARKARIA, T.; KANE, J. M.; SAITO, E.; CORRELL, C. U. Neuromotor Adverse Effects in 342 Youth During 12 Weeks of Naturalistic Treatment With 5 Second-Generation Antipsychotics**. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**., v. 54, n. 9, p. 718-727, 2015.

CARNEVALI, L.; KRUG, B.; AMANT, F.; VAN PEE, D.; GÉRARD, V.; BÉTHUNE, X.; SPINEWINE, A. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. **Ann Pharmacother**, v.47, n. 11, p. 1414-9, 2013.

CHENG, Z.; YUAN, Y.; HAN, XUE.; YANG, L.; CAI, S.; YANG, F.; LU, Z.; WANG, C.; DENG, H.; ZHAO, J.; XIANG, Y.; CORRELL, C. U. An open-label randomised comparison of aripiprazole, olanzapine and risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia: Eight-week outcomes. **J Psychopharmacol**., v. 33, n. 10, p. 1227-1236, out. 2019.

CLASSEN, D. C.; GRIFFIN, R. R. F.; FRANKEL, F. F.; TERRI, N. K. J.; WHITTINGTON, A. F.; ANDREW SEGER.; BRENT, C. J. Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured Health Affairs. **Still Crossing The Quality Chasm**, v. 30, n. 4, 2011.

COATES, M.; SPANOS, M.; PARMAR, P.; CHANDRASEKHAR, T.; SIKICH, L. A Review of Methods for Monitoring Adverse Events in Pediatric Psychopharmacology Clinical Trials. **Drug Safety**.; v. 41, p. 465–471, 2018.

COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A, P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 631-640, Sept. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1999000300021&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 jan. 2021.

COHEN, D.; BONNOT, O.; BODEAU, N.; CONSOLI, A.; LAURENT, C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. **J Clin Psychopharmacol**, v. 32, n. 3, p. 309-16, 2012.

COUTO, M.C.V. Por uma política de saúde mental para crianças e adolescentes. In: FERREIA T, organizador. **A criança e a saúde mental**: enlaces entre a clínica e a política. Belo Horizonte: Autêntica/FHC-FUMEC. p.61-74, 2004.

COUTO, M. C. V.; DUARTE, C. S.; DELGADO, P. G. G. A saúde mental infantil na saúde pública brasileira: situação atual e desafios. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 390–398, 2008.

COUTO, M. C. V.; DELGADO, P.G. G. Crianças e adolescentes na agenda política da saúde mental brasileira: inclusão tardia, desafios atuais. **Psicologia Clínica**, vol. 27, núm. 1, enero-julio, p. 17-40, 2015.

CULLERÉ, C.B.; TORNER, M.Q.G.; RUIZ, J.A, *et al.* Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. **Farm Hosp**., v. 33, n. 6, p. 312-23, 2009.

CUNNINGHAM, H.; TABLAN, V.; ROBERTS, A.; BONTCHEVA, K. Getting more out of biomedical documents with GATE's full lifecycle open source text analytics. **PLoS computational biology**, v. 9, n. 2, p. 1002, 2013.

DAVENPORT, M. C.; DOMÍNGUEZ, P. A.; FERREIRA, J. P.; KANNEMANN, A.L.; PAGANINI, A.; TORRES, F. A. Measuring adverse events in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool. **Arch Argent Pediatr,** v. 1, n. 4, p. 357-363, aug. 2017. Doi: 10.5546 / aap.2017.357.

DINNISSEN, M. Clinical and pharmacokinetic evaluation of risperidone for the management of autism spectrum disorder. Expert Opin. **Drug Matabolism Toxiology**, v. 11, p. 111-24, 2015.

DIVAC, N.; PROSTRAN, M.; JAKOVCEVSKI, I.; CEROVAC, N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. **Biomed Res Int**., v. 656370, 2014. doi: 10.1155/2014/656370.

EGBERTS, K.; KARWAUTZ, A.; PLENER, P.L.; MEHLER-WEX, C.; KÖLCH, M.; DANG, S.Y.; TAURINES, R.; ROMANOS, M.; GERLACH, M. Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. **Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother**, v. 43, n. 1, p. 21-8, 2015.

EGUNSOLA, O.; CHOONARA, I.; SAMMONS, H.M.; WHITEHOUSE, WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. **Seizure**.; v. 56, p. 20-25, 2018.

EMYINUMARU, F.; SILVA, A.S.; SOARES, A.S.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Perfil e adequação do uso de antibacterianos em crianças internadas em hospital geral no sul do Brasil. **Rev Paul Pediatr**, v. 37, n. 1, p. 27-33, 2019.

FAJRELDINES, A.; SCHNITZLER, E.; TORRES, S.; PANATTIERI, N.; PELLIZZARI, M. Medición de la incidencia de eventos adversos atribuidos a la atención sanitaria en un Departamento de Pediatría de un hospital universitario. **Arch Argent Pediatr, v.** 117, p. e106-e109, 2019.

FORTALEZA**. Decreto Nº 14.899, de 31 de dezembro de 2020a.** Altera o Decreto n° 14.600, de 27 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre a Regulamentação do Processo de transição Administrativa para Implantação do Modelo de Gestão Regional, e dá outras providências, 2020a.

_____. **Saúde mental,** 2020b. Disponível em: <https://saude.fortaleza.ce.gov.br/saude-mental/caps-infantil>. Acesso em: 13 fev.2021.

FREITAS, D. M.; SILVA, H. M. Aplasia Medular correlacionada a administraçâo do cloranfenicol. **Rev. Cereus**, v. 8, n. 1, p.127-144, jan-abr./2016, UnirG, Gurupi, TO, Brasil.

FREITAS, D.R.C.; SIMÕES, B.J.; ARAÚJO, W.N. Avaliação do sistema nacional de hemovigilância dos anos 2002 a 2005. **Cad Saude Colet**.; v. 18, n. 1, p. 179-186, 2010.

FREITAS, M. S. T.; ROMANO-LIEBER, N. S. Condições de implantação e operação da farmacovigilância na indústria farmacêutica no Estado de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 167-175, Jan. 2007. Disponívem em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000100018&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 de mar. de 2021.

GALLOTTI, Renata Mahfuz Daud. Eventos adversos: o que são? **Rev. Assoc. Med**. Bras., São Paulo, v. 50, n. 2, p. 114, Apr. 2004. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000200008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 de mar. de 2021.

GARANITO, M. P. *et al.* Valproato de sódio: efeitos colaterais em crianças. **Rev. paul. pediatra.;** São Paulo, v. 27, n. 4, p. 456-460, 2009.

GERBER, A.; LOPES, A.S.; SZÜTS, N.; SIMON, M.; RIBORDY-BAUDAT, V.; EBNETER, A.; PERRINJAQUET, C.; GAIGNARD, M.E.; NICODET, D.; BETTICHER, D.; BULA, G.; COTE, M.; DUCHOSAL, M.A.; BERRET, P. A.; DIETRICH, P.Y.; BRENNAN, C.; DECOSTERD, S.; NOBRE, S.F.; PETERS, S.; KOELLIKER, R.; NINANE, F.; JEITZINER, M.M.; COLOMER, L.S.; EICHER, M. Describing adverse events in Swiss hospitalized oncology patients using the Global Trigger Tool. **Health Sci Rep.** v. 3, n.2, e160; 2020.

GILDEEVA, G.; BELOSTOTSKY, A. Pharmacovigilance in Russia: current state of affairs, challenges, and prospects. **Current Medical Research and Opinion**, v. 33, n. 12, 2017.

GREENHILL, L. L. *et al.* Comparison of Increasingly Detailed Elicitation Methods for the Assessment of Adverse Events in Pediatric Psychopharmacology. **Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.;** v. 43, n.12, p. 1488-1496, 2004.

GRIFFIN, F.A.; CLASSEN, D.C: Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. **Qual Saf Health Care**, v. 17, p. 253–258, 2008.

GRIFFIN, F.A.; RESAR, R.K. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. 2ª ed. **IHI Innovation Series white paper**. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2009.

GUEDES, L. A. **Análise dos psicofármacos prescritos para crianças e adolescentes diagnosticados com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade atendidas pelo Centro de Atenção Psicossocial Infanto-Juvenil de Ouro Preto – MG**. Dissertação, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2014.

GULJOR, A.P. *et al.* **Nota de Avaliação Crítica da Nota Técnica 11/2019** – Esclarecimentos sobre as mudanças na Política Nacional de Saúde Mental e nas Diretrizes na Política Nacional sobre Drogas. Disponível em: <http://site.ims.uerj.br/wp-content/uploads/2019/02/Resposta-%C3%A0-Nota-T%C3%A9cnica-Quirino.-Vers%C3%A3o-3.-18.02.19.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2021.

HAMID A.; GHALEB, M.; ALJADHEY, H.; ASLANPOUR, Z. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. **Br J Clin Pharmacol**, v. 78, n. 32, p. 202-17. 2014;

HIBBERT, P.D.; MOLLOY, C.J.; HOOPER, T.D.; WILES, L.K.; RUNCIMAN, W.B.; LACHMAN, P. *et al.* The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. **Int J Qual Health Care**.; v.28, n. 6, p. 640-649, 2016.

HOFFMANN-VÖLK, G.; KÄSTENBAUER, T.; MÜCK, U.; ZOTTL, M.; HUF, W.; ETTL, B. Detection of adverse events using IHI Global Trigger Tool during the adoption of a risk management system: A retrospective study over three years at a department for cardiovascular surgery in Vienna. **Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes**, v. 131, n. 132, p. 38-45, 2018.

HOLLIS, C.; CHEN, Q.; CHANG, Z.; QUINN, P.D.; VIKTORIN, A.; LICHTENSTEIN, P.; D'ONOFRIO, B.; Landén, M.; Larsson, H. Methylphenidate and the risk of psychosis in

adolescents and young adults: a population-based cohort study. **Lancet Psychiatry**.; v. 6, n. 8, p. 651-658, 2019.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT. Trigger **Tool for Measuring Adverse Drug Events.** Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events in a Mental Health Setting. Version 2, 2008. Disponível em: <http://www.ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/MedicationSystems/Tools/Trigger+Tool+for+Measuring+Adverse+Drug+Events+%28IHI+Tool%29.html>. Acesso em: 21 abr. 2021.

IQBAL, E. *et al.* Identification of Adverse Drug Events from Free Text Electronic Patient Records and Information in a Large Mental Health Case Register. **PLoS ONE**., v. 10, n. 8, p. 013, 2015. Doi:10.1371/journal.pone.0134208. Acesso em 06 jun. 2020.

IVASHCHENKO, D.; BUROMSKAYA, N.; SAVCHENKO, L.; SHEVCHENKO, Y.; SYCHEV, D. Global trigger tool in child psychiatry: Treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode. **Int J Risk Saf Med**.; v, 31, p. 25-35, 2020.

JAKOBSEN, K. D.; WALLACH-KILDEMOES, H.; BRUHN, C. H.; HASHEMI, N.; PAGSBERG, A. K.; FINK-JENSEN, A.; NIELSEN, J. Adverse events in children and adolescents treated with quetiapine: an analysis of adverse drug reaction reports from the Danish Medicines. Agency database. **Int Clin Psychopharmacol**., v. 32, n. 2, p. 103-106, may. 2017. Doi: 10.1097/YIC.0000000000000148. Acesso em 04 mai. 2021.

JI, H.H.; SONG, L.; XIAO, J.W.; GUO, Y.X.; WEI, P.; TING-TING, T.; XIAO-JIANG, T.; XUE-WEN, T.; YUN-TAO, J. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool. **Sci Rep**; v. 8, n. 1, p. 2573, 2018.

JUÁREZ-TREVIÑO, M.; ESQUIVEL, A. C.; ISIDA, L. M. L.; DELGADO, D. Á. G.; CAVAZOS, M. E. O.; OCAÑAS, L. G.; SEPÚLVEDA, R. S. Clozapine in the Treatment of Aggression in Conduct Disorder in Children and Adolescents: A Randomized, Double-blind, **Controlled Trial Clin Psychopharmacol Neurosci**., v. 17, n. 1, p. 43-53, 2019. Doi: 10.9758/cpn.2019.17.1.43.

KAGUELIDOU, F. *et al.* Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study. **Epidemiol Psychiatr Sci**., v. 20, n. 29, p. 117, abr. 2020.

KAUSHIK, S.; CHOPRA, D.; SHARMA, S.; ANEJA, S. Adverse Drug Reactions of Anti Epileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. **Curr Drug Saf**., v. 14, .n 3, p. 217-224, 2019.

KINYANDA, E.; KIZZA, R.; ABBO, C.; NDYANABANGI, S.; LEVIN, J. Prevalence and risk factors of depression in childhood and adolescence as seen in four districts of North-Eastern Uganda. **BMC Int Health Hum Rights**, v. 13, n. 19, 2013.

KIRKENDALL, E.S.; KLOPPENBORG, E.; PAPP, J.; WHITE, D.; FRESE, C.; HACKER, D.; SCHOETTKER, P.J. Muething Stephen, Kotagal U, Measuring Adverse Events and

Levels of Harm in Pediatric Inpatients With the Global Trigger Tool. **Pediatrics**, v. 130, n. 5, 2012.

KOVESS, V.; CHOPPIN, SABINE.; GAO, F.; PIVETTE, M.; HUSKY, M.; LERAY, E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. **J Child Adolesc Psychopharmacol**., v. 25, n. 2, p. 168-75, 2015. doi: 10.1089/cap.2014.0058.

KOVSHOFF, H. *et al.* Reports of Perceived Adverse Events of Stimulant Medication on Cognition, Motivation, and Mood: Qualitative Investigation and the Generation of Items for the Medication and Cognition Rating Scale. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, **United Kingdom**, v. 26, n. 6, p. 537-547, nov./2020.

KRUSE, J.L.; DAVIS, M.C. New-onset extrapyramidal symptoms following oxcarbazepine discontinuation in a child receiving risperidone **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v. 24, n. 3, p. 166-7, 2014.

KURUTKANA, M.N.; USTAB, E.; ORHANC, F.; SIMSEKLERD, M.C. Emre Application of the IHI Global Trigger Tool in measuring the adverse event rate in a Turkish healthcare setting. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 27, n. 1, p. 11–21, 2015.

LAMARQUE, V.; PLÉTAN, Y. The pharmaceutical industry and the adverse effects of drugs. **Ann. Pharm. Fr**., v. 65, n. 5, p. 308-314, 2007.

LANDRIGAN, C.P.; STOCKWELL, D.M.D.; TOOMEY, S.L.; LOREN, S.A.B.; MICHAELA, T. B.A, JANG, J.; QUINN, J.A.; ASHRAFZADEH, S.B.S.; WANG, M.; SHAREK, P.J.; PARRY, G.; SCHUSTER, M.A. Performance of the Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS) Tool. **Pediatrics**; v. 137, n. 6, p. e 20154076, 2016.

LEE, C.S.; WILLIAMSON, L.R.; MARTIN, S.E.; DEMARCO, M.; MAJCZAK, M.; MARTINI, J.; HUNTER, H.L.; FRITZ, G.; BOEKAMP, J. Adverse Events in Very Young Children Prescribed Psychotropic Medications: Preliminary Findings from an Acute Clinical Sample. **J Child Adolesc Psychopharmacol**.; v. 25, n. 6, p.509-13, 2015.

LEITAO, I.B.; DIASA, A.B.; TRISTÃO, K.G.; RONCHIA, J.P.; AVELLARA, L.Z. Dez anos de um CAPSi: comparação da caracterização de usuários atendidos. **Psicol USP**, v. 31, n. e190011, 2020.

LIMA, E. C.; MATOS, G. C.; VIEIRA, J. M. L.; GONÇALVES, I. C.R.; CABRAL, L. M.; TURNER, M. A. Suspeitas de reações adversas a medicamento relatadas em crianças brasileiras: estudo transversal. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 6, p. 682-688, 2019.

LIMA, C.R.A.; MENDES, J.; SCHRAMM, D.A.; COELI, C.M. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. **Cad Saude Publica**.; v. 25, n. 10, p. 2095-2109, 2009.

LIU, Y.; YAN, J.; XIE, Y.; BIAN, Y. Establishment of a pediatric trigger tool based on Global Trigger Tool to identify adverse drug events of children: experience in a Chinese hospital. **BMC Pediatr.** v. 29, n. 1, p. 454, sep. 2020. Doi: 10.1186/s12887-020-02354-9.

LOPES, F.M.; SILVA, L.T. **Manual de rastreadores em pediatria:** medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico [Recurso eletrônico] / Flávio Marques Lopes; Lunara Teles Silva (Org.). Goiânia: Editora UFG, 2017. 71 p. : il.

LOPEZ, M. F. A.; WEGNER, W. Eventos adversos no cuidado da criança: concepções de familiar/cuidador na atenção básica. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 6, n. 3, p. 190 196, set./dez. 2013.
LUFT, M.J.; LAMY, M.; DELBELLO, M. P.; MCNAMARA, R.K.; STRAWN, J. R. Antidepressant-Induced Activation in Children and Adolescents: Risk, Recognition and Management. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.**, v. 48, n. 2, p. 50-62, 2018.

MACIEL, A. P. P.; GONDIM, A. P.S.; MONTEIRO, M. P.; MEIRELES, H. A. S. Avaliação do uso de psicofarmacos em crianças nos serviços de saúde mental em Fortaleza – Ceará. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v.4 n.4 18-22, 2013.

MAIA, C.S. FREITAS, D. R. C. GALLO, L. C. ARAUJO, W.N. Notificações de eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos no Brasil, 2014-2016. **Epidemiologia Serviço Saúde**, v. 27, n. 2, p. 13-8, 2018.

MANNING, F.J.; SWARTZ M. **Committee to Review the Fialuridine** (FIAU/FIAC) Clinical Trials. Institute of Medicine, 1995. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/4887.html>. Acesso em: 21 mar. 2021.

MATLOW, A. G.; CRONIN, C. M.G.; FLINTOFT, V.; NIJSSEN-JORDAN, C.; FLEMING, M.; BRADY-FRYER, B.; HILTZ, MARY-ANN.; ORRBINE, E.; BAKER, G R. Description of the development and validation of the Canadian Paediatric Trigger Tool. **BMJ Qual Saf**.; v. 20, n. 16, p. 423, 2011.

MENARD, M.L.; THÜMMLER, S.; GIANNITELLI, M.; CRUZEL, C.; BONNOT, O.; COHEN, D.; ASKENAZY, F. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: Results of a multicenter naturalistic study (ETAPE). **Eur Neuropsychopharmacol**.; v. 29, n. 1, p. 1397-1407, 2019.

MENDES, M. C. P.; PINHEIRO, R. O.; AVELAR, K. E. S.; TEIXEIRA, J. L.; SILVA, G. M. S. História da Farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Farm**., v. 89, n. 3, p. 246-251, 2008.

MENDES, K. D. S; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto – enfermagem,**; v. 17, n. 4, p.758-764, 2008.

MIGUEL, A.; AZEVEDO, L.F.; LOPES, F, *et al*. Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**.; v. 22, p. 98-102 2013.

MINJON, L.; BAN, E. D.; JONG, E.; SOUVEREIN, P.; EGBERTS, T. C. G.; HEERDINK, E. R. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. **J Child Adolesc Psychopharmacol**., v. 29, n. 2, p. 124-132, mar. 2019. doi: 10.1089/cap.2018.0139. Acesso em 04 mai. 2020.

MISQUIATTI, A. R. N. *et al*. Sobrecarga familiar e crianças com transtornos do espectro do autismo: perspectiva dos cuidadores. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 192-200, 2015.

MOLINA-CASTILLO, J. J.; LEONÉS-GIL, E. M.; LÓPEZ-ESPUELA, F. Descriptive analysis of the admission of minors into a psychiatric unit. **An Pediatr,** v. 94, n. 1, v. 11-18; 2021.

MÖLLER, H.; ALY, A. F. Definitions related to pharmacovigilance and drug safety. **Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes,** v. 106, n. 1, p. :709-11, 2012.

MOTA, D. M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. **Rev Bras Epidemiol.,** v. 14, n. 4, p. 565-79, 2011.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cad. Saúde Pública**; v. 34, n. 10, p. e00000218, 2018.

MOURA, R. H.; BOARINI, M. L. A saúde da família sob as lentes da higiene mental. **História, Ciências, Saúde** – Manguinhos, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 217–235, 2012.

MUNHOZ, R. P.; SANTOS, M. L. S.F.; HERNANDEZ-FUSTES, O. J. Pancreatite necro-hemorrágica fatal associada ao uso de valproato de sódio: relato de caso. **Arq. Neuro Psiquiatr**., São Paulo, v. 59, n. 3B, p. 821-823, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000500034&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 01 fev. 2021.

MURFF, H.J.; PATEL, V.L.; HRIPCSAK, G.; BATES, D.W. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. **Journal of Medical Informatics**, v. 36, p. 131-43, 2003.

MUSY, S.N.; AUSSERHOFER, D.; SCHWENDIMANN, R.; ROTHEN, H.U.; JEITZINER, M.; RUTJES, A.W.; SIMON, M. Trigger Tool–Based Automated Adverse Event Detection in Electronic Health Records: Systematic Review. **J Med Internet Res**, v. 20, n. 5, e198, 2018.

NAIME, A.C. A.; FRANÇA, B. C.; CAMPOS, F. E. Síndrome Metabólica Associada ao Uso de Neurolépticos. **Revista Multidisciplinar da Saúde** (RMS), v. 2, n.01, p. 01-20, 2020.

NILSSON, L.; RISBERG, M. B.; BRUNNER, C.; NYLÉN, U. N.; URBAN, C. Å.; HANS, R.. Adverse events in psychiatry: a national cohort study in Sweden with a unique psychiatric trigger tool. **BMC Psychiatry**., v. 20, n.4, p. 44, 2020.

NINAN, A.M.D.; STEWART, S. L.; THEALL, L. A.; KATUWAPITIYA, S.; KAM, C. Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children: Predictive Factors. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**; v. 23, n. 3, p. 218–225, 2014.

NÓBREGA, L. C.; SOUSA, L. B.; GOMES, V. P.; GALVÃO, T. F. Medicamentos rastreadores na identificação de Reações Adversas em um Hospital. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde** São Paulo v.7 n.3 42-45, 2016.

NOCK, M. P.; GREEN, J. G.; HWANG, I. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 3, p. 300-10, 2013.

NYDERT, P.; UNBECK, M.; HÄRENSTAM, K. P.; NORMAN, M.; LINDEMALM, S. Drug Use and Type of Adverse Drug Events-Identified by a Trigger Tool in Different Units in a Swedish Pediatric Hospital. **Drug Healthc Patient Saf**., v. 21, n. 12, p. 31-40, 2020. Doi: 10.2147/DHPS.S232604. eCollection 2020.

OCEBM. **Levels of Evidence Working Group.** The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. Disponível em: <https://www.cebm.net/2016/05/ocebm-levels-of-evidence/>. Acesso em 18 jan. 2021.

OKONIEWSKA, B.; SANTANA, M. J.; HOLROYD-LEDUC, J.; FLEMONS, W.; O'BEIRNE, M.; WHITE, D.; OCAMPO, W.; WILLIAM A. G.; ALAN, J. F. A framework to assess patient-reported adverse outcomes arising during hospitalization. **BMC Health Services Research**, v.16, n. 357, 2016.

OLIVEIRA, D. K. S.; NASCIMENTO, D. D. G.; MARCOLINO, F. F. Percepção de cuidadores familiares e profissionais da estratégia saúde da família em relação ao cuidado e desenvolvimento neuropsicomotor da criança. **Rev. bras. crescimento desenvolv. hum**. São Paulo, v. 22, n. 2, p. 142-150, 2012.

OLIVEIRA, J. R.; XAVIER, R. M. F.; SANTOS JÚNIOR, A. F. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 4, p. 671-678, out-dez. 2013.

OLIVEIRA, R.M.; LEITÃO, I.M.T.A.; SILVA, L.M.S.; FIGUEIREDO, S.V.; SAMPAIO, R.L.; GONDIM, M.M. Estratégias para promover segurança do paciente: da identificação dos riscos às práticas baseadas em evidências. **Esc. Anna Nery**, v. 18, n. 1, p. 122-129, 2014.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Safety Monitoring of Medicinal Products**: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala: Tthe Uppsala Monitoring Centre, 2000.

_____. **Report on the 12th expert Committee on the Selection and use of essential medicines.** Technical Report Series, n 914. Geneva: WHO, 2002.

_____. **Segurança dos medicamentos:** um guia para detectar e notifi car reações adversas a medicamentos. Por que os profi ssionais de saúde precisam entrar em ação / Organização Mundial da Saúde. Brasília: OPAS/OMS, 2004.

OPAS - Organização Panamericana de Saúde. **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho:** Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2000.

_____. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2011.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: Mapa do Progresso de 2012. Nova York: Divisão de Estatística do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais; 2012.

PADILHA, P. D. M.; TOLEDO, C. E. M.; ROSADA, C. T. M. Análise da dispensação de medicamentos psicotrópicos pela rede pública municipal de saúde de Campo Mourão/PR. **Revista UNINGÁ.,** v. 20, n. 2, p.06-14, 2014.

PALANCA-MARESCA, I.; RUIZ-ANTORÁN, B.; CENTENO-SOTO, G.; JIMÉNEZ-FERNANDEZ, S.; GARCÍA-MURILLO, L.; SILES, A.; VILLAGRÁ, S.; BLASCO-FONTECILLA, H.; IRUELA-CUADRADO, L.; ROMAN-RIECHMAN, E.; AVENDAÑO-SOLÁ, C.; CORRELL, C.U. SENTIA: a systematic online monitoring registry for children and adolescents treated with antipsychotics. **SpringerPlus**, v. 3, n. 187, p. 34-39, 2014.

PANDYA, A. D.; PATEL, K.; RANA, D.; GUPTA, S. D.; MALHOTRA, S. D.; PATEL, P. Global Trigger Tool: Proficient Adverse Drug Reaction Autodetection Method in Critical Care Patient Units. **Indian J Crit Care Med**., v. 24, n. 3, p. 172-178, mar. 2020. Doi: 10.5005/jp-journals-10071-23367.

PAULA, C.S.; COUTINHO, E. S.; MARI J. J.; ROHDE L. A.; MIGUEL E. C.; BORDIN I. A. Prevalence of psychiatric disorders among children and adolescents from four Brazilian regions. **Rev Bras Psiquiatr, v.** 37, n. 2, p. 178-179, 2015.

PEPE, V.L. E.; NOVAES, H. M. D. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 7, e00043019, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000705003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 11 mar. 2021.

PEROU R.; BITSKO R.H.; BLUMBERG S.J.; PASTOR P.; GHANDOUR R.M.; GFROERER J.C. *et al*. **Mental health surveillance among children** - United States, 2005-2011. MMWR. 2013; 62 (Suppl): 1-35.

PIERDEVARA, L.; VENTURA, I. M.; EIRAS, M.; BRITO GRACIAS, A. M. Trigger Tool na Segurança do Doente: Uma Revisão Sistemática de Literatura. **Port J Public Health.,** v. 35, n. 11, p. 69-76, 2017. Doi: 10.1159/000479606. Acesso em: 11 mar. 2019.

RAFANIELLO, C.; POZZI, M.; PISANO, S.; FERRAJOLO, C.; BERTELLA, S.; SPORTIELLO, L.; CARNOVALE, C.; SULLO, M.G.; CATTANEO, D.; GENTILI, M.; RIZZO, R.; PASCOTTO, A.; MANI, E.; VILLA, L.; RICCIO, M.P.; SPERANDEO, S.; BERNARDINI, R.; BRAVACCIO, C.; CLEMENTI, E.; MOLTENI, M.; ROSSI, F.; RADICE, S.; CAPUANO, A. Second generation antipsychotics in 'real-life' paediatric patients. Adverse drug reactions and clinical outcomes of drug switch. **Expert Opin Drug Saf**, v. 15(sup2), p. 1-8, 2016.

RAMALDESA, H. Q.; AVELLAR, L. Z.; TRISTÃO, K. G. Características de crianças usuárias de substâncias psicoativas descritas pela própria criança. **Psicologia:** Teoria e Pesquisa. v. 32 n. 4, pp. 1-8, 2017.

GHANDOUR, R. M.; SHERMAN, L.J.; VLADUTIU, C. J.; ALI. M. M.; LYNCH, S.E.; BITSKO, R. H.; BLUMBERG, S.J. Prevalence and Treatment of Depression, Anxiety, and Conduct Problems in US Children. **J Pediatr**, v. 6, n. 2, p. 256-267, 2019. Doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.021. Acesso em: 18 ago. 2019.

RESAR, R.K.; ROZICH, J.D.; SIMMONDS, T.; HÁRADEN, C.R. A trigger tool to identify adverse events in the intensive care unit. **Jt Comm J Qual Patient Saf.**; v. 32, p. 585-90, 2006.

RIBEIRO, P. R. M. História da saúde mental infantil: a criança brasileira da Colônia à República Velha. **Psicologia em Estudo**, v. 11, n. 1, p. 29-38, 2006.

MEDHEKAR, R.; APARASU, R.; BHATARA, V.; JOHNSON, M.; ALONZO, J.; SCHWARZWALD, H.; CHEN, H. Risk factors of psychotropic polypharmacy in the treatment of children and adolescents with psychiatric disorders. **Res Social Adm Pharm**, v. 15, p. 395-403, 2019.

ROSEN, A.K.; MULL, H.J. Identifying adverse events after outpatient surgery: improving measurement of patient safety. **BMJ Qual Saf**, v. 25, n. 1, p. 3-5, 2016.

ROSSO, E.; NIMTZ, M.A.; PAES, M.R.; MACEDO, M.; MAFTUM, M.A.; ALCANTARA, C.B. **Vivência de familiares de crianças com transtornos mentais**, v. 10, n. 36, p. 1-20, 2020.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospitais: estudo piloto com ferramenta de gatilho. **Rev. Saúde Pública**.; v. 47, n. 6, p. 1102-1111, 2013.

ROZICH, J.D.; HARADEN, C.R.; RESAR, R.K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Qual Saf Health Care**.; v. 12, n. 10, p. 194-200, 2003.

SALLY, R. U.S. policy for children's mental health. **Arch Psychiatr Nurs**, v. 33, n. 3, p. 307-310, 2019. doi: 10.1016/j.apnu.2019.01.013. Acesso em: 23 jun. 2020.

SANTOS, K. R.; CINTRA JUNIOR, D. F.; FARIAS, R.R. S. Saúde Mental na Infância: os Seus Riscos e Desafios na Contemporaneidade. **Rev. FSA**, Teresina, v. 14, n. 6, art. 11, p. 204-229, nov./dez. 2017.

SANTOS, L. P.; OLIVEIRA, A. A.; SALVI, J. O. Farmacovigilância de Medicamentos Psicotrópicos no Município do Vale do Paraíso, Rondônia. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 6, n. 2, p. 36-48, jul-dez, 2015.

SCHRAEDER K. E.; REID, G. J.; BROWN, J. B. An Exploratory Study of Children's Mental Health Providers' Perspectives on the Transition to Adult Care for Young Adolescents in the Canadian Context. **J Pediatr Nurs**.; v.49, p. 51-59, 2019.

SERAFIM, M.P.S.; GOMES, K.M.; SILVA, D.M.; BRUNÉL, J.L. Perfil das crianças usuárias do ambulatório de saúde mental do Município de Içara – SC. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia,** v. 10, n. 2, p. 192-209, ago. 2019.

SHEPHERD, G.; MOHORN, P.; YACOUB, K.; MAY, D.W. Adverse drug reaction deaths reported in United States Vital Statistics, 1999-2006. **Ann Pharmacother**, v. 46, n. 2, p. 169-75. 2012.

SILVA, C. D. C. Farmacovigilância: uma estratégia biopolítica. Saúde e Sociedade [online]. 2018, v. 27, n. 3, p. 860-870. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902018166735>. Acesso em 05 jan. 2021.

SILVA, D.G.; DE AGUIAR, A. S.; FONSECA, V.A.S. Aumento da Adiposidade em adolescentes em uso de risperidona. **Diversitates Int J**, v. 11, n.1 , p. 3-15, set. 2019. Disponível em: <http://diversitates.uff.br/index.php/1diversitates-uff1/article/view/288/154>. Acesso em: 11 jul. 2020.

SILVA, L.T.; MODESTO, A.C.F.; MARTINS, R.R.; LOPES, F.M. Caracterização de eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores em pacientes pediátricos brasileiros hospitalizados. **J. Pediatr**; v. 96, n. 3, p. 393-401, 2020.

SILVA, L.T.; MODESTO, A. C.; MARTINS, R.R.; BESSA, G.G.; LOPES, F.M. The Brazilian Portuguese version of the Pediatric Trigger Toolkit is applicable to measure the occurrence of adverse drug events in Brazilian pediatric inpatients. **J Pediatr**; v. 95, p. 61-8, 2019.

SILVA, O.R.T.; SILVEIRA, M.M. O uso de psicofármacos por crianças e adolescentes em um Centro de Atenção Psicossocial Infantil. **Infarma**, v. 31, p. 32, 2019.

SILVA, S.N.; LIMA, M.G.; RUAS, C.M. Uso de medicamentos nos Centros de Atenção Psicossocial: análise das prescrições e perfil dos usuários em diferentes modalidades do serviço. **Ciênc saúde coletiva**, v. 25, n. 7, p. 2871-2882, 2020.

SIMAN, A. G.; BRAGA, L. M.; AMARO, M. O. F.; BRITO, M. J. M. Desafios de prática na segurança do paciente. **Rev Bras Enferm**.; v. 72, n. 6, p. 1504-1511, 2019.

SINIBALDI, B. Saúde mental infantil e atenção primária: relações possíveis. **Revista de Psicologia da UNESP**., v.12, n. 2, p. 61, 2013.

SMITHBURGER, P.L.; BUCKLEY, M.S.; CULVER, M.A, *et al.* A multicenter evaluation of off-label medication use and associated adverse drug reactions in adult medical ICUs. **Crit Care Med**.; v. 43, n. 8, p. 1612–1621, 2015.

SOLEVÅG, A.L.; NAKSTAD, B. Utility of a Paediatric Trigger Tool in a Norwegian department of paediatric and adolescent medicine. **BMJ Open**; v. 4, p. e005011, 2014.

SPINA E.; SCORDO, M. G.; AVENOSO, A.; PERUCCA, E. Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity**. J Clin Psychopharmacol**.; v. 21, n. 1, p. 108-9, 2001.

SPINA, E.; LEON, J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**.;v. 10, n. 5, p. 721-46, 2014.

STOCKWELL, D.C.; BISARYA, H.; CLASSEN, D.C. *et al*. Development of an electronic pediatric all-cause harm measurement tool using a modified Delphi method. **Pediatric Quality and Safety**. v. 3; n. 3; p. 081, 2018.

STRAWN, J. R.; WELGE, J. A.; WEHRY, A. M.; KEESHIN, B.; RYNN, M. A. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. **Depress Anxiety**, v. 32, n. 3, p. 149-57, 2015. Doi: 10.1002/da.22329.

SUWANKESAWONG, W.; DHIPPAYOM, T.; TAN-KOI, W.; KONGKAEW, C. Pharmacovigilance activities in ASEAN countries. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**., v. 25, n. 9, p. 1061-9, set. 2016. Doi: 10.1002/pds.4023.

TAÑOA, B. L.; MATSUKURAA, T. S. Saúde mental infantojuvenil e desafios do campo: reflexões a partir do percurso histórico. **Cad. Ter. Ocup**. UFSCar, São Carlos, v. 23, n. 2, p. 439-447, 2015.

UNBECK, M. SCHILDMEIJER, K.; HENRIKSSON, P.; JÜRGENSEN, U.; MUREN, O.; HÄRENSTAM, L.N.; KARIN, P. Is detection of adverse events affected by record review methodology? an evaluation of the "Harvard Medical Practice Study" method and the "Global Trigger Tool". **Patient Saf Surg**., v. 7, n. 10, 2013. Doi: https://doi.org/10.1186/1754-9493-7-10; Acesso em 05 fev. 2021.

VANWONG, N.; NGAMSAMUT, N.; NOPPHADOL, N.; YAOWALUCK, H.; RATTANAPORN, S.; APICHAYA, P..; PENKHAE, L.; SUKASEM, C. Risperidone-Induced Obesity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: Genetic and Clinical Risk Factors. **Front Pharmacol**, v. 4, n. 2, p. 55, 2010.

VIZOTTO, L.P.; FERRAZZA, D.A. A infância na berlinda: Sobre rotulações diagnósticas e a banalização da prescrição de psicofármacos. **Estud psicol**.; v. 22, n. 2, p. 214-224, 2017.

VLOET, T. *et al*. Polypharmacy of psychotropic drugs in child and adolescent psychiatry in Germany - rather the rule than the exception. **Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.,** v. 47, n. 3, p. 193-202, mai. 2019. doi: 10.1024/1422-4917/a000632.

WANG, F.; LU, J.; LIN, L.; ZHOU, X. Mental health and risk behaviors of children in rural China with different patterns of parental migration: a cross-sectional study. **Child Adolesc Psychiatry Ment Health**. 2019 Oct 22;13:39. doi: 10.1186/s13034-019-0298-8.

WATANABE, K.; KIKUCHI, T. Adverse events of psychotropic drugs. **Seishin Shinkeigaku Zasshi**., v. 116, n. 4, p. 323-31, 2014.

WHO. World Health Organization. Department of essential drugs and medicines. The Uppsala Monitoring Centre. **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products.** Genebra: World Health Organization; 2002.

_____. **Communicable disease surveillance and response systems** - Guide to monitoring and evaluating. Epidemic and pandemic alert and response. 2006. Disponível em: <https://goo.gl/KnXrJ>. Acesso em: 15 mar. 2021.

_____. **Mental health: a state of well-being.** [Internet]. 2014 Aug. [cited 2021 Abr 28] Available from: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/mental-health>. Acesso em: 21 abr. 2021.

_____. **Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety.** Version 1.1. Final Technical Report. Chapter 3. The International Classification for Patient Safety. Key Concepts and Preferred Terms [Internet]. Cidade: WHO; 2009a.

_____. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodolosy. **Anatomical Therapeutic Chemical Classifacation** (ATC Code, 2009b). Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso em: 11 jan. 2021.

_____. **Pharmacovigilance indicators**: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. Geneva: World Health Organization; 2015.

_____. **ICD-11 for mortality and morbidity statistics**. Version: 2019 April. Geneva: WHO; 2019 [citado 08 abr 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 15 fev.2021.

_____. **Classifications**. International Classification of Diseases (ICD). www.who.int. Consultado em 19 de janeiro de 2021.

YAVO, I. S.; CAMPOS, E. M. P. Cuidador e cuidado: o sujeito e suas relações no contexto da assistência domiciliar. **Psicol. teor. prat.**, São Paulo , v. 18, n. 1, p. 20-32, abr. 2016. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151636872016000100002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 12 jan. 2020.

ZUBRICK, S. R.; SILBURN, S. R.; BURTON, P.; BLAIR, E. Mental Health Disorders in Children and Young People: Scope, Cause and Prevention. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**.; v. 34, n. 4, p. 570–578, 2000.

ZULLINO, D. F.; KHAZAAL, Y.; HATTENSCHWILER, J.; BORGEAT, F.; BESSON, J. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. **Drugs Today**, v. 40, n. 7, p. 603-19, 2004.

APÊNDICE A- FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS EM PRONTUÁRIO

PESQUISA: "Rastreadores para Eventos adversos a medicamentos Na Saúde Mental Infantil"

Responsável pela coleta: Data:

IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA E MEDICAMENTOS PRESCRITOS		
Prontuário:	Nome:	
Data de nascimento.:	Idade:	Cuidador: ( ).Pai ( )Mãe ( ).Tio/a ( ).Avô/ó
Estuda: ( ) Sim ( ) Não	Diagnóstico psiquiátrico:	
Medicamentos psicotrópicos prescritos	Concentração/ Posologia	Alteração (Data/justificativa)

OCORRÊNCIA DO EVENTO ADVERSO
Descrição do evento adverso:
Conduta clínica:

IDENTIFICAÇÃO DE RASTREADOR	
Descrição do rastreador do evento adverso	Data do início do rastreador

Rastreadores	**Descrição da presença do rastreador**	**Evento adverso em revisão?**	
		Sim	Não
R1-Anti-histamínicos			
R2-Vitamina K			
R3-Flumazenil			
R4-Antieméticos			
R5-Naloxona (Narcan)			
R6-Antidiarreicos			
R7-Sulfonato de Poliestireno de Sódio (SPS)			
R8-Glicose sérica <50			
R9-*Clostridium difficile* em fezes positivo			
R10-Tempo de Tromboplastina Parcial > 100 segundos			
R11-Razão Normalizada Internacional > 6			
R12-Contagem de glóbulos brancos <3.000			
R13-Contagem de plaquetas <50.000			
R14-Digoxina Nível> 2mg / ml			
R15- Creatinina sérica elevada			
R16-Sedação excessiva/ Letargia / Quedas			
R17-Erupção cutânea			

R18-Abrupta cessação da utilização do medicamento			
R19-Abrupta redução da dose do medicamento			
R20-Transferência para um nível superior de Cuidados			
R21-Morte inesperada			
R22-Nível sérico de lítio> 1,0 mmol / litro			
R23-Administração lenta de sódio			
R24-Nível sérico de sódio <135 mg/dl			
R25-Laxantes			
R26-Medicamentos antimuscarínicos			
R27-Tetrabenazina			
R28-A inserção de um cateter urinário para retenção urinária			
R29-Significativo ganho de peso			
R30-Combinação de Medicamentos			

APÊNDICE B - ROTEIRO PARA EXTRAÇÃO DOS RASTREADORES

PESQUISA: “Rastreadores para Eventos adversos a medicamentos Na Saúde Mental Infantil”

1) Conferir a data da internação e da ocorrência do evento para verificar se está dentro do período selecionado.

2) Verificar a presença de rastreador entre os exames laboratoriais e se ocorreu no período do uso do medicamento;

3) Verificar a presença de rastreador entre os medicamentos prescritos;

4) Verificar a presença de rastreador nos registros dos profissionais de saúde do serviço;

5) Anotar a data em que ocorreu o critério de rastreamento;

6) Considerar anotar a evolução da ocorrência do evento conforme os registros e os acontecimentos conforme o tempo de acontecimento;

6) Não considerar rastreador suspensão abrupta do uso do medicamento se ocorreu:

- mudança de dose, substância (exemplos: um antihipertensivo por outro, um benzodiazepínico por outro), via de administração, número de doses/dia
- medicamento se necessário não administrado
- final de tratamento (por exemplo: antimicrobiano por x dias)
- razão administrativa (por exemplo, não há na farmácia, ausência de registro por alguns dias)

7) Quanto um EAM for identificado e não está relacionado a um rastreador ele deve ser anotado.

APÊNDICE C – DESCRIÇÃO DOS RASTREADORES DA FERRAMENTA *GLOBAL TRIGGER TOOL* PARA SAÚDE MENTAL

Quadro 1 - Rastreadores usados para coletada dos dados

Rastreadores	Descrição
R1 Anti-histamínicos (por exemplo, Clorfeniramina, prometazina, difenidramina)	Os anti-histamínicos são frequentemente utilizados para reações alérgicas a medicamentos, mas também podem ser prescritos como um auxiliar de sono, como medicamentos para procedimentos pré-operatórios ou para alergias sazonais. Se um anti-histamínico for administrado, deve-se rever o registo para verificar se ele foi prescrito para sintomas de uma reação alérgica a um medicamento administrado quer durante a hospitalização ou antes da admissão.
R2 Vitamina K	Prescrição da vitamina K em resposta ao tempo de protrombina prolongado ou Relação Normalizada Internacional elevada (INR), que alterados deve-se avaliar o registro de sangramento. Distúrbios hemorrágicos podem estar associados ao uso de Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS).
R3 Flumazenil	Medicamento usado como antídoto dos benzodiazepínicos. Deve-se avaliar se ocorreu hipotensão ou sedação prolongada após a administração de um benzodiazepínico.
R4 Antieméticos (Por exemplo, ondansetrona, prometazina, proclorperazina, metoclopramida)	Náuseas e vômitos podem estar relacionados a toxicidade de medicamentos ou sobredosagem, particularmente em pacientes com função renal debilitada. Medicamentos tais como carbonato de lítio e teofilina frequentemente podem causam náuseas e vômitos, quando os níveis séricos estão elevados. Além dos ISRS e esses sintomas também podem fazer parte de uma síndrome de abstinência do uso de um antidepressivo. Antieméticos são também comumente administrados a pacientes em uso de pós-anestésicos ou aqueles que recebem quimioterapia. Deve-se considerar a avaliação do profissional nestas situações para determinar se um EAM ocorreu.
R5 Naloxona	Considerado um antagonista do narcótico. Se administrado deve-se investigar a ocorrência de sobredosagem de narcóticos.
R6 Antidiarreicos	Procurar por diarreia significativa causada após o uso de medicamentos, como os antibióticos.
R7 Sulfonato de Poliestireno de Sódio (SPS)	A administração de SPS pode estar associada a uma dose excessiva de potássio, o que seria uma evidência que ocorreu um EAM. Os medicamentos que podem causar hipercalemia incluem diuréticos poupadores de potássio, Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES) e os Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)
R8 Glicose sérica <50	Procurar evidência de sintomas de hipoglicemia e a administração de glicose (por via oral ou endovenosa), mesmo que nem todos os pacientes sejam sintomáticos. Além disso, procurar por sinais de letargia, tremores, etc., para evidenciar a ocorrência do EAM.

Quadro 1 - Rastreadores usados para coletada dos dados (Continuação)

Rastreadores	Descrição
R9 *Clostridium difficile* em fezes positivo	Deve-se avaliar o uso concomitante de múltiplos antibióticos, que favorece a presença de *Clostridium difficile* nas fezes. Investigar se estar associada ao uso de medicamentos ou da doença de base.
R10 Tempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)> 100 segundos	Alteração comum em pacientes em uso de heparina. Tal como acontece com a vitamina K, deve-se procurar evidências de sangramento para determinar se um EAM ocorreu. É importante a avaliação do profissional para pacientes que são provenientes de procedimento cirúrgico.
R11 Razão Normalizada Internacional (INR)> 6	Alteração comum em paciente em uso de varfarina. Procurar evidências de sangramento para determinar se um EAM ocorreu.
R12 Contagem de Glóbulo Branco <3.000/mm^3	A leucopenia está relacionada com medicamentos, tais como antipsicóticos (especialmente clozapina) ou indometacina. Não deve incluir pacientes atualmente submetidos a quimioterapia.
R13 contagem de plaquetas <50.000	Certos medicamentos antipsicóticos, incluindo clozapina, podem fazer com que os índices de plaquetas reduzam, colocando pacientes em maior risco de sangramento. A busca deve ser norteada para eventos relacionados ao sangramento tais como acidentes vasculares cerebrais, hematomas e hemorragia exigindo transfusões de sangue. Deve-se investigar s plaquetopenia como resultado do uso de medicamento.
R14 Digoxina Nível> 2mg / ml	Este medicamento atua no sistema cardíaco e proporciona benefícios dentro de uma gama terapêutica contínua, dependendo do paciente e da condição. Quando o nível excede, alguns pacientes obtêm benefícios, mas em outros, pode ocorrer toxicidade. A toxicidade frequentemente se manifesta como arritmias ou bradicardia, mas também podem incluir náuseas e vômitos, mesmo sem sintomas cardíacos. Se o nível for maior do que a faixa terapêutica, procurar evidências de que o paciente teve complicações relacionadas a este medicamento ou a necessidade de outras intervenções como evidência de que um EAM possa ter ocorrido.
R15 Aumento da creatinina sérica	Certos medicamentos, especialmente carbonato de lítio, aminoglicosídeos, diuréticos e medicamentos anti-hipertensivos, podem causar toxicidade renal, o que pode tornar evidente quando os níveis de creatinina sérica aumentam. Se intervenções foram necessárias para corrigir problemas renais, uma EAM pode ter ocorrido.
R16 Sedação excessiva, letargia, quedas	A busca é norteada por evidência de sedação excessiva, letargia e queda. Se for encontrado, verificar a relação entre o evento e a administração de um sedativo (hipnóticos e ansiolíticos, antipsicóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos, etc.), analgésico ou relaxante muscular ou. Deve-se avaliar se a a sedação é intencional na condição clínica do paciente.

Quadro 1 - Rastreadores usados para coletada dos dados (Continuação)

Rastreadores	Descrição
R17 Erupção cutânea	Avaliar as possíveis causas para uma erupção cutânea e a associação com a administração de um medicamento.
R18 Cessação abrupta do medicamento	No registro da administração de medicamentos, sempre que descrever ordens de "parar" a utilização do medicamento, deve-se procurar a razão. Frequentemente, tais cessações abruptas indicam que um EAM ocorreu (por exemplo, a interrupção de penicilina depois de uma reação alérgica, ou a interrupção de um antipsicótico, devido ao desenvolvimento de síndrome neuroléptica).
R19 Redução abrupta da dose do medicamento	Pode indicar que um EAM ocorreu, mas há a necessidade de avalição da causalidade.
R20 Transferência para um nível superior de cuidados	Isso inclui tanto dentro da enfermaria (por exemplo, a observação especial), a outra ala (enfermaria médico-cirúrgica), para Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou para outro hospital com especialidade. A transferência de um paciente para um nível mais elevado de cuidado pode ser considerada um indício de que um EAM pode ter ocorrido. Um maior nível de cuidado é indicado quando a condição clínica do paciente (mental ou física) agravar e isso pode acontecer por vários motivos. No entanto, em alguns casos, um EAM é a causa da mudança da condição. Ao rever o rastreador, olhar para as razões para a transferência e a mudança na condição, está ligado ao uso de algum medicamento. Por exemplo, a transferência seguinte de uma parada respiratória pode ser provocada por administração de diazepam por via intravenosa.
R21 Morte inesperada	Há a necessidade de avaliação pelo profissional, mas considerando a possibilidade de um EAM, especialmente se o paciente está em uso de em medicamento antipsicótico ou de drogas vasoativas e/ou sedativos.
R22 Lítio sérico> 1,0 mmol/litro	Os sais de lítio têm um índice terapêutico e tóxico curto e as doses são ajustadas para atingir uma concentração sérica de lítio de 0,4 a 1,0 mmol/litro em amostras colhidas 12 horas após a dose anterior. Efeitos colaterais comuns incluem tremor fino lateral, aumento da sede e aumento da frequência urinária. Quando o nível de toxicidade excede a gama terapêutica, sintomas indicativos de que o dano pode ter ocorrido incluem tremor, ataxia, fala arrastada, nistagmo, insuficiência renal e convulsões. Deve-se avaliar a ocorrência de complicações relacionadas a este medicamento e a alteração do nível sérico.
R23 Administração lenta de sódio	Usado no tratamento de hiponatremia. Deve-se procurar a razão dessa alteração (pode ou não ser relacionada com o medicamento) e, em particular, verificar se o paciente está em uso de antidepressivos, especialmente com ISRS.

Quadro 1 - Rastreadores usados para coletada dos dados (Continuação)

Rastreadores	Descrição
R24 Sódio sérico <135 mg / dl	Se o paciente está em antidepressivos procurar evidências de dano (sonolência, confusão, convulsões), o que indicaria que um EAM ocorreu.
R25 Laxantes	Há muitas causas da constipação que necessitam da prescrição de laxantes. Deve-se procuara evidência de que a prescrição de laxantes está relacionada com a administração de medicamentos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, como a clozapina).
R26 Medicamentos antimuscarínicos (Benzatropina)	Prescrito para alívio das manifestações motoras, incluindo tremor, rigidez, acinesia/bradicinesia e instabilidade postural, que podem ser induzidos por medicamentos antipsicóticos. Atentar-se ao fato de que a discinesia tardia não é melhorada pelo uso de medicamentos antimuscarínicos e pode ser agravado, o que pode ser considerado um EAM.
R27 Tetrabenazina	Dve-se procurar evidências de que o paciente tem discinesia tardia que indica danos de medicamento antipsicótico. Avaliar a indicação, uma vez que é pode ser para desordens do movimento tais como a sindrome de Huntington e outras doenças neurológicas.
R28 A inserção de um cateter urinário de retenção urinária	Existem muitas causas de retenção urinária, mas se for seguido ao início ou aumento da dose de um medicamento antimuscarínico ou um com efeitos secundários antimuscarínicos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, medicamentos antipsicóticas) pode ser um indicativo que um EAM ocorreu.
R29 Significativo ganho de peso	Deve-se procurar no registro dados que indicam que o medicamento prescrito é suspeito de ter causado ganho significativo de peso que pode ocorrer com, por exemplo, alguns antipsicóticos e lítio. Importante a avaliação criterioda do profissional para determinar se um EAM ocorreu.
R30 Combinação de Medicamentos normalmente não é recomendada (por exemplo, a combinação dos dois antidepressivos; mais do que um antipsicótico ao mesmo tempo; lítio além de um diurético tiazida; etc.)	Não significa que o dano ocorreu, mas deve-se avaliar a situação e a associação de diferentes classes medicamentos podem favorecer a ocorrência de um EAM. A investigação deve ser direcionada com o detalhamento cronológico da ocorrência de manifestações clínicas e a administração dos medicamentos.

Fonte: (Adaptado de Institute For Healthcare Improvement, 2008).

ANEXO A - REGIMENTO INTERNO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

REGIMENTO INTERNO – PPGCF- UFC

(Alteração aprovada em reunião do Colegiado do Programa, datada de 16 de novembro de 2016).

FORMATO ALTERNATIVO

O formato alternativo irá conter cópias de artigos de autoria ou co-autoria do candidato, relacionados entre si ao projeto de Dissertação ou Tese, publicados ou ainda não submetidos para publicação em periódicos científicos, escritos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

Capa

Folha de rosto (primeira folha interna)

Ficha catalográfica (verso da folha de rosto)

Folha de aprovação

Dedicatória (Opcional)

Agradecimentos (Opcional)

Epígrafe (Opcional)

Resumo

Abstract

Sumário

INTRODUÇÃO GERAL, JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS.

ARTIGO I

ARTIGO II

ARTIGO III

Quanto ao número de manuscritos, é considerado a partir de 2 (dois) para o Mestrado, e 3 (três)

para o Doutorado.

CONCLUSÕES GERAIS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Glossário (Opcional)

Apêndice (Opcional)

Anexo (Opcional)

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ PROPESQ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE PSICOTRÓPICOS E PROBLEMAS DE FORMULAÇÕES NO ATENDIMENTO ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE EM FORTALEZA-CEARÁ

Pesquisador: ANA PAULA SOARES GONDIM

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58489716.1.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.684.517

Apresentação do Projeto:

Os pressupostos metodológicos definidos para essa pesquisa incidem em duas vertentes, observacional e pesquisa-ação. A vertente observacional analisa o uso de psicotrópicos e repercussões da população infantil atendidas na atenção psicossocial e na atenção primária à saúde. A vertente da pesquisa-ação desenvolverá duas tecnologias, piloto para o desenvolvimento de placebos e medicamentos apresentados na forma e dose adequados para uso em pediatria e práticas educativas para lidar com o uso racional de psicotrópicos frente à visão dos atores chaves (profissionais de saúde, crianças e familiares) (PRODANOV; FREITAS, 2013).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a problemática do uso de psicotrópicos em crianças atendidas na rede de saúde pública de Fortaleza, Ceará, com ênfase nos aspectos farmacêuticos das preparações prescritas e desenvolver tecnologias/intervenções para minimizar as dificuldades encontradas.

Objetivo Secundário:

1. Estimar a prevalência da prescrição de psicotrópicos e de fatores associados entre crianças atendidas na rede de atenção psicossocial e na atenção primária à saúde.

2. Analisar a prescrição segundo os componentes legais, sociais , culturais e institucionais em

relação às crianças que iniciam atendimento na rede de atenção psicossocial e na atenção primária à saúde.

3. Avaliar a relação entre o uso de medicamentos psicotrópicos em crianças e as variáveis demográficas, socioeconômicas, familiares e de utilização de serviços de saúde.

4. Estimar a incidência dos Problemas Farmacêuticos (PF) que surgem a partir da prescrição de psicotrópicos em crianças atendidas na rede de atenção psicossocial e na atenção primária à saúde.

5. Descrever os problemas relativos às formas farmacêuticas e formulações dos medicamentos prescritos (Problemas Farmacêuticos).

6. Avaliar a relação entre os Problemas Farmacêuticos com a prescrição, dispensação, administração e o uso do medicamento a partir do itinerário terapêutico construído pelas crianças e familiares.

7. Analisar a atenção psicossocial através da prescrição de uso psicotrópicos, desde o processo de trabalho à sua inserção do projeto terapêutico segundo os profissionais de saúde que atuam na rede de atenção psicossocial e na atenção primária à saúde.

8. Capacitar os atores envolvidos sobre informações produzidas pelo estudo a fim de modificar a realidade apreendida considerando as evidências científicas das informações sobre os psicotrópicos e suas implicações no processo de medicalização e desmedicalização, aplicando metodologia ativas como oficinas e rodas de conversa.

9. Desenvolver soluções farmacotécnicas para os Problemas Farmacêuticos (PF) encontrados.

10. Desenvolver um piloto para o desenvolvimento de placebos para o uso clínico de psicotrópicos em situações de "desmame" com finalidade de desmedicamentalizar a criança.

11. Avaliar junto ao público alvo a efetividade das tecnologias desenvolvidas e o uso racional de psicotrópico para as crianças nos CAPS-i.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto de pesquisa apresenta como riscos a possibilidade de constrangimento ou desconforto aos participantes da pesquisa, no que se refere à abordagem no diálogo que envolvem questões pessoais e sociais ao expor as experiências com os seus filhos ou familiares. A possibilidade dos participantes se atrasarem ou não comparecerem no dia programado do grupo focal em virtude de interferências de ordem pessoal, familiar e

laboral. Possível interferência nas atividades laborais dos profissionais de saúde ou coordenadores dos CAPS-i, ocasionando atraso em atendimentos e consultas aos usuários do serviço.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ PROPESQ

Continuação do Parecer: 1.684.517

Benefícios:

O projeto de pesquisa apresenta como benefícios desenvolver orientações adequadas para lidar com o uso crônico dos psicotrópicos; contribuir para a melhoria do atendimento das crianças inseridas nos serviços de saúde mental infanto-juvenis e na atenção primária à saúde do município de Fortaleza e, os profissionais, crianças e responsáveis de forma proativa na condução do tratamento de suas crianças com maior participação nas
consultas nos grupos focais. Os participantes da pesquisa serão informados sobre os benefícios em relação à pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_725233.pdf	08/08/2016 21:01:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP2.pdf	08/08/2016 19:52:02	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoMarina.pdf	08/08/2016 19:50:45	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoAnaCrisitina.pdf	08/08/2016 19:21:06	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Outros	LattesAPSGondim.pdf	08/08/2016 17:01:49	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Outros	cartasolicitacao.pdf	08/08/2016 16:58:50	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/08/2016 16:58:14	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-275
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **E-mail:** comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ PROPESQ

Continuação do Parecer: 1.684.517

Cronograma	cronograma.pdf	08/08/2016 16:57:39	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEs.pdf	08/08/2016 16:44:33	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoIngrid.pdf	08/08/2016 16:43:55	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclacaoEmanuela.pdf	08/08/2016 16:43:41	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_preenchida.pdf	08/08/2016 16:40:37	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoJurema.pdf	04/08/2016 22:41:12	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Outros	cartaanuencia.pdf	04/08/2016 22:06:08	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoSaid.pdf	10/06/2016 22:01:33	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoHelenaCoelho.pdf	10/06/2016 22:00:45	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoDejanilson.pdf	10/06/2016 22:00:32	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoAnaPaula.pdf	10/06/2016 22:00:21	ANA PAULA SOARES GONDIM	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FORTALEZA, 18 de Agosto de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-275
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **E-mail:** comepe@ufc.br