

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**USO DE HIDRATO DE CLORAL PARA SEDAÇÃO EM UNIDADE DE
TRATAMENTO INTENSIVO PEDIÁTRICA: INDICAÇÕES, EFEITOS ADVERSOS E
FATORES DE RISCO ASSOCIADOS**

MESTRANDA: JACQUELINE KOHUT MARTINBIANCHO
ORIENTADORA: PROF^a DR^a LEILA BELTRAMI MOREIRA

Dissertação de Mestrado

PORTO ALEGRE, 2008

M379u **Martinbiancho, Jacqueline Kohut**

Uso de hidrato de cloral para sedação em unidade de tratamento intensivo pediátrica: indicações, efeitos adversos e fatores de risco associados / Jacqueline Kohut Martinbiancho ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2008. 73 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Unidades de terapia intensiva pediátrica 2. Hidrato de cloral 3. Sedativos 4. Ansiolíticos I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WS 27

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), por me oportunizar uma formação exemplar e gratuita.

A minha orientadora, Leila, pelos preciosos ensinamentos, pela dedicação e comprometimento.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter permitido a realização do estudo.

Aos colegas do Serviço de Farmácia, pelo apoio e compreensão.

Ao Dr. Carvalho e a Dra. Eliana pelo incentivo e pela ajuda na estruturação do trabalho.

Às acadêmicas Ana Paula Schweiger e Renata Rau pela dedicação durante a coleta de dados.

Aos meus pais, Jaroslav e Maria, por terem sempre indicado o caminho para a busca do conhecimento e pelos exemplos de pessoas íntegras e amigas.

Ao meu marido, Renato, pelo incentivo e apoio incondicional.

ABREVIATURAS

AAP – The American Academy of Pediatrics-Committee on Drugs

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASA – American Society of Anesthesiologists

AAG – alfa-1-glicoproteína

FDA – Food and Drug Administration

NTP – National Toxicology Program

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM – Reações adversas a medicamentos

RN – Recém-nascido

TCA – Ácido tricloroacético

TCE – Tricloroetanol

SNC – Sistema Nervoso Central

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

UTIP – Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
REVISÃO DA LITERATURA	9
1 SEDAÇÃO EM PEDIATRIA	9
1.1 OBJETIVOS DA SEDAÇÃO EM PEDIATRIA	9
1.2 EFEITOS SECUNDÁRIOS DA DOR E DA ANSIEDADE	11
1.3 NÍVEIS DE SEDAÇÃO	12
1.4 MONITORIZAÇÃO DA SEDAÇÃO	13
2 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA EM UTIP	17
2.1 PECULIARIDADES DA CRIANÇA	17
2.1.1 Composição corporal	18
2.1.2 Sistema cardiorrespiratório	18
2.1.3 Sistema urinário	19
2.1.4 Sistema digestório	19
2.1.5 Sistema Nervoso Central	20
2.1.6 Absorção de fármacos	20
2.2 CARACTERÍSTICAS DE FÁRMACOS UTILIZADOS PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA	21
2.2.1 Benzodiazepínicos	21
2.2.1.1 Midazolam	21
2.2.1.2 Diazepam	22
2.2.2 Barbitúricos	22
2.2.2.1 Tiopental	23

2.2.3 Opióides	23
2.2.3.1 Morfina	24
2.2.3.2 Fentanila	24
2.2.4 Cetamina	25
2.2.5 Hidrato de cloral	25
3 CARCINOGENICIDADE / TOXICIDADE DO HIDRATO DE CLORAL	28
4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	31
4.1 PREVALÊNCIA	31
4.2 CLASSIFICAÇÃO	32
4.3 EFEITOS ADVERSOS DO HIDRATO DE CLORAL E FATORES DE RISCO	34
5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	39
JUSTIFICATIVA	43
OBJETIVOS	44
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	45
ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS	51
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	67
ANEXOS	69
ANEXO 1 – Ficha de coleta de dados	70
ANEXO 2 – Algoritmo de Naranjo	73

INTRODUÇÃO

A sedação em Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (UTIP) tem sido reconhecida como parte essencial do manejo de crianças criticamente doentes uma vez que o ambiente hostil e a realização de procedimentos geram ansiedade e agitação.

Os objetivos da sedação em UTIP são buscar a calma e o conforto da criança e evitar o risco de desconexão de tubos e vias de acesso (1;2). A sedação inibe os efeitos neuroendócrinos provocados pelo estresse (hipertensão arterial, taquicardia, taquipnéia e hiperglicemia), que aumenta o consumo de oxigênio e dificulta a sincronização com o aparelho de suporte ventilatório (3). A utilização de analgésicos para alívio da dor secundária a intervenções cirúrgicas, procedimentos invasivos e à própria doença, aliados aos efeitos hipnóticos, depressores da respiração e do reflexo de tosse dos sedativos, favorece a adaptação do paciente à ventilação mecânica (3). Outros benefícios incluem redução do metabolismo e promoção de um sono adequado (2).

A maioria dos agentes sedativos têm ação ansiolítica, hipnótica e amnésica variável, e pobre ou nenhuma atividade analgésica. As necessidades sedativas de cada paciente mudam constantemente, dependendo da natureza e do curso da doença, da interação com outras terapias e da idade. O metabolismo da criança difere do adulto, assim como a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Mesmo assim, dificilmente são realizados estudos clínicos de eficácia e segurança de fármacos em crianças, extrapolando-se para estas os resultados obtidos em adultos (4).

O hidrato de cloral foi sintetizado por Justin Liebrich em 1832. Desde 1869 tem sido utilizado como agente sedativo-hipnótico. Sua propriedade farmacológica é conhecida desde 1948 quando foi descoberto seu principal metabólito ativo, o

tricloroetanol (TCE) (5;6). Contudo, a constatação de carcinogenicidade em roedores tem induzido alguns especialistas, incluindo a Academia Americana de Pediatria, a revisar os riscos relativos ao uso deste medicamento. O TCE tem ação carcinogênica *in vitro* e em mamíferos (7). Adicionalmente, pode predispor neonatos à hiperbilirrubinemia, diminuir a ligação de albumina à bilirrubina, contribuir para acidose metabólica e aumentar o potencial de depressão do SNC (8).

Na França, o hidrato de cloral tem indicação restrita, limitada a testes de função respiratória, ressonância magnética e tomografia computadorizada ou quando não existem alternativas medicamentosas apropriadas para tais procedimentos (9). Nos Estados Unidos, a Academia Americana de Pediatria julgou que a evidência de potencial carcinogênico é insuficiente para não recomendar o seu uso naquele país e considera o hidrato de cloral um sedativo com baixa incidência de toxicidade aguda quando administrado oralmente e utilizado na dosagem preconizada, por curto espaço de tempo (8;10). No Brasil, o hidrato de cloral está entre os fármacos utilizados para sedação nos centros de terapia intensiva pediátrica, ao lado de benzodiazepínicos e opióides.

A presente dissertação tem como objetivo descrever a utilização do hidrato de cloral para sedação em UTIP e identificar a frequência de eventos adversos e fatores de risco associados.

REVISÃO DA LITERATURA

1 SEDAÇÃO EM PEDIATRIA

Crianças admitidas em Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (UTIP) freqüentemente experimentam dor, medo, ansiedade e *delirium* resultando na Síndrome de Agitação Multifatorial, envolvendo a necessidade de uma adequada sedação e analgesia durante a sua permanência (11;12).

Além disso, a situação de internação na qual a criança se encontra, eventualmente separada dos pais, cercada de pessoas e aparelhos estranhos, em ventilação mecânica, em ambiente constantemente iluminado e ruidoso, com interrupção do ciclo sono-vigília fisiológico, gera ainda mais ansiedade e maior suscetibilidade à dor, podendo interferir nos procedimentos a serem realizados (13;14).

É sabido que a experiência da dor e a tensão a ela associadas levam a danos físicos e emocionais, que podem atrasar a recuperação e, inclusive, aumentar a mortalidade. Assim, analgesia inadequada pode influenciar o prognóstico do paciente. A ansiedade e o medo causados pela doença ou pelas intervenções usuais podem exacerbar a dor e a resposta ao estresse em crianças criticamente enfermas (15).

1.1 OBJETIVOS DA SEDAÇÃO EM PEDIATRIA

Sedação é definida como a redução controlada do nível de consciência e/ou percepção da dor mantendo os sinais vitais estáveis, uma via aérea patente e uma respiração espontânea adequada, podendo envolver hipnose (11;16;17). Os objetivos da terapia sedativa, na ausência de dor, são proporcionar ansiólise, hipnose e amnésia (11).

Além de melhorar o conforto do paciente, a sedação é útil para reduzir o estresse, facilitar os procedimentos técnicos e a realização de exames diagnósticos, além de conter a agitação que pode resultar em desconexão de vias de acesso, equipamentos de suporte à vida e de monitoramento das funções vitais. Procedimentos traumáticos e dolorosos, como punções dos mais variados sítios, cateterismos vasculares, intubação orotraqueal, sondagem vesical, diálise peritoneal, etc., são freqüentemente realizados, levando a criança à agitação, ansiedade e estresse (13). Existe uma série de fatores na relação do paciente pediátrico com a equipe médica que fazem com que a sensação dolorosa tenha diferentes conotações. Em primeiro lugar, não se pode eliminar a ansiedade, o medo e a sensação de separação do verdadeiro sentimento causado pelos procedimentos que produzem ou, que, na visão da criança produziram sensação dolorosa (14).

A dificuldade para quantificar a intensidade da dor em pacientes pediátricos e a variabilidade individual nas necessidades de sedação e analgesia diante dos estímulos externos (14) tornam seu manejo desafiante. Porém, a tendência a subestimar a dor do paciente pediátrico pode levar ao subtratamento, freqüentemente observado nos mais variados serviços (13).

Havia, até pouco tempo atrás, o conceito de que recém-nascido (RN) e lactentes jovens não teriam maturidade neurológica para conduzir, de forma adequada, os estímulos dolorosos devido à mielinização incompleta do sistema nervoso. Havia, também, a crença de que esses pacientes não teriam capacidade de armazenar em sua memória essas experiências dolorosas (13;14;18).

Sabe-se, atualmente, que esses conceitos são totalmente equivocados e que as vias aferentes corticais e sub-corticais, necessárias à percepção da dor, estão bem desenvolvidas já nas etapas finais da gestação. A densidade de nociceptores na pele de RN é igual ou maior que em adultos. A ausência de mielinização das vias aferentes

dos RN e lactentes também não serve como justificativa para o subtratamento, uma vez que essas vias igualmente se encontram desmielinizadas ou pouco mielinizadas nos adultos (13).

Além disso, as vias que ligam a medula ao Sistema Nervoso Central (SNC) estão completamente mielinizadas após 30 semanas de gestação. O córtex, assim como todas as estruturas centrais ligadas à percepção dolorosa, também se encontra com seu desenvolvimento completo ao nascimento, mostrando que as crianças, mesmo no período neonatal, são capazes de sentir, perceber e memorizar as experiências dolorosas (13). Outra razão para o subtratamento da dor em crianças reside no receio do rápido desencadeamento de fenômenos como tolerância e dependência física e psíquica após o uso de sedativos e analgésicos (13).

1.2 EFEITOS SECUNDÁRIOS DA DOR E DA ANSIEDADE

Não existe dúvida de que a sensação dolorosa e a ansiedade devam ser tratadas. O estímulo nociceptivo, associado à ansiedade produz ativação dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenais, simpático-adrenal, complemento, cascata de coagulação, interleucinas e prostaglandinas. As consequências sistêmicas são taquicardia, taquipnéia, hipertensão arterial, diaforese, hipertermia, hiperglicemia, lipólise que estão associadas a aumento indesejável do consumo de oxigênio e do gasto cardíaco.

Em um paciente hígido os efeitos produzidos pela estimulação daqueles sistemas provavelmente passam despercebidos e na maioria dos casos são bem tolerados, de forma inversa à intensidade do estímulo (14). Nos casos em que o estímulo sobrepassa os níveis de compensação pode-se produzir choque e perda de consciência. No paciente criticamente enfermo esta situação tem maior importância e a dor e ansiedade são capazes, por si só, de produzirem deterioração tanto hemodinâmica como ventilatória (14).

1.3 NÍVEIS DE SEDAÇÃO

Intervenções farmacológicas e não-farmacológicas ajudam a criança a tolerar procedimentos dolorosos ou estudos diagnósticos que requerem períodos prolongados de imobilidade (19). O nível de sedação varia conforme diferentes condições clínicas e doses.

O grau e a qualidade da sedação em uma UTIP depende da comparação dos níveis mensuráveis de sedação com o nível de sedação desejado, que é estabelecido pelos intensivistas pediátricos diariamente (20). De acordo com o *guideline* da AAP (The American Academy of Pediatrics - Committee on Drugs) de 1992, as intervenções farmacológicas são categorizadas em três níveis: sedação consciente, sedação profunda e anestesia geral (10;19;21).

Sedação consciente refere-se ao estado de depressão da consciência que “permite a manutenção dos reflexos” e “apropriada resposta à estimulação física ou comando verbal”, produzindo analgesia para procedimentos dolorosos e sincronismo entre paciente e respirador durante a retirada de ventilação mecânica (11;21;22). Sedação profunda é definida como “perda completa ou parcial dos reflexos” e a ausência de resposta à estimulação física ou comando verbal, incluindo incapacidade para manter via aérea patente e a respiração independente (11;19;21;23). Anestesia geral é o estado que associa inconsciência, amnésia, analgesia e relaxamento muscular. Os reflexos protetores estão ausentes sendo necessária a ventilação pulmonar mecânica e a monitorização de parâmetros hemodinâmicos (11;21).

A progressão da sedação ou analgesia consciente até a anestesia geral não é facilmente definida em estágios devidamente discriminados. Baixas doses de agentes opióides e sedativo-hipnóticos induzem moderada analgesia e sedação, respectivamente, com um pequeno risco de eventos adversos (11;24). Com o aumento das doses e do nível do medicamento no SNC e decréscimo da consciência, o risco de

depressão cardiorrespiratória aumenta. Estes aumentos progressivos da dose levam à sedação contínua até a perda dos reflexos das vias aéreas e a obtenção da anestesia geral (11;24). A monitorização dos sinais vitais e oximetria juntamente com equipamentos e medicamentos para reanimação cardiorrespiratória devem estar sempre à disposição durante a administração desses medicamentos (11;17).

Em 2002, foi elaborado um adendo do *guideline* reafirmando alguns princípios e modificando alguns termos utilizados em 1992. Um deles é o termo “sedação consciente”, que passou a ser chamado “sedação moderada”, já que esta terminologia é a mais utilizada pela American Society of Anesthesiologists (21;22).

1.4 MONITORIZAÇÃO DA SEDAÇÃO

A monitorização do grau de sedação é fundamental para o manejo adequado do paciente. Sedação insuficiente gera desconforto, agitação, deslocamento de sondas e cateteres, ventilação inadequada, hipertensão e taquicardia. A sedação demasiado profunda acarreta inconsciência prolongada, depressão respiratória, retardo da extubação, hipotensão, bradicardia, íleo, catabolismo protéico, imunossupressão, lesão de tecidos moles por compressão, trombose venosa profunda, igualmente prejudiciais à evolução do doente grave. Esses inconvenientes são minimizados com a monitorização dos efeitos da sedação (16).

Em revisão retrospectiva de registros de dados sobre procedimentos de sedação em um hospital pediátrico, a taxa de complicações foi de 12%, sendo que as mais registradas foram hipotensão leve (4,4%), saturação de hemoglobina < 93% (2,6%), apnéia (1,5%) e obstrução transitória da via aérea (1,3%) (19). Analgesia e sedação são situações dinâmicas que se apresentam em gradação sujeita à aferição. Na avaliação da sedação e analgesia podem-se utilizar escalas sensíveis com parâmetros

simples, acessíveis e pouco numerosos, disponíveis e passíveis de inclusão entre os controles regulares do estado clínico do doente grave (17) .

Ao contrário do que ocorre nas unidades de tratamento intensivo de adultos, não existe um padrão-ouro de sedação disponível para UTIPs. Diversas escalas têm sido aplicadas na avaliação da sedação (25). Muitas das categorias destas escalas são baseadas no julgamento dos níveis de consciência. Entre elas encontram-se modificações da Escala de Coma de Glasgow, as Escalas de Addenbrooke e Cook, e a de Ramsay que é a mais utilizada mundialmente, principalmente em unidades de terapia intensiva de adultos (16;17;25).

A escala de Ramsay (Quadro 1) compreende seis pontos de avaliação: três avaliando o nível de alerta e três, o nível de adormecimento do paciente dependente da resposta a uma batida leve na glabella ou a um estímulo sonoro (16;17;25). É simples e rápida de aplicar, mas não foi validada em crianças, nem é útil em pacientes relaxados. Além disso, utiliza estímulos auditivos e dolorosos para avaliar a resposta, o que aumenta a subjetividade em sua avaliação (3).

Quadro 1: Escala de Ramsay.

1. Ansiedade e / ou agitação
2. Tranqüilidade, cooperação e orientação
3. Responsividade ao comando verbal
4. Resposta franca à estimulação auditiva ou compressão da glabella
5. Resposta débil à estimulação auditiva intensa ou compressão da glabella
6. Irresponsividade

Há sistemas de avaliação da sedação direcionados para uso pediátrico. Dentre eles, Hartwig, COMFORT, Escala da Universidade de Michigan e, recentemente, uma

para neonatos, a Escala de Dor, Agitação e Sedação Neonatal. Até o momento, a escala COMFORT parece o sistema de escore mais prático, embora mais demorado, para ser utilizado em UTIP (25). Esta escala não requer aplicação de estímulo e foi originalmente desenvolvida para avaliar a angústia em ambientes de UTIPs, particularmente crianças em ventilação mecânica. Foi validada para calcular a dor pós-operatória em crianças abaixo de 3 anos de idade (25;26), mas não para crianças com relaxamento muscular (3). Além disso, inclui variáveis como a frequência cardíaca e a tensão arterial, que se alteram no paciente grave por outros fatores.

Na escala COMFORT são considerados 8 itens de desconforto fisiológico ou ambiental (Quadro 2). Escore menor que 17 indica sedação excessiva; valores entre 17 e 26, sedação adequada e maiores que 26, sedação insuficiente (11;16). Um recente trabalho descreveu a escala COMFORT BEHAVIORAL, simplificada e de igual validade à escala original, na qual foram eliminadas as variáveis fisiológicas (16). A avaliação da dor na UTIP é muito mais difícil, sobretudo em pacientes com sedação submetidos à ventilação mecânica. Em muitas ocasiões, não é possível distinguir entre dor e ansiedade, e ambas devem ser tratadas simultaneamente (3).

Quadro 2: Escala COMFORT

1. Alerta	
Sono profundo	1
Sono leve	2
Cochilando	3
Totalmente acordado e alerta	4
Hiperalerta	5
2. Calma/agitação	
Calmo	1
Levemente	2
Ansioso	3
Muito ansioso	4
Pânico	5
3. Resposta respiratória	
Sem tosse e respiração espontânea	1
Respiração espontânea com pouca ou nenhuma resposta à ventilação	2
Tosse ocasionalmente ou resistência ao respirador	3
Respira ativamente contra o respirador ou tosse regularmente	4
Briga com o respirador, tosse ou sufocação	5
4. Movimento físico	
Sem movimento	1
Movimento leve ocasional	2
Movimento leve freqüente	3
Movimento rigoroso limitado às extremidades	4
Movimento vigoroso tronco e cabeça	5
5. Linha de base da pressão arterial (pressão arterial média)	
Pressão abaixo da linha de base (LB)	1
Pressão arterial consistentemente na LB	2
Elevações infreqüentes de 15% ou mais (1-3 durante o período de observação)	3
Elevações freqüentes de 15% ou mais (mais de 3) acima da LB	4
Elevação sustentada maior que 15%	5
6. Linha de base da freqüência cardíaca (FC)	
FC abaixo da LB	1
FC consistentemente na LB	2
Elevações infreqüentes (1 a 3) de 15% ou mais acima da LB, durante o período de observação	3
Elevações freqüentes (>3) de 15% ou acima da LB	4
Sustentada maior que 15%	5
7. Tônus muscular	
Músculos totalmente relaxados sem tônus	1
Tônus reduzido	2
Tônus normal	3
Tônus aumentado e flexão de extremidades	4
Rigidez muscular extrema e flexão de extremidades	5
8. Tensão facial	
Músculos faciais totalmente relaxados	1
Músculos faciais com tônus normal, sem tensão facial evidente	2
Tensão evidente em alguns músculos da face	3
Tensão evidente em todos os músculos da face	4
Músculos faciais contorcidos	5

2 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA EM UTIP

O sedativo ideal deve ter rápido início de ação, ser de fácil administração, de ação e duração previsíveis, com poucos efeitos adversos e uma rápida recuperação. Tal produto não existe, e por esta razão a escolha do agente sedativo-hipnótico deve ser baseada nas necessidades de cada paciente (27). Como ocorre com a sedação, não existe um analgésico universal. Um estudo recente demonstrou que 44% das crianças recordavam as experiências dolorosas sofridas durante a estadia na UTIP (3).

Os agentes sedativos e analgésicos mais utilizados em UTIP são os benzodiazepínicos (midazolam e diazepam), hidrato de cloral, opióides (morfina e fentanila), barbitúricos (tiopental) e cetamina (2;28-30). A seleção do medicamento depende de diversos fatores, como idade, doença e disfunção orgânica (3).

2.1 PECULIARIDADES DA CRIANÇA

Do ponto de vista sanitário, o termo “pediatria” se aplica a indivíduos com idade inferior a 18 anos (31), os quais podem ser classificados segundo a idade, como visto na tabela 1. A absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um medicamento sofrem sensíveis alterações de acordo com o estágio de desenvolvimento do organismo humano. Parâmetros fisiológicos normais e algumas características peculiares às diferentes faixas etárias devem ser conhecidas (32) para adequada seleção, administração e monitoramento dos efeitos desejados e efeitos adversos dos medicamentos.

Tabela 1. Estágios de desenvolvimento e composição corporal de acordo com a idade.

	Faixa etária	Água corporal	Gordura corporal
Neonatos	0-28 dias	-	-
Recém-nascido prematuro	Idade gestacional < 38 semanas	80-90%	< 20%
Recém-nascido a termo	Idade gestacional de 38 a 42 semanas	70-80%	20-25%
Lactentes	28 dias a 1 ano	60-70%	20-25%
Crianças	1 a 12 anos	55-60%	15-20%
Adolescentes	13 a 18 anos	-	15-25%
Adultos	> 18 anos	55%	-

2.1.1 Composição corporal

A composição corporal é variável conforme a faixa etária, (Tabela 1) diferenciando-se, fundamentalmente, em relação ao conteúdo de água, gordura e proteínas plasmáticas (31). Entre os constituintes do corpo, a água é o que representa maior volume, correspondendo a 80% do peso do recém-nascido, diminuindo para 65% no final do primeiro ano e atingindo 55% no adulto. Isso determina a necessidade de maiores dosagens de medicamentos hidrossolúveis em crianças em relação aos adultos (32).

2.1.2 Sistema cardiorrespiratório

A frequência respiratória varia de 30 a 40 movimentos por minuto (mrm) nos seis primeiros meses de vida até 15 a 20 mrm, característica do adulto, atingida ao redor dos 10 anos de vida. A frequência cardíaca também é mais elevada inicialmente, com valores de 110 a 150 batimentos por minuto (bpm) no recém-nascido, até situar-se ao redor dos 60 a 80 bpm, próprio do adulto (31). A pressão arterial sofre evolução inversa

dos parâmetros anteriores, partindo de valores de 80/50 mmHg nos primeiros dias de vida até alcançar 130/80 mmHg ao final da adolescência (31).

2.1.3 Sistema urinário

O rim é o principal órgão envolvido na excreção dos fármacos e seus metabólitos. Ao nascimento, a função renal é limitada devido à imaturidade anatômica e funcional dos rins (32). A maturação dos distintos processos - filtração glomerular, reabsorção e excreção tubulares - ocorre progressivamente.

No primeiro mês de vida, a filtração glomerular é apenas 30% da do adulto (por unidade de superfície) ou um quarto a um terço do esperado (32), mas eleva-se rapidamente em poucos meses após o nascimento até atingir valores definitivos ao redor dos 2 a 3 anos de idade (31).

2.1.4 Sistema digestório

O fígado constitui 5% do peso corporal do recém nascido, não ultrapassando 2% do peso na vida adulta (31). É a principal sede do metabolismo dos medicamentos, transformando fármacos lipossolúveis em metabólitos hidrossolúveis que serão eliminados através dos rins. Os fármacos apresentam alto ou baixo coeficiente de extração hepática. Os de alto coeficiente (p. ex: fentanil, morfina), têm eliminação dependente do fluxo sanguíneo hepático, enquanto as de baixo (p. ex: sufentanila, alfentanila) dependem da fração livre no plasma (33).

O fluxo sanguíneo hepático é reduzido por diversos fatores como aumento da pressão intrabdominal, ventilação com pressão positiva, hipoxemia, hipercarbia, aumento de catecolaminas, bloqueadores beta-adrenérgicos, anestesia geral, anestesia regional e persistência do ducto venoso fetal. Este pode persistir de 6 a 11 dias após o nascimento (33).

Medicamentos administrados parenteralmente fixam-se a duas proteínas de conjugação produzidas no fígado: a albumina, que se liga a ácidos fracos (ex: ácido valpróico) e alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), que se liga a bases fracas (ex: opióides). As taxas baixas de AAG nos recém-nascidos elevam o nível plasmático de opióides, podendo provocar depressão respiratória (33). A função exócrina do pâncreas atinge maturidade ao longo do primeiro ano de vida, exceto as enzimas envolvidas na digestão dos hidratos de carbono que se encontram maduras ao nascimento (31).

2.1.5 Sistema Nervoso Central

O tecido nervoso cresce rapidamente nos primeiros dois anos e, depois um pouco mais lentamente, para atingir, aos oito anos, 90% da quantidade que terá na vida adulta. No segundo mês de vida fetal, o SNC corresponde a 1/4 do peso total de corpo, mas ao nascer, atinge apenas 1/10, aos cinco anos 1/20, e 1/50 na vida adulta. A mielinização inicia-se no quarto mês de vida fetal. A barreira hematoencefálica é mais permeável no período de lactente que posteriormente (34).

2.1.6 Absorção de fármacos

A maioria dos fármacos administrados por via oral é absorvida no intestino delgado. Portanto, a motilidade afeta tanto a velocidade quanto a extensão da absorção de um fármaco (35). Geralmente, neonatos a termo exibem um maior tempo de esvaziamento gástrico em relação ao adulto, porém, os padrões de motilidade gastrintestinal são similares. Quanto ao recém-nascido prematuro, além de apresentar um maior tempo de retenção gástrica, a motilidade intestinal exhibe padrões desordenados (36). Os dados disponíveis sobre a absorção retal de fármacos em crianças são escassos, entretanto, é comprovado que esta via pode ser tão eficaz quanto a via oral. A superfície retal é pequena, mas muito vascularizada, servindo como

via alternativa para administração de fármacos quando náuseas, vômitos e convulsões impedem a utilização da via oral (35).

2.2 CARACTERÍSTICAS DE FÁRMACOS UTILIZADOS PARA SEDAÇÃO E ANALGESIA

2.2.1 Benzodiazepínicos

Benzodiazepínicos são agentes altamente lipofílicos, com propriedades ansiolíticas, sedativo-hipnóticas amnésicas, músculo-relaxantes e anticonvulsivantes (10;37;38).

2.2.1.1 Midazolam

É o benzodiazepínico de escolha para sedação a curto prazo na UTI devido à sua breve meia-vida de eliminação (1 a 2 horas). Possui a maior lipossolubilidade, o início mais rápido (2-3 min) e a mais breve duração de ação (45-60 min) de todos os benzodiazepínicos quando administrados pela via intravenosa. É quatro vezes mais potente que o diazepam (15).

O midazolam é comumente administrado em infusão contínua. Contudo, freqüentemente se acumula e produz sedação excessiva após períodos de infusão prolongados (mais de 48 horas) (7;10;39). A dose inicial de midazolam usada para sedação em infusão contínua precisa ser reduzida em crianças criticamente doentes com menos de 3 anos de idade, pois a depuração plasmática é baixa nestes pacientes (7). Requer cautela quando administrado em *bolus* em crianças com instabilidade hemodinâmica, devido a sua potencial ação hipotensora (23). Os benzodiazepínicos não produzem analgesia e para procedimentos dolorosos geralmente administra-se midazolam associado a algum opióide. Entretanto, deve-se ter muita cautela quando

utilizados juntos, pois os riscos de hipóxia e apnéia são significativamente maiores do que quando administrados separadamente (40). Depressão respiratória e reações paradoxais têm sido observadas com midazolam em crianças (7).

2.2.1.2 Diazepam

É o benzodiazepínico de ação prolongada mais conhecido e de mais baixo custo, com propriedades anticonvulsivantes, sedativas, relaxantes musculares e amnésicas (7). É pouco hidrossolúvel, sendo a absorção errática e incompleta após a administração intramuscular. Doses repetidas causam sedação prolongada, o que pode ser interessante em pacientes em ventilação mecânica (15;39). Após uma dose única intravenosa de diazepam, o início da sedação ocorre em 1 a 2 minutos, e o efeito sedativo dura 6 a 12 horas (39).

A principal toxicidade dos benzodiazepínicos é a depressão da consciência. Depressão respiratória e hipotensão ocasionalmente podem ocorrer com altas doses e administração parenteral (7). Embora a ventilação não seja suprimida em indivíduos normais, a sedação excessiva tem sido associada a um desmame tardio da ventilação mecânica em pacientes criticamente enfermos (39).

2.2.2 Barbitúricos

São potentes hipnóticos e anticonvulsivantes. São depressores gerais do SNC e doses altas resultam em estado de anestesia geral. Entretanto, os barbitúricos tem sido substituídos pelos benzodiazepínicos em UTIPs devido a seu efeito depressor cardiorrespiratório, desenvolvimento de dependência e indução de enzimas hepáticas (23).

2.2.2.1 Tiopental

É um barbitúrico de curta ação, de uso intravenoso, geralmente utilizado para indução da anestesia geral, possuindo um perfil seguro. Pode ser usado também como anestésico único para manter a anestesia em pequenos procedimentos com mínimo estímulo doloroso e empregados como medicamento de escolha entre os barbitúricos para facilitar diagnósticos de imagem em crianças com 3 anos de idade ou mais (40).

Altamente lipossolúvel, quando administrado intravenosamente pode produzir inconsciência em 30 segundos, dependendo da dose (7;40). Via de regra, o uso de infusões de tiopental requer a disponibilidade de vasopressores (adrenalina, noradrenalina ou dopamina) e suporte ventilatório (15).

2.2.3 Opióides

Continuam sendo os agentes mais utilizados para o controle da dor em UTIP. Atuam ligando-se aos receptores endógenos específicos localizados no SNC e órgãos periféricos. Os opióides são capazes de modular a transmissão dos impulsos da dor até o nível muscular em virtude da ampla distribuição dos receptores nos neurônios (23;30;37). A analgesia ocorre em doses mais baixas que a sedação e hipnose. Existe uma ampla variação na resposta analgésica de indivíduo para indivíduo (23;39).

Clinicamente, os opióides não eliminam a sensação dolorosa e, sim, minimizam o sofrimento que a acompanha. Com frequência, os pacientes referem que a dor, embora ainda presente, é mais tolerável (37). Alguns efeitos indesejáveis dos opióides são disforia e agitação, especialmente em crianças sem dor, náuseas e vômitos, miose, depressão respiratória dose-dependente, hipotensão, atividade anti-peristáltica, rigidez muscular generalizada. Também ocorre tolerância ao efeito analgésico, síndrome de abstinência após suspensão e dependência, menos frequentemente (23;41;42).

2.2.3.1 Morfina

É um potente analgésico, freqüentemente usado em pós-operatório, em situações associadas a dores intensas e na manutenção de pacientes em ventilação mecânica. O início do efeito analgésico, após administração intravenosa, dá-se em 10 a 15 minutos. A depuração e o tempo de meia-vida (2 a 4 horas) igualam-se aos valores dos adultos ao redor dos 6 meses de vida (15;43). Por ser o opióide de mais baixa lipossolubilidade, penetra lentamente no cérebro, retardando o início do efeito clínico (30).

A vasodilatação produzida pela morfina pode resultar em hipotensão, principalmente quando administrada em *bolus*. A descontinuação da infusão está associada com o fenômeno de abstinência. Os sinais e sintomas incluem dilatação da pupila, lacrimejamento, transpiração, piloereção, hipertensão, vômitos, dor abdominal, diarreia, febre, dores musculares e nas articulações e mudanças na conduta (30).

2.2.3.2 Fentanila

Fentanila é um potente opióide sintético sem propriedades ansiolíticas e amnésicas intrínsecas, com rápido início de ação e, mesmo quando grandes doses são empregadas, não provoca instabilidade cardiovascular relevante embora provoque diminuição da freqüência cardíaca (10;15;43). Uma única dose intravenosa tem rápido início de ação (< 30 segundos) e um pico em 2-3 min e uma duração clínica breve (20 a 40 minutos). Os efeitos podem ser revertidos com antagonistas opióides (naloxona) (10).

O fentanila é quarenta vezes mais lipossolúvel que a morfina, de modo que é captado no SNC muito mais facilmente. Isto o torna um analgésico mais potente que a morfina (cerca de 100 vezes). Pode ter um tempo de meia-vida de até 21 horas (15;39). É o preferido como opióide de curta ação entre os tradicionais de longa duração,

meperidina e morfina (10;40). A administração concomitante de antieméticos não é necessária uma vez que vômitos são infreqüentes . Este opióide causa prurido na área nasal, o que pode interferir com algum procedimento (40). O efeito adverso mais temido é a rigidez da parede torácica, que está relacionada com a dose administrada (> 5 mcg/kg em *bolus*) e a velocidade de infusão (10;15).

2.2.4 Cetamina

É um agente anestésico dissociativo, com marcado efeito analgésico e propriedades amnésicas (15;23;40). A cetamina preserva o tônus muscular e os reflexos protetores das vias aéreas superiores. Por seu rápido início e curta duração (5 a 10 minutos), torna-se um sedativo/analgésico ideal para procedimentos breves, sendo a via intravenosa a preferida. Nenhum outro medicamento anestésico oferece efeitos farmacodinâmicos desejáveis (amnésia, analgesia, sedação e estabilidade cardiovascular) como a cetamina (23;38).

A infusão de cetamina é preferida para manter analgesia e sedação quando as tradicionais combinações de opióides e benzodiazepínicos apresentam efeitos adversos (23;44). A sua eficácia para sedação consciente em crianças é similar ou melhor que outros medicamentos, como o midazolam (44).

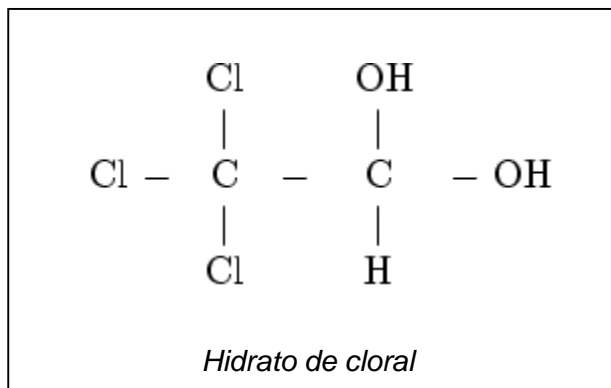
No entanto, antes de decidir utilizar a cetamina devem ser considerados os efeitos adversos como depressão respiratória dose-dependente, estimulação cardiovascular, resistência vascular pulmonar, pressão intracraniana e efeitos neuropsiquiátricos (7;23;40). O aumento de secreção na via respiratória é observada frequentemente após a administração de cetamina (15).

2.2.5 Hidrato de cloral

Fórmula química: $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$

Peso molecular: 165.40

Sinônimos: monohidrato de tricloroacetaldeído; 1,1,1-tricloro-2,2-etanodiol; 2,2,2-tricloro-1,1-etanodiol (7;45;46).



Propriedades químicas e físicas: Hidrato de cloral é um composto cristalino, claro, solúvel em água, acetona e metil-etil-cetona e fracamente solúvel em turpentina, éter de petróleo tetracloreto de carbono, benzeno e tolueno. Possui um odor aromático, penetrante e levemente picante, sabor ligeiramente amargo e cáustico. Estável em solução aquosa neutra, mas sob condições alcalinas decompõem-se em clorofórmio e ácido fórmico (7;45;46).

O hidrato de cloral é um subproduto da cloração da água, sendo sua forma anidra, o cloral, é utilizada como intermediário sintético nos produtos de inseticidas e herbicidas. É um agente sedativo-hipnótico, sem propriedades analgésicas, cujas propriedades farmacológicas lembram os barbitúricos. A par da indicação como hipnótico, o hidrato de cloral é usado para produzir sedação em crianças submetidas a procedimentos diagnósticos, odontológicos e outros procedimentos desconfortáveis e

no tratamento preventivo ou supressor dos sintomas de abstinência alcoólica (6;38;47;48).

É rapidamente e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal através da administração oral, e imediatamente convertido em tricloroetanol. O efeito sedativo-hipnótico aparece dentro de 15 a 60 minutos (5;6;27). O pico médio de sedação é em torno de 30 minutos com tempo de recuperação de 1 a 2 horas e a duração de ação de 60 a 120 minutos, podendo ser prolongado na presença de disfunção renal ou hepática. A administração retal é erraticamente absorvida e não recomendada (10;30).

A concentração plasmática necessária para sedação ou efeito hipnótico é desconhecida (49). Os seus principais metabólitos, o tricloroetanol (TCE) e o ácido tricloroacético (TCA) são produzidos pelos hepatócitos e eritrócitos. O pico de concentração plasmática do TCE ocorre 20 a 60 min após administração oral. O tempo de meia-vida do TCE é de 4 a 12 h e a do TCA é de 89 a 94h (50). O tempo de meia-vida em neonatos e crianças com idade de 1 mês a um ano é de três a quatro vezes maior do que em crianças acima desta faixa etária. Sua afinidade por lipídios é alta e é eliminado principalmente pelos rins (5;7;45). A dose usual para hipnose em crianças é de 25 a 50 mg/kg/dia (máximo 500 mg/dose) dividida de 6/6 ou de 8/8 h. A dose recomendada para sedação em procedimentos é de 25 a 100 mg/kg.

Uma das maiores desvantagens do hidrato de cloral é que a sedação não é reversível. Por ter um tempo de meia-vida longo, é necessário um período de observação maior durante a recuperação, sendo que o comprometimento motor e a letargia podem persistir por mais de um dia (27). O TCE, composto potencialmente carcinogênico, é o metabólito ativo do hidrato de cloral, responsável pelo efeito sedativo. Em humanos, 92% do hidrato de cloral administrado é convertido em TCE e 8% é convertido diretamente em TCA (48;51;52).

3 CARCINOGENICIDADE /TOXICIDADE DO HIDRATO DE CLORAL

O hidrato de cloral é corrosivo à pele e membranas mucosas em humanos. Doses terapêuticas podem causar reações alérgicas na pele e gastrite com náuseas e vômitos (45;53;54). Superdosagem pode causar efeito corrosivo na mucosa orofaríngea, portanto, atenção especial deve ser tomada com protocolos de uso e administração em crianças (54). Os efeitos tóxicos são caracterizados por depressão respiratória e hipotensão. Em bebês prematuros, o hidrato de cloral ou seus metabólitos podem inibir a ligação da bilirrubina com a albumina sérica, aumentando o risco de *kernicterus* (45).

O uso habitual pode resultar no desenvolvimento de tolerância e dependência. A utilização crônica assemelha-se ao alcoolismo e a suspensão brusca pode resultar em delírio e convulsões. Pode ocorrer dano hepático, renal e cardíaco. A dose letal estimada em humanos é de 5 a 10g. Entretanto, existem relatos de sobrevida ocorrida após dose de 30g e morte após administração de aproximadamente 4g (45;48). Doses repetidas de hidrato de cloral estão associadas com colestase em recém-nascidos, no qual diminuem a taxa de depuração de bilirrubina conjugada (45).

Em 1986 o *guideline* sobre câncer (U.S.EPA,1986), considerava o hidrato de cloral pertencente ao Grupo C, ou seja, teria a possibilidade de ser carcinogênico em humanos. Em 1996 o mesmo *guideline* sugeriu a existência de evidências de carcinogenicidade em humanos através da administração oral de hidrato de cloral (51;52). A genotoxicidade do hidrato de cloral tem sido testada *in vivo* e *in vitro* em variados ensaios. Quando testado em ratos, o hidrato de cloral foi aneugênico em eritrócitos e espermatozóides e induziu micronúcleos em espermatozóides causando dano cromossômico, particularmente aneuploidia. Agentes químicos que induzem aneuploidia *in vivo* ou *in vitro* são conhecidos como aneugênicos e a aneuploidia em células somáticas está associada diretamente com o desenvolvimento de câncer (53).

O National Toxicology Program (NTP) descreve os resultados dos experimentos individuais categorizando em níveis de evidência de atividade carcinogênica. Segundo definição do NTP, *alguma evidência de atividade carcinogênica* existe quando os estudos mostram aumento de incidência de neoplasias (benignas, malignas ou combinadas), mas não consegue estabelecer uma relação causal definitiva (45).

O hidrato de cloral foi selecionado para estudos pela Food and Drug Administration (FDA) por causa de sua difundida exposição em humanos e seu potencial de hepatotoxicidade e toxicidade química (45). Por dois anos, um grupo de 120 ratos machos receberam hidrato de cloral em doses de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg, 5 dias por semana, por 105 semanas. Verificou-se que existem algumas evidências de atividade carcinogênica do hidrato de cloral em ratos machos B6C3F1 baseadas no aumento da incidência de adenoma hepatocelular ou carcinoma nos ratos.

De cinco estudos em ratos machos, citados no relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), dois não demonstraram aumento de tumores em qualquer sítio. Os três outros estudos demonstraram aumento da incidência de tumores hepáticos. Estes dados são sugestivos de carcinogenicidade em ratos machos, mas não permitem estabelecer o risco para seres humanos (51).

Num único estudo realizado com 18 crianças (53) que receberam hidrato de cloral em doses de 50 mg/kg, foi observado efeito genotóxico nos linfócitos. As culturas de linfócitos apresentaram significativo aumento de trocas de cromátides irmãs e freqüência de micronúcleos após administração de hidrato de cloral em crianças. O ácido tricloroacético e o tricloroetanol, que são metabólitos primários do hidrato de cloral, demonstraram gerar radicais livres e induzir peroxidação lipídica. Suspeita-se que a peroxidação lipídica destes metabólitos seja a razão das alterações nas funções celulares e no dano genotóxico. Não há conclusões definitivas sobre a indução de tumores em humanos através da ação mutagênica do TCE. Mais pesquisas, incluindo o

desenvolvimento e a utilização de novas técnicas, são necessárias para definir o risco destes eventos resultantes da exposição ao TCE (55;56).

4 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

4.1 PREVALÊNCIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamentos (RAM) como sendo qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um fármaco observado com doses terapêuticas habituais em seres humanos para fins de tratamento, profilaxia ou diagnóstico (49).

Dessa forma, as RAM são um problema importante na prática do profissional da área da saúde, pois além de aumentarem significativamente o tempo de internação, podem afetar a qualidade de vida do paciente, atrasar o tratamento ou até apresentar-se como uma falha na terapia empregada (49). Pacientes pediátricos constituem um grupo vulnerável no que diz respeito à prescrição racional de medicamentos, visto que novos medicamentos são lançadas no mercado ainda com limitadas experiências nesta faixa etária (57).

Estudos indicam que em unidades hospitalares pediátricas existe um potencial três vezes maior de ocorrência de eventos adversos do que em unidades de adultos. Apesar disso, por motivos legais, éticos e econômicos, as crianças são excluídas dos ensaios clínicos para desenvolvimento de novos medicamentos, ficando seu uso e doses a critério da equipe médica (58). A incidência de reações adversas em crianças hospitalizadas varia de 4,37% a 16,78%. Considerando os riscos associados, a polifarmácia é um potencial preditor de eventos adversos devido a associação entre os numerosos medicamentos (57).

Em meta-análise publicada em 2001 (59) Impiccioatore et al., revisando a literatura médica publicada entre 1966 e 2000, identificaram apenas 21 estudos prospectivos sobre incidência de RAM em crianças hospitalizadas. Ressalta-se no trabalho que 12% das RAM foram fatais ou colocaram em risco a vida dos pacientes e

que o uso concomitante de vários medicamentos e o número médio de medicamentos administrado por criança explicariam essa elevada ocorrência de RAM. Um aspecto adicional evidenciado em alguns trabalhos associa uma maior frequência de RAM ao uso, em crianças, de medicamentos não licenciados para uso pediátrico bem como ao emprego de produtos para indicações diferentes das especificações autorizadas no registro (*off label*) (59).

Os fatores que predis põem às reações adversas são similares aos dos adultos, mas podem aumentar pelas diferenças de idade e funções fisiológicas, diferenças no padrão da doença e no tamanho do paciente (57). Em uma UTI, a incidência de eventos adversos é maior, uma vez que esta aumenta exponencialmente com o número de medicamentos administrados e as prescrições nesta unidade são polimedicamentosas. O uso de 20 ou mais medicamentos aumenta o risco de reação adversa em 45% (60).

4.2 CLASSIFICAÇÃO

O estabelecimento da causalidade entre o uso do medicamento e as reações adversas é um processo complexo. Muitos dos métodos utilizados para avaliar a causalidade têm sido publicados e baseiam-se em dados relacionados com a história clínica do paciente, combinando critérios como a relação temporal entre os sintomas, a administração do medicamento e informações obtidas na literatura científica (61). Em todos os casos revisa-se o reaparecimento do evento quando readministrado o medicamento e se o paciente melhorou quando da suspensão do mesmo (61).

Com o objetivo de organizar e estabelecer uma relação de causalidade entre a administração do medicamento e o aparecimento da reação adversa, são utilizados algoritmos, ou tabelas de decisão. Existem pelo menos 29 algoritmos ou escalas diferentes (61). Os algoritmos partem, em geral, da definição de reações adversas da OMS, a qual exclui falência terapêutica, envenenamento acidental ou proposital e o

abuso. Consistem em uma seqüência lógica de perguntas e uma escala de classificação que permite estabelecer a causalidade por categorias. A aplicação desses algoritmos deve permitir o estabelecimento da força da relação causal, ou seja, qual o grau de certeza desta relação (62). Entre os algoritmos mais difundidos em nosso meio encontram-se o de Karch e Lasagna, que consiste em um número de questões fechadas a serem respondidas de forma dicotômica. Deve-se considerar, como uma limitação deste método, o fato de uma RAM só poder ser julgada como definida se houver re-exposição ao medicamento, o que raramente é o caso (62).

Naranjo e col, utilizando critérios semelhantes, porém mais detalhados, atribuíram valores numéricos às respostas e o somatório dos valores obtidos indicará a força da causalidade (62) (anexo 2). De acordo com o somatório total das pontuações, a “força” da relação causal pode ser classificada como segue (63;64):

- Definida: não existe(m) outro(s) possível(is) fator(es) causador(es) que pode(m) ter sido contributivo(s).

- Provável: seqüência temporal razoável a partir da administração do medicamento; padrão conhecido de resposta para o medicamento suspeito; confirmada pelo teste de suspensão do tratamento; não pode ser razoavelmente explicada pelo quadro clínico do paciente.

- Possível: seqüência de tempo razoável, desde a administração do medicamento; padrão de resposta conhecido em relação ao medicamento suspeito; poderia ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou por outras terapias administradas ao paciente.

- Duvidosa: relação temporal não existente ou muito duvidosa; outro(s) fator(es) que possível ou certamente possa(m) ser causador(es) da reação.

Este método foi testado por grupos de diferentes observadores e apresentou um alto grau de concordância quanto aos diagnósticos. Uma vantagem adicional é que

permite decidir, entre vários fármacos utilizados, qual teria maior probabilidade de ser o desencadeador da RAM. Contudo, a rigidez dos critérios para se categorizar uma relação causal como definida permanece sendo uma de suas limitações práticas (62).

Os algoritmos têm sido criticados por serem subjetivos, imprecisos e baseados fundamentalmente no julgamento clínico. Daniel J. Michael analisou três algoritmos, Kramer, Naranjo e Jones e recomenda a utilização do algoritmo de Naranjo pela sua simplicidade e o pouco tempo que consome para resolvê-lo (61). Apesar de ser o algoritmo mais utilizado na prática clínica, suas propriedades psicométricas em pacientes críticos não têm sido muito estudada. Segundo recente estudo que avaliou a confiabilidade e validade na determinação das RAM em unidade de cuidados intensivos, concluiu-se que o algoritmo de Naranjo necessita de modificações para seu uso em UTI (63).

Qual o melhor algoritmo e como evitar variáveis de confusão nos processos de avaliação da causalidade são perguntas difíceis de responder, pois sempre existem estas variáveis como a presença de outros medicamentos e o momento do evento adverso, as patologias de base, o desenvolvimento do evento e a dúvida do prescritor sobre uma eventual relação de causalidade (61).

4.3 EFEITOS ADVERSOS DO HIDRATO DE CLORAL E FATORES DE RISCO

Aproximadamente 80% dos eventos adversos relatados com sedação em crianças estão relacionados com comprometimento respiratório (50). Existem também os efeitos paradoxais da sedação, erros de administração e indicações inadequadas ou desnecessárias (43). Uma avaliação inadequada do paciente em relação às doenças de base, assim como a monitorização e um treinamento inadequado do médico são fatores contribuintes para ocorrência de efeitos adversos (17). As situações médicas

associadas com um maior risco de complicações cardiorrespiratórias após administração de opióides e sedativos podem ser vistas na tabela 2.

Tabela 2: Situações médicas associadas com um maior risco de complicações cardiorrespiratórias após administração de opióides e sedativos.

- Crianças < 3 meses de idade
 - Crianças prematuras < 60 semanas de idade pós-concepção
 - História de apnéia ou alteração do controle da respiração
 - Alterações das vias aéreas (hipertrofia de adenóide, alteração anatômica da via aérea)
 - Doença respiratória aguda ou crônica (displasia broncopulmonar, fibrose cística, hiperreatividade brônquica)
 - Doença cardiovascular aguda ou crônica (instabilidade hemodinâmica, cardiopatias congênitas, miocardiopatias)
 - Obnubilação
 - Doença neuromuscular
 - Lesão neurológica ou condição neurológica crônica
 - Hipertensão intracraniana
 - Doença hepática ou renal
-

Apesar do hidrato de cloral ter boa margem de segurança, pode causar obstrução e depressão respiratória, especialmente em altas doses (75 a 100 mg/kg) (10). Os eventos adversos com dose de 80mg/Kg variam de zero a 20,1% e incluem queda de saturação de O₂ da hemoglobina (6%), vômitos (6%) e reação paradoxal (1,9%) (65). Os eventos respiratórios (2,9%) nas doses de 50 a 100 mg/kg são menores quando comparados com os que ocorrem com o pentobarbital (12,1%) e o propofol (13,6%) quando utilizados para analgesia e sedação em procedimentos de diagnósticos por imagem (66). Os sintomas de intoxicação aguda incluem coma,

hipotensão, respiração lenta ou rápida superficial, hipotermia, flacidez muscular, miose e letargia. Doses maiores que 2g já podem produzir sintomas de intoxicação (6).

As reações adversas em doses terapêuticas incluem vômitos (4%), efeito paradoxal, hiperatividade (6%) e depressão respiratória moderada (4%). Foi demonstrado dano hepático (icterícia) e dano renal (albuminúria) (27), e também pode ocorrer hiperbilirrubinemia (bilirrubina direta e indireta), provavelmente como resultado do deslocamento da bilirrubina dos sítios de ligação com a albumina (67). A ação irritativa do hidrato de cloral manifesta-se como náusea, vômito, esofagite, gastrite hemorrágica, necrose gástrica e enterite, principalmente quando ingerido de estômago vazio (27). Dados da literatura sobre ocorrência de efeitos adversos do hidrato de cloral provém fundamentalmente de estudos que envolvem sedação para realização de procedimentos de curta duração. Morte e lesão neurológica permanente tem sido relatados com uso de hidrato de cloral em procedimentos ambulatoriais (68).

Estudo prospectivo (69) que avaliou os fatores de risco e efeitos adversos associados com a sedação de crianças realizada por profissionais não-anestesiologistas, incluindo 1140 crianças entre 2,9 e 3,7 anos, demonstrou que 239 crianças (20,1%) apresentaram algum evento adverso, sendo que em 150 (13,2%) foi relacionado com sedação inadequada e em 63 (5,5%) houve queda de saturação de oxigênio da hemoglobina. Em 854 casos (74,9%) o hidrato de cloral foi o único sedativo utilizado, nas doses de 21 a 132 mg/Kg. Das crianças que receberam hidrato de cloral, 46 (5,4%) apresentaram queda de saturação de oxigênio da hemoglobina (< 90%) e 18 (2%) apresentaram outras reações adversas (6 crianças, reação paradoxal e 12 crianças, vômitos).

Em estudo retrospectivo com 282 crianças submetidas à sedação para os procedimentos de tomografia cerebral ou de tórax, eletroencefalograma ou ecocardiograma, o risco absoluto de sedação prolongada foi de 8,9% (70). Hipoxemia

moderada (saturação da hemoglobina de 90 a 95%) resolveu-se espontaneamente sem qualquer intervenção terapêutica em 9% das crianças que receberam hidrato de cloral quando submetidas à tomografia computadorizada e ressonância magnética. Neste estudo prospectivo, que incluiu 410 crianças de até 4 anos de idade, apenas uma criança apresentou hipoxemia grave (85-89%) (71).

Estudo prospectivo (24) avaliou o prolongamento e demora da recuperação como efeitos adversos após sedação para diagnóstico de imagem (tomografia ou ressonância) em 376 crianças. Oitenta e nove por cento receberam hidrato de cloral (13 mg/kg) e 11% midazolam (0,13 mg/kg). Oitenta por cento das crianças que receberam hidrato de cloral tiveram agitação e inquietação que persistiram por 6 horas ou mais, principalmente em crianças abaixo de seis meses de idade. Houve 8% de falha na sedação e 1,6% de incidência de hipoxemia durante os procedimentos. Efeitos adversos incluíram desequilíbrio motor (31%), efeito gastrointestinal (23%), agitação (19%) e inquietação (14%). Hidrato de cloral foi o sedativo mais associado com desequilíbrio motor comparado com midazolam.

Diferenças no metabolismo do hidrato de cloral podem ser responsáveis pelo prolongamento da hipnose e efeitos adversos nas crianças. Mayers et al. demonstraram uma significativa correlação negativa entre a idade e o tempo de meia-vida do tricloroetanol (TCE), metabólito ativo responsável pelo efeito hipnótico do hidrato de cloral (72). No estudo de Heistein et al. um dos fatores de risco identificados foi idade abaixo de seis meses enquanto cianose, hospitalização, oxigenoterapia e uso adicional de sedativos não foram preditores de reação adversa (65). Em uma coorte com 26 neonatos (73) foi demonstrado significativo aumento da sedação, com diminuição da escala COMFORT, após 12 h da administração do hidrato de cloral em doses baixas (30 mg/kg) e aumento do número de eventos de bradicardia (< 80/bpm). Bradicardia

severa foi observada em 13 pacientes (< 60/bpmin) fazendo com que o estudo fosse interrompido.

A análise dos registros de sedação de um hospital pediátrico americano identificou complicações em 40 dos 960 (4,2%) casos (74). Destes, 34 de 895 (3,8%) foram relacionadas à sedação consciente e 6 de 65 (9,2%) foram relacionadas à sedação profunda. Foi constatado que os riscos de eventos adversos aumentaram com o número de medicamentos, sendo que com um sedativo foram observados 17 de 642 (2,7%) eventos, com dois sedativos, 15 de 250 (6,0%) e com três sedativos 8 de 55 (14,5%) eventos adversos. O único medicamento associado com aumento de risco de eventos adversos e com sedação profunda acidental, quando administrado como agente sedativo único, foi o hidrato de cloral. Os tipos de complicações observadas foram hipoxemia, hipotensão e obstrução da via aérea.

5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Apesar de a terapêutica atual incluir muitos medicamentos que isoladamente são eficazes, ainda é extremamente comum a prescrição de dois ou mais medicamentos simultaneamente. Como decorrência deste procedimento, pode ocorrer o aparecimento de interações, que podem ser tanto prejudiciais como benéficas ao paciente (75).

Interação medicamentosa pode ser definida como uma alteração farmacológica ou clínica à administração de uma combinação de medicamentos, diferente dos efeitos conhecidos quando administrados isoladamente (75), ou seja, quando um fármaco interfere com os outros, alterando o efeito esperado (37). Se esta alteração for qualitativa, a resposta farmacológica difere dos efeitos habituais. Se for quantitativa, poderá aumentar (sinergia), diminuir (antagonismo parcial) ou cessar (antagonismo total) o efeito do próprio medicamento (37).

Estima-se que ocorram interações farmacológicas em 3 a 5% dos pacientes que recebem poucos fármacos; esse índice aumenta para 20% quando são usados de 10 a 20 fármacos. Isso adquire significado especial em pacientes hospitalizados, que dificilmente estão em monoterapia. As interações, especialmente as que resultam em efeitos adversos, têm sido descritas em estudos com modelos animais, *in vitro* e em relatos de casos, o que tende a superestimar a prevalência, não definindo relevância clínica (37).

As interações medicamentosas podem ser classificadas quanto à intensidade em: *graves*, onde os efeitos podem prejudicar a evolução ou causar danos permanentes; *moderadas*, se os efeitos causam piora clínica do paciente e *leves*, quando os efeitos são suaves, apenas causam incômodo ou passam despercebidos. Quanto ao início de ação, as interações são classificadas em *rápidas*, quando os efeitos adversos ocorrem até 24h após a administração do medicamento e *retardadas*, quando os primeiros efeitos aparecem após 24h (75).

Dentre 95 casos de reações adversas relacionados com sedação de crianças com 9 meses a 20 anos, encaminhados ao *Food and Drug Administration* (FDA), *US Pharmacopoeia*, em 60 (63%) ocorreram morte ou lesão neurológica permanente (68). Em 44 casos, as reações adversas a medicamentos foram relacionadas com interação medicamentosa, sendo que o uso de três ou mais agentes sedativos aumentou o risco de ocorrência de reação. Potenciais interações do hidrato de cloral (7) podem ser vistas no Quadro 3.

Quadro 3: Potenciais interações medicamentosas do hidrato de cloral.

Medicamento	Efeito	Intensidade
Alfentanila Alprazolam Bromazepam Cisaprida Clobazam Clonazepam Codeína Dantrolene Diazepam Fenobarbital Fentanila Flunitrazepam Fluoxetina Flurazepam Lorazepam Meperidina Midazolam Morfina Nitrazepam Pentobarbital Primidona Remifentanila Sufentanila Tiopental	Uso concomitante pode resultar em aumento da depressão respiratória.	Grave
Amiodarona Amitriptilina Claritromicina Cloroquina Clorpromazina Droperidol Enflurano Eritromicina Fluconazol Foscarnet Haloperidol Halotano Imipramida Isoflurano Octreotida Pentamidina Procainamida Quetiapina Quinidina Risperidona Sulfametoxazol+Trimetoprim Vasopressina	Pode resultar em aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca)	Grave

Varfarina	Aumento do risco de sangramento	Moderada
Fenitoína	A eliminação da fenitoína pode aumentar, reduzindo a ação terapêutica	Moderada
Furosemida	Toxicidade cardiovascular (diaforese, hipertensão, taquicardia)	Leve

JUSTIFICATIVA

Considerando-se o largo uso do hidrato de cloral na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), às vezes por períodos prolongados, a análise da utilização como sedativo justifica-se em função dos potenciais riscos identificados. O conhecimento da utilização do hidrato de cloral na UTIP permitirá selecionar situações onde a relação risco-benefício está otimizada. Adicionalmente, contribuirá com dados sobre a segurança de sua utilização por períodos prolongados, já que estes dados não foram encontrados na literatura, embora esta seja uma prática observada nos hospitais brasileiros (76).

O estudo também permitirá identificar a frequência de eventos adversos e seus fatores de risco, geralmente não registrados sistematicamente, fornecendo dados à farmacovigilância e repercutindo na qualidade da prática assistencial.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever a utilização do hidrato de cloral como sedativo na UTIP do HCPA.

Objetivos específicos:

- Descrever a utilização do hidrato de cloral quanto a sua indicação, esquema terapêutico, potenciais interações, tempo de uso e administração.
- Determinar a incidência de reações adversas a medicamentos (RAM).
- Descrever os potenciais fatores de risco descritos na literatura para ocorrência de RAM ao hidrato de cloral.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- (1) Parkinson L, Hughes J, Gill A, Billingham I, Ratcliffe J, Choonara I. A randomized controlled trial of sedation in the critically ill. *Paediatr Anaesth* 1997;7(5):405-10.
- (2) Crean P. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care; practice in the United Kingdom and North America. *Paediatr Anaesth* 2004 Jun;14(6):439-42.
- (3) Mencia SB, Lopez-Herce JC, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J)* 2007 May;83(2 Suppl):S71-S82.
- (4) Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group. *Lancet* 2000 May 6;355(9215):1613-4.
- (5) Gauillard J, Cheref S, Vacherontrystram MN, Martin JC. Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten? *Encephale* 2002 May;28(3 Pt 1):200-4.
- (6) Stracciolini A. Chloral Hydrate. *Clinical Toxicology Review* 1998;21(1).
- (7) Martindale-Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc 1974-2007 2007 [cited 2007 Nov 1]; Available from: URL: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (8) Chloral Hydrate Drug Information. EUA 2007 [cited 2007 Nov 9]; Available from: URL: <http://www.drugs.com>
- (9) Treluyer JM, Andre C, Carp PF, Chalumeau M, Tonnelier S, Cuq C, et al. Sedation in children undergoing CT scan or MRI: effect of time-course and tolerance of rectal chloral hydrate. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 Jun;18(3):347-50.
- (10) Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006 Mar 4;367(9512):766-80.
- (11) Carvalho WB, Souza N, Souza RL. *Emergência e Terapia Intensiva Pediátrica*. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
- (12) Cunliffe M, McArthur L, Dooley F. Managing sedation withdrawal in children who undergo prolonged PICU admission after discharge to the ward. *Paediatr Anaesth* 2004 Apr;14(4):293-8.
- (13) Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedation and analgesia for children. *Rev Assoc Med Bras* 1998 Jan;44(1):56-64.

- (14) Brenes R.R. Sedación y Analgesia: una revisión. *Acta Pediátrica Costarricense* 2002;16(1).
- (15) Lago PM, Piva JP, Garcia PCR, Sfoggia A, Knight G, Ramelet A, et al. Analgesia e sedação em situações de emergência e unidades de tratamento intensivo pediátrico. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(2):223-30.
- (16) Amaral JLG, Issy AM, Conceição AN, David CMN, Troster EJ, Brauner JS, et al. Recomendações da Associação de Medicina Interna Brasileira sobre analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em terapia intensiva. Associação de Medicina Interna Brasileira-AMIB 1999.
- (17) Carvalho WB, Troster EJ. Sedation and analgesia at the emergency room. *J Pediatr (Rio J)* 1999 Nov;75 Suppl 2:S294-S306.
- (18) Sedação e analgesia em recém-nascidos. *Manual de Neonatologia*. 3 ed. Universidade Federal do Paraná: 2001.
- (19) Lowrie L, Weiss AH, Lacombe C. The pediatric sedation unit: a mechanism for pediatric sedation. *Pediatrics* 1998 Sep;102(3):E30.
- (20) Playfor SD, Thomas DA, Choonara I, Collier J, Jarvis A. Parental perceptions of comfort during mechanical ventilation. *Paediatr Anaesth* 2001 Jan;11(1):99-103.
- (21) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992 Jun;89(6 Pt 1):1110-5.
- (22) Cravero JP, Blike GT. Review of pediatric sedation. *Anesth Analg* 2004 Nov;99(5):1355-64.
- (23) Nair MN, Jatana SK. Sedation analgesia in pediatric intensive care. *Indian J Pediatr* 2004 Feb;71(2):145-9.
- (24) Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, Tait AR. Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3):E42.
- (25) Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT "behavior" scale. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Jan;6(1):58-63.
- (26) Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992 Feb;17(1):95-109.
- (27) Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral hydrate: the good and the bad. *Pediatr Emerg Care* 1999 Dec;15(6):432-5.

- (28) Sfoggia A, Fontela PS, Silva F, Sober RB, Noer RB, Bruno F, et al. A sedação e analgesia de crianças submetidas à ventilação mecânica estariam sendo superestimadas? J Pediatr (Rio J) 2003 Jul;79(4).
- (29) Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. Paediatr Anaesth 2003 Feb;13(2):147-51.
- (30) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. Intensive Care Med 2006 Aug;32(8):1125-36.
- (31) Sociedade Espanhola de Farmacia Hospitalaria. Pediatría. SEFH 2007 [cited 2007 Nov 11];1291-1298. Available from: URL: <http://sefh.interquias.com/libros/>
- (32) Araújo DK, Littig JB, Roos MO. Farmacologia Clínica em crianças e fetos. Revista Médica do Instituto de Cardiologia do RS 2002;2(1):7-10.
- (33) Junior CAS. Novos agentes farmacológicos: farmacocinética e farmacodinâmica aplicada à anestesia pediátrica. Medicina Perioperatória. 2006. p. 597-600.
- (34) Azor JL. Pediatría Essencial. 5 ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
- (35) Malgor L, Valsecia M. Farmacologia Médica. http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v4htm 2000 [cited 2007 Oct 1];4
- (36) Alcorn J, McNamara. Advanced Drug Delivery Reviews. 2003.
- (37) Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica-Fundamentos da Terapêutica Racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- (38) Khoo GP, Bolton O. Neonatal and paediatric intensive care. Hospital Pharmacist 2003;10:66-70.
- (39) Marino PL. Compêndio de UTI. 2 ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda; 1999.
- (40) Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. N Engl J Med 2000 Mar 30;342(13):938-45.
- (41) USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. 21 ed. Rockville:United States Pharmacopeial Convention: 2007.
- (42) Walder B, Tramer MR. Analgesia and sedation in critically ill patients. Swiss Med Wkly 2004 Jun 12;134(23-24):333-46.
- (43) Cheron G, Cojocarú B, Bocquet N. Analgesia in the pediatric emergency department. Arch Pediatr 2004 Jan;11(1):70-3.
- (44) Mistry RB, Nahata MC. Ketamine for conscious sedation in pediatric emergency care. Pharmacotherapy 2005 Aug;25(8):1104-11.

- (45) National Toxicology Program. Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis Study of Chloral Hydrate. 2002.
- (46) Remington PJ. A Ciência e a Prática da Farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- (47) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 12 ed. USA:Lexi-Comp; 2006.
- (48) Goodman e Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 7 ed. Editora Guanabara; 1987.
- (49) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Conceitos. Brasil 2007 [cited 2007 Nov 3]; Available from: URL: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm#2>
- (50) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S. Sedation/Analgesia for diagnostic and therapeutic procedures in children. J Perianesth Nurs 2000 Dec;15(6):415-22.
- (51) Concise Internacional Chemical Assessment Document 25: Chloral Hydrate. World Health Organization. Geneva. 2000.
- (52) IRIS, Environmental Protection Agency. Chloral Hydrate(CASRN 302-17-0). 2002.
- (53) Ikbal M, Tastekin A, Dogan H, Pirim I, Ors R. The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate. Mutat Res 2004 Dec 12;564(2):159-64.
- (54) Lin YC, Ma JY. Severe esophageal burn following chloral hydrate overdose in an infant. J Formos Med Assoc 2006 Mar;105(3):235-7.
- (55) Moore MM, Harrington-Brock K. Mutagenicity of trichloroethylene and its metabolites: implications for the risk assessment of trichloroethylene. Environ Health Perspect 2000 May;108 Suppl 2:215-23.
- (56) Delinsky AD, Bruckner JV, Bartlett MG. A review of analytical methods for the determination of trichloroethylene and its major metabolites chloral hydrate, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid. Biomed Chromatogr 2005 Oct;19(8):617-39.
- (57) Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001 Jul;52(1):77-83.
- (58) Shirkey H. Therapeutic orphans. Pediatrics 1999 Sep;104(3 Pt 2):583-4.

- (59) Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 2004 Oct;4(4).
- (60) Wong A. The inappropriate usage and adverse effects of drugs in clinical practice. *J Pediatr (Rio J)* 2003 Sep;79(5):379-80.
- (61) Arriaga AVM, Gomes-Oliván LM. Uso de algoritmos en farmacovigilancia. *Infármate* 2006 Sep;(9).
- (62) Gomes.M.J., Reis A. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
- (63) Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother* 2005 Nov;39(11):1823-7.
- (64) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug;30(2):239-45.
- (65) Heistein LC, Ramaciotti C, Scott WA, Coursey M, Sheeran PW, Lemler MS. Chloral hydrate sedation for pediatric echocardiography: physiologic responses, adverse events, and risk factors. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):e434-e441.
- (66) Dalal PG, Murray D, Cox T, McAllister J, Snider R. Sedation and anesthesia protocols used for magnetic resonance imaging studies in infants: provider and pharmacologic considerations. *Anesth Analg* 2006 Oct;103(4):863-8.
- (67) Adverse effects associated with chloral hydrate. *Neonatal Pharmacology Quarterly* 1992;(1):31.
- (68) Cote CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 2000 Oct;106(4):633-44.
- (69) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. *Anesth Analg* 1997 Dec;85(6):1207-13.
- (70) Yam KL, Yau FT. Pilot study in evaluating the side effects of chloral hydrate sedation in children. *Hong Kong Journal of Paediatrics* 2002;7(4):214-9.
- (71) Vade A, Sukhani R, Dolenga M, Habisohn-Schuck C. Chloral hydrate sedation of children undergoing CT and MR imaging: safety as judged by American Academy of Pediatrics guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 1995 Oct;165(4):905-9.

- (72) Mayers DJ, Hindmarsh KW, Sankaran K, Gorecki DK, Kasian GF. Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonates and children. *Dev Pharmacol Ther* 1991;16(2):71-7.
- (73) Allegaert K, Daniels H, Naulaers G, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacodynamics of chloral hydrate in former preterm infants. *Eur J Pediatr* 2005 Jul;164(7):403-7.
- (74) Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, Berens RJ, Weisman SJ. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. *Pediatrics* 2002 Feb;109(2):236-43.
- (75) Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. St Louis: Facts and Comparisons; 2006.
- (76) Molon M, Piva J, Karcher P, Baldissera T. Clonidina Associada à Morfina e Midazolam em Crianças Submetidas à Ventilação Mecânica: Estudo Aleatório, Duplamente Encoberto e Placebo Controlado. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2007;19(3):284-91.

ARTIGO – VERSÃO EM INGLÊS

EVIDENCE OF SAFETY OF CHLORAL HYDRATE ON PROLONGED SEDATION IN PICU IN A TERTIARY TEACHING HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL.

Jacqueline Kohut Martinbiancho - Paulo Roberto Antonacci Carvalho - Eliana de Andrade Trotta - Leila Beltrami Moreira

J. K. Martinbiancho

Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pharmacist in Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

P. R. A. Carvalho

Department of Pediatrics and Child Care, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

E. A. Trotta

Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

L. B. Moreira

Post-Graduate Program in Medical sciences, School of Medicine, Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

Financial support: Fundo de Incentivo à Pesquisa HCPA (FIPE)

Contact address:

Jacqueline Kohut Martinbiancho

Rua Reis Louzada, 167 ap 202- Petrópolis

CEP: 90630-130

Porto Alegre – Rio Grande do Sul

jmartinbiancho@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objective: To evaluate the utilization of chloral hydrate (CH) for sedation in pediatric intensive care and the incidence of adverse drug reactions.

Methods: This was a cohort study including patients with prescription of chloral hydrate hospitalized in the pediatric intensive care unit (PICU) of a state-run, general, tertiary teaching hospital. All participants were followed-up until chloral hydrate was stopped or they were discharged from PICU. Data were collected from the clinical records, including chloral hydrate prescription, laboratory tests, diagnoses and other drugs with potential interaction with chloral hydrate. Clinical events registered in the patient records were analysed to evaluate the causality for suspected adverse drug reactions (ADR), applying the Naranjo algorithm. Oxygen desaturation was defined by pulse oximetry below 90%, registered in the patient flow sheet.

Results: Three hundred forty three patients with prescription of CH were studied. Age ranged from zero to 18 years and 63% were male. The most frequent cause for PICU admission was obstructive respiratory disease (77.6%) and 58.6% required mechanical ventilation. In 92.7% of cases CH was indicated to control agitation and in 7.3% for procedural sedation. The median time of CH use was six days. The incidence of suspected ADR was 22.7% \pm 2.3. Oxygen desaturation was the most frequent adverse event (64.6%), followed by hypotension. 60.9% of the events required specific treatment. The chloral hydrate causality for suspected ADR were classified as probable in 39 events (35.5%) and as possible in 70 (63.6%), and no event was classified as definite. No hepatic toxicity was observed. Age and gender were not predictors for chloral hydrate ADR. In the multivariate analysis only mechanical ventilation was predictive of ADR to CH.

Conclusion: The study described the clinical practice of sedation with CH in the PICU setting of a state-run, general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil. The prevalence of suspected ADR is in the range described for children sedation and the main identified risk factor for adverse effects of CH was mechanical ventilation. Data suggests that CH is safe for prolonged sedation in PICU.

Key words: choral hydrate; drug adverse reaction; sedation; pediatric intensive care unit

Introduction

Proper choice and use of sedative drugs are based on knowledge of the pharmacology of commonly used agents and is an essential component in the care of patients in the pediatric intensive care unit (PICU). Chloral hydrate (CH) has been extensively used for procedural sedation in children (1;2) and less frequently it has been used for prolonged sedation in neonatal and pediatric intensive care (3-5). Chloral hydrate is a hypnotic drug without analgesic properties considered safe for sedation of children (6;7). The time from oral administration of chloral hydrate to onset of sedation averages 15-60 minutes (3-5). Hypnotic doses vary from 25 to 50 mg/Kg/day and sedation doses vary from 25 to 100mg/Kg/day, up to a maximum individual dose of 500mg (3;8;9). The gastro-intestinal tract rapidly absorbs chloral hydrate after oral or rectal use. It is promptly converted into trichloroethanol (TCE), the main active metabolite that prolongs the sedative effect up to 12h (3;5;10). It presents low risk of adverse drug reaction, the main ones being gastric irritation, oxygen desaturation, hypotension, and cardiac arrhythmias (4). Its active metabolites have been associated with carcinogenic effect in animals (5;11;12) and in only one small study in children (13). Chronic use may lead to hepatic toxicity. Heinstejn et al. (6) recorded that 10.8% of patients presented with adverse events under chloral hydrate procedural sedation and identified only age younger than 6 months as a predictor for CH sedation-related adverse events, whereas cyanosis, hospitalization, fasting time, oxygen requirement, and use of additional sedation were not predictors. Clinical conditions may be associated with increasing risk of cardiorespiratory complications of sedation (14). The aim of this study is to evaluate the utilization of chloral hydrate for sedation in pediatric intensive care, at a large teaching hospital in southern Brazil.

Patients and methods

This was a cohort study that prospectively included patients hospitalized in the pediatric intensive care unit (PICU), from March 2005 to October 2006, at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). HCPA is a state-run, general, tertiary teaching hospital with 749 beds in Southern Brazil. The PICU has 13 beds for medical and surgical patients. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

To be included in the study patients had to have a prescription of chloral hydrate, identified in the institution's patient record system, through the pharmacy out-pat prescription. We excluded patients admitted at the PICU longer than 30 days prior to the study. All participants were followed-up until chloral hydrate was stopped or they were discharged from PICU. Data were collected from the clinical records that were reviewed daily.

Data about chloral hydrate prescription, laboratory tests, diagnoses and other drugs with potential for chloral hydrate interaction according to the literature (15;16) were collected. Clinical events registered in the patient records were analyzed to evaluate the causality for suspected adverse drug reactions, applying the Naranjo algorithm (17). Causes for PICU admission and risk factors for cardiorespiratory complications were recorded by organic systems. Oxygen saturation and delivered oxygen flow were recorded one hour before and after chloral hydrate administration. Oxygen desaturation was defined by pulse oximetry below 90%, registered at the patient flow sheet.

Statistical analysis

The sample size of 300 patients was calculated considering a prevalence of adverse reactions of $15\% \pm 4.1\%$, based in previous local observation and data from the literature. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 14.0 and

a level of significance of 0.05 was considered. Qui-square statistics were used in the comparison of categorical variables and Student T test or Kruskal-Wallis were applied to compare continuous variables. Logistic regression was used for multivariate analysis.

Results

Three hundred forty-six patients with prescription of CH were identified and three were excluded because incomplete data. The characteristics of the sample are presented in Table 1. Age ranged from zero to 18 years and 63% were male. The most frequent cause for PICU admission was obstructive respiratory disease (77.6%) and 201 patients (58.6%) required mechanical ventilation. Highly complex surgery was the cause of 17.2% of the admissions. The most frequent indication for chloral hydrate was to control agitation (92.7%), and only 7.3% of times the drug was indicated for procedural sedation. The mean dose prescribed was 134.59 mg/kg/day and the median duration of use was six days, ranging from one to fifty-two days. The use of additional drugs with potential pharmacologic interaction was frequent (85.7%), being sedative drugs the most common – 65.0% of patients were using midazolam, 56.3% diazepam, 53.9% fentanyl and 30.6% morphine. The mean number of sedative drugs prescribed per patient was 3.4 ± 1.6 , and 56.3% of patients used from 4 to 6 drugs. Adverse drug reaction (ADR) was suspected in 78 patients ($22.7\% \pm 2.3$), accounting for 110 events (Table 2). Oxygen desaturation was the most frequent adverse event (64.6%), followed by hypotension. 60.9% of the events required specific treatment, being increased oxygen flow (41.1%), midazolam and/or fentanyl administration (21.1%), and saline infusion (20.0%) the most frequent ones. The chloral hydrate causality for suspected ADR was classified as probable in 39 events (35.5%) and as possible in 70 (63.6%), and no event was classified as definite. No hepatic toxicity was observed.

Table 3 presents the incidences of ADR according to the sedation-associated ADR risk factors that were previously described in the literature. The main risk factor was mechanical ventilation, with 34.3% of patients under ventilation presenting suspected ADR ($P < 0.001$). Among patients in mechanical ventilation, those with suspected ADR (69 patients) stayed longer in mechanical ventilation (10.0 ± 6.5 days) than those without suspected ADR (7.9 ± 8.76 days; $P < 0.001$). In univariate analyses, chronic respiratory disease was associated with the occurrence of suspected ADR ($P = 0.02$) and there was a trend for association with acute respiratory disease ($P = 0.06$) and altered airway ($P = 0.08$).

The risk of suspected adverse drug reaction was directly associated with the number of central nervous depressors used. Compared with the use of CH alone, the crude relative risk for the combination of two, three, four, and five or six depressant drugs was 0.77 (CI 0.15 to 4.03; $P = 0.76$), 2.90 (CI 1.01 to 8.32; $P = 0.05$), 5.87 (CI 2.33 to 14.83; $P < 0.001$), 12.23 (CI 4.56 to 32.80; $P < 0.001$) respectively. Ketamine prescription also showed a positive association with suspected ADR ($P < 0.001$). Patients with suspected ADR to CH used higher doses (150.8 mg/Kg/day vs. 129.8 mg/Kg/day ; $P < 0.001$). Age and gender were not predictors for choral hydrate ADR.

In a logistic regression model, including mechanical ventilation, ketamine prescription, and number of sedative drugs used, only mechanical ventilation persisted as independent risk factor with adjusted OR=3.40 (CI 1.21 to 9.54; $P = 0.02$) for suspected ADR, in patients using CH for sedation.

Discussion

Children hospitalized in a pediatric intensive care unit are frequently distressed. Sedative agents are employed to promote comfort, and to decrease unplanned extubations. The most common drugs used for these purposes are midazolam, opioids, and, less frequently, chloral hydrate (18-20). Several studies describe the use of CH for procedural sedation (6;11;21) but literature is scarce about the use of CH for prolonged sedation. In this paper we described the clinical practice of sedation over prolonged periods with CH and the incidence of suspected adverse reactions in a PICU.

Two thirds of the studied children were younger than 12 months and suffered from respiratory disease. Differently from that described in the literature, CH was seldom indicated for short procedural sedation (6). The frequent use of CH observed in the study is in accordance to the high frequency of patients in mechanical ventilation, since sedation is normally required to optimize ventilation (2;22;23). In this situation, however, newer agents have been recommended (23). An advantage of these drugs would be the shorter duration of action and an earlier extubation. On the other hand, CH is considered safe for children sedation (1) - at least for short periods - and is less expensive. The impact of drugs costs is particularly relevant in developing countries and its public health-care system. Therefore, in this scene, the lower cost may be important on the clinical decision based on rational prescription (24).

Another characteristic of the studied sample was the concomitant prescription of other central nervous depressors, mainly benzodiazepines and opioids. The first may indicate difficulty in achieving satisfactory sedation with one agent. The second may have the purpose to get pain control and, secondarily, potentialize the sedative effect.

The prevalence of suspected ADR was higher than those recorded for hospitalized children, ranging from 4.4% to 16.8% (25). ADR are more frequent in intensive care because of the high number of drugs used and the potential for drug

interactions that increases the risk of ADR (26). Malviya, 1997 (27) observed rates of ADR to CH as single drug for sedation similar to that recorded in our study, but oxygen desaturation was more common in our cohort. This difference may be at least partially explained by the combination of sedative drugs, since the use of 3 or more concomitant sedative drugs was a risk factor for ADR in the crude analysis and was identified as predictor of ADR in an American study (28). In the multivariate analysis this association disappeared when mechanical ventilation was included in the logistic regression model. It may be hypothesized that oxygen desaturation was associated to inadequate mechanical ventilation and not directly related to ADR. The same was observed in respect to ketamine, although respiratory depression is a well defined adverse reaction of high-dose ketamine (29-31). Other potential risk factor to be considered are the doses of CH prescribed (11), which were higher for patients with suspected ADR.

The low incidence of other suspected ADR may be due to imprecise register in the patient records and the difficulty of detection of clinical outcomes in sedated patients. Gastrointestinal adverse reactions are associated to CH (5) but only two cases of gastrointestinal bleeding were observed and were resolved by changing to rectal administration. Few events required withdraw of CH and vasoactive drugs were seldom prescribed.

Cardiorespiratory adverse reactions associated to sedation have been related to several clinical conditions of the patient (14). Only respiratory disturbs were identified as risk factors for suspected ADR to sedation in our study. Again the association disappeared when adjusted for mechanical ventilation. Another discrepancy of our study in relation to the literature was the absence of association of age with suspected ADR. These negative results may be explained by methodological features of the study, sample differences or lack of power for those analysis.

Some limitations of the study must be considered when evaluating the results. The real prevalence of suspected ADR may be under-estimated because of the data collection from the patient medical records and from the flow-sheet filled as a routine in PICU. As it was an observational study, no laboratory tests were made to detect or confirm suspected ADR, and electrocardiograms were not analyzed to detect cardiotoxicity. The instrument used to evaluate causality between the suspected adverse reaction and CH is the most used in the clinical practice (32) but it also has limitations. It has too rigid criteria to classify a definite causality (33) and their psychometrics properties for critical patients were not well studied.

In conclusion the study described the clinical practice of sedation with CH in PICU setting of a state-run, general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil. The prevalence of suspected ADR is in the range described for children sedation and the main identified risk factor for adverse effects of CH was mechanical ventilation. Data suggests that CH is safe for prolonged sedation in PICU. Considering this, CH may be a cost-effective choice in a rational-use-based prescription.

REFERENCES

- (1) Dalal PG, Murray D, Cox T, McAllister J, Snider R. Sedation and anesthesia protocols used for magnetic resonance imaging studies in infants: provider and pharmacologic considerations. *Anesth Analg* 2006 Oct;103(4):863-8.
- (2) Playfor SD, Thomas DA, Choonara I, Collier J, Jarvis A. Parental perceptions of comfort during mechanical ventilation. *Paediatr Anaesth* 2001 Jan;11(1):99-103.
- (3) Stracciolini A. Chloral Hydrate. *Clinical Toxicology Review* 1998;21(1).
- (4) Gauillard J, Cheref S, Vacherontrystram MN, Martin JC. Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten? *Encephale* 2002 May;28(3 Pt 1):200-4.
- (5) Pershad J, Palmisano P, Nichols M. Chloral hydrate: the good and the bad. *Pediatr Emerg Care* 1999 Dec;15(6):432-5.
- (6) Heistein LC, Ramaciotti C, Scott WA, Coursey M, Sheeran PW, Lemler MS. Chloral hydrate sedation for pediatric echocardiography: physiologic responses, adverse events, and risk factors. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):e434-e441.
- (7) Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, Tait AR. Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics* 2000 Mar;105(3):E42.
- (8) Khoo GP, Bolton O. Neonatal and paediatric intensive care. *Hospital Pharmacist* 2003;10:66-70.
- (9) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 12 ed. USA:Lexi-Comp; 2006.
- (10) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S. Sedation/Analgesia for diagnostic and therapeutic procedures in children. *J Perianesth Nurs* 2000 Dec;15(6):415-22.
- (11) Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006 Mar 4;367(9512):766-80.
- (12) National Toxicology Program. Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis Study of Chloral Hydrate. 2002.
- (13) Ikbal M, Tastekin A, Dogan H, Pirim I, Ors R. The assessment of genotoxic effects in lymphocyte cultures of infants treated with chloral hydrate. *Mutat Res* 2004 Dec 12;564(2):159-64.
- (14) Carvalho WB, Troster EJ. Sedation and analgesia at the emergency room. *J Pediatr (Rio J)* 1999 Nov;75 Suppl 2:S294-S306.

- (15) Drugdex-Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc 1974-2007 2007 [cited 2007 Nov 1]; Available from: URL: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (16) Tatro DS. Drug Interaction Facts. St Louis: Facts and Comparisons; 2006.
- (17) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981 Aug;30(2):239-45.
- (18) Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care: a review of current practice in the UK. Paediatr Anaesth 2003 Feb;13(2):147-51.
- (19) Crean P. Sedation and neuromuscular blockade in paediatric intensive care; practice in the United Kingdom and North America. Paediatr Anaesth 2004 Jun;14(6):439-42.
- (20) Mencia SB, Lopez-Herce JC, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. J Pediatr (Rio J) 2007 May;83(2 Suppl):S71-S82.
- (21) Treluyer JM, Andre C, Carp PF, Chalumeau M, Tonnelier S, Cuq C, et al. Sedation in children undergoing CT scan or MRI: effect of time-course and tolerance of rectal chloral hydrate. Fundam Clin Pharmacol 2004 Jun;18(3):347-50.
- (22) Molon M, Piva J, Karcher P, Baldissera T. Clonidina Associada à Morfina e Midazolam em Crianças Submetidas à Ventilação Mecânica: Estudo Aleatório, Duplamente Encoberto e Placebo Controlado. Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2007;19(3):284-91.
- (23) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. Intensive Care Med 2006 Aug;32(8):1125-36.
- (24) Castro CGSO. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas/Studies of use of medications. Rio de Janeiro: FIOCRUZ 2000.
- (25) Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001 Jul;52(1):77-83.
- (26) Wong A. The inappropriate usage and adverse effects of drugs in clinical practice. J Pediatr (Rio J) 2003 Sep;79(5):379-80.
- (27) Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. Anesth Analg 1997 Dec;85(6):1207-13.

- (28) Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, Berens RJ, Weisman SJ. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. *Pediatrics* 2002 Feb;109(2):236-43.
- (29) Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med* 2000 Mar 30;342(13):938-45.
- (30) Nair MN, Jatana SK. Sedation analgesia in pediatric intensive care. *Indian J Pediatr* 2004 Feb;71(2):145-9.
- (31) Martindale-Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc 1974-2007 2007 [cited 2007 Nov 1];Available from: URL: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>
- (32) Arriaga AVM, Gomes-Oliván LM. Uso de algoritmos en farmacovigilancia. *Infármate* 2006 Sep;(9).
- (33) Kane-Gill SL, Kirisci L, Pathak DS. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother* 2005 Nov;39(11):1823-7.

Table 1. Characteristics of patients with prescription of chloral hydrate (n=343; mean, median or n and %)

Age (months)	
Mean	21.7(±33.1)
Median	8.0 (P _{AE} 3, P _{AE} 24)
Under 3 month	100(29.2)
4-12 month	110(32.1)
13-59 month	97(28.3)
> 60 month	36(10.5)
Gender	
Male	216(63)
Weight (kg)	
Mean	9.5(±7.4)
Median	8.0
Main Diagnose	
Obstructive respiratory disease	266(77.6)
Neurological Disease	92(26.8)
Acute infectious disease	50(14.6)
Gastrointestinal disease	20(5.8)
Neoplasms	12(3.5)
Hepatic disease	6(1.7)
Renal disease	4(1.2)
Other	22(6.4)
Cause of Admission	
Severe respiratory distress	240(70)
Complex post-operative care	59(17.2)
Neurological dysfunction	41(12)
Shock	33(9.6)
Other	4(1.2)
Mechanical Ventilation	
Yes	201(58.6)
Mean ventilation time (days)	5,1(±7.5)
Median ventilation time (days)	2,0
Dose of chloral hydrate (mg/kg/day)	
Mean	134.59 (±83.2)
Median	130.0
Indication	
Agitation	318(92.7)
Inducing sleep	11 (3.2)
Procedures	25(7.3)

Table 2. Description of suspected adverse reactions to chloral hydrate (n=110 events)

ADR description	
Oxygen desaturation	71(64.6)
Hypotension	24(21.8)
Bradycardia	5(4.5)
Excessive sedation	3(2.7)
Digestive bleeding	2(1.8)
Diarrhea	2(1.8)
Agitation	1(0.9)
Apnea	1(0.9)
Bradypnea	1(0.9)
Clinical Procedure*	
No treatment	28(25.5)
Dose adjusting	9(8.2)
Drug stopped with recuperation	6(5.5)
Need for specific treatment**	67(60.9)
O ₂ therapy	37(41.1)
Sedation with midazolam and/or fentanyl	19(21.1)
Saline infusion	18(20.0)
Vasopressor drug	11(12.2)
Atropine	4(4.4)
Salbutamol	1(1.1)
ADR Classification	
Probable	39(35.5)
Possible	70(63.6)
Doubtful	1(0.9)

*Some patients had two ADR with the same clinical procedure

**Some patients needed more the one specific treatment

Table 3. Patients with ADR according to potential risk factors defined for children with cardiorespiratory problems (n and %)

		N	N(%)	P
Mechanical Ventilation	Yes	201	69(34.3)	< 0.001
	No	142	9(6.3)	
Airway alteration	Yes	57	18(31.6)	0.061
	No	286	60(21)	
Acute Respiratory Disease	Yes	234	60(25.6)	0.060
	No	109	18(16.5)	
Chronic Respiratory Disease	Yes	15	7(46.7)	0.024
	No	328	71(21.6)	
Acute Cardiovascular Disease	Yes	8	1(12.5)	0.484
	No	335	77(23)	
Chronic Cardiovascular Disease	Yes	13	5(38.5)	0.022
	No	330	73(22.4)	
Obnubilation	Yes	15	3(38.3)	0.671
	No	328	75(23.1)	
Neuromuscular Disease	Yes	2	1(50)	0.356
	No	341	77(22.6)	
Neurological Lesion	Yes	71	12(65.5)	0.181
	No	272	66(24.4)	
Intracranial Hypertension	Yes	2	0	1.000
	No	341	78(22.9)	
Hepatic Disease	Yes	9	2(22.2)	1.000
	No	334	76(22.8)	
Renal Disease	Yes	6	2(33.3)	0.53
	No	337	76(22.6)	

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Estudos de farmacovigilância são necessários para confirmar a segurança de medicamentos após sua introdução no mercado, uma vez que as características dos pacientes e condições dos ensaios clínicos diferem consideravelmente da prática assistencial. Apesar do hidrato de cloral ser um agente sedativo empregado há bastante tempo, a maioria dos estudos avalia a sua utilização em sedação breve, para realização de procedimentos em crianças, geralmente ambulatoriais. Este estudo traz informações sobre a segurança do hidrato de cloral em sedação prolongada de crianças, pouco encontradas na literatura, descrevendo a utilização de hidrato de cloral para sedação na prática clínica em uma UTIP de um hospital geral universitário no Brasil.

A prevalência de suspeita de RAM observada é condizente com as taxas descritas para sedação de crianças em geral, sugerindo que o hidrato de cloral tem perfil de segurança equivalente a outros agentes freqüentemente utilizados e que o uso prolongado em UTIP não acarreta risco de RAM maior que o uso breve em sedação para realização de procedimentos. A RAM mais freqüente foi dessaturação da hemoglobina e ventilação mecânica foi o principal fator de risco identificado.

O algoritmo de Naranjo é um dos instrumentos mais utilizados para caracterização de um evento adverso como reação adversa relacionada a um medicamento. Porém, apresenta limitações e dificilmente são preenchidos todos os critérios que caracterizam uma RAM como definitivamente relacionada ao medicamento. Esta é uma limitação dos estudos de farmacovigilância como este, e que necessita de aprimoramento.

Apesar das limitações dos estudos observacionais, o estudo de coorte é o que melhor permite estudar tratamentos naturais, descrevendo a prática clínica e gerando dados para farmacovigilância. Neste contexto, os dados deste estudo fornecem

evidências de que o uso de hidrato de cloral é seguro para sedação prolongada em UTIP, embora não permita excluir o risco de carcinogenicidade aventado a partir de estudos em animais. Esta questão poderia ser respondida com o seguimento das crianças desta coorte a longo prazo. Sendo um medicamento de baixo custo, pode ser uma boa escolha para uma prescrição racional, principalmente quando há escassez de recursos financeiros, como ocorre nos países em desenvolvimento.

ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de coleta de dados

DADOS DO PACIENTE		Data da internação na UTIP:
Nome:		
Prontuário:		Leito:
Idade(a/m/d):	Peso(kg):	Sexo: ()1=M ()2=F

Motivo da internação na UTIP:
Diagnósticos:
Ventilação Mecânica: ()1=Sim ()2=Não – Período: _____ a _____

HIDRATO DE CLORAL				
Motivo do uso: 1=Sim 2=Não		{		
() Anticonvulsivante	() Sedação			()11 = Indução sono (hipnótico)
				()12 = Agitação
Qual procedimento? _____		()13 = Procedimento		
Fixo? 1=Sim 2=Não				
Dose:	Posologia:	() SN () Fixo	Via: ()3= VS ()4=VO ()5=VR	
Dose:	Posologia:	() SN () Fixo	Via: ()3= VS ()4=VO ()5=VR	
Dose:	Posologia:	() SN () Fixo	Via: ()3= VS ()4=VO ()5=VR	
Início do tratamento:		Fim do acompanhamento:		
Motivo: ()1= Transf. de unidade ()2= Alta ()3= Óbito ()4= Fim do trat. c/ Hidrato				

Situações associadas com um maior risco de complicações cardiorrespiratórias: 1=Sim 2=Não	
() Menor que 3 meses	
() Prematuros < 60 semanas de idade pós concepção	
() História de apnéia ou alteração do controle da respiração	
() Alterações das vias aéreas _____	(41) (42)
() Doença respiratória aguda _____	(51) (52) (53) (54)
() Doença respiratória crônica _____	(61) (62)
() Doença cardiovascular aguda _____	(71) (72)
() Doença cardiovascular crônica _____	(81)
() Obnubilação	
() Doença neuromuscular _____	(101) (102)
() Lesão neurológica ou condição neurológica crônica _____	(111) (112)
() Hipertensão intracraniana	
() Doença hepática	
() Doença renal	

INTERAÇÕES COM HIDRATO DE CLORAL ()1=Não ()2=Sim		
Medicamentos utilizados antes do início do uso	Medicamentos utilizados durante o uso do Hidrato	Medicamentos utilizados depois do fim do uso do Hidrato
()1= Adenosina	()1= Adenosina	()1= Adenosina
()2= Amiodarona	()2= Amiodarona	()2= Amiodarona
()3=Amitriptilina	()3=Amitriptilina	()3=Amitriptilina
()4= Claritromicina	()4= Claritromicina	()4= Claritromicina
()5= Clindamicina	()5= Clindamicina	()5= Clindamicina
()6= Clonazepam	()6= Clonazepam	()6= Clonazepam
()7= Clorpromazina	()7= Clorpromazina	()7= Clorpromazina
()8= Codeína	()8= Codeína	()8= Codeína
()9= Diazepam	()9= Diazepam	()9= Diazepam
()10= Droperidol	()10= Droperidol	()10= Droperidol
()11= Eritromicina	()11= Eritromicina	()11= Eritromicina
()12= Fenitoína	()12= Fenitoína	()12= Fenitoína
()13= Fenobarbital	()13= Fenobarbital	()13= Fenobarbital
()14= Fentanil	()14= Fentanil	()14= Fentanil
()15= Fluconazol	()15= Fluconazol	()15= Fluconazol
()16= Furosemida	()16= Furosemida	()16= Furosemida
()17= Haloperidol	()17= Haloperidol	()17= Haloperidol
()18= Imipramina	()18= Imipramina	()18= Imipramina
()19= Lorazepam	()19= Lorazepam	()19= Lorazepam
()20= Midazolam	()20= Midazolam	()20= Midazolam
()21= Morfina	()21= Morfina	()21= Morfina
()22= Nortriptilina	()22= Nortriptilina	()22= Nortriptilina
()23= Octreotida	()23= Octreotida	()23= Octreotida
()24= Petidina	()24= Petidina	()24= Petidina
()25= Prometazina	()25= Prometazina	()25= Prometazina
()26= SMZ/TMP	()26= SMZ/TMP	()26= SMZ/TMP
()27= Tiopental	()27= Tiopental	()27= Tiopental
()28= Varfarina	()28= Varfarina	()28= Varfarina
()29= Cetamina*	()29= Cetamina*	()29= Cetamina*
() outros: _____	() outros: _____	() outros: _____

* não tem interação

RAM: 1= Sim 2= Não

RAM1				
Data	Medicamento	Descrição	Conduta	Classificação
				()
RAM2				
				()

1=Definida 2=Provável 3=Possível 4=Duvidosa

ANEXO 2: Algoritmo de Naranjo

Escala da probabilidade de RAM segundo Naranjo e col.			
Condições para definição de Relação Causal	Sim	Não	NS
	Existem relatos conclusivos sobre essa reação?	+1	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação aparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluídos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história prévia de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0
Aplicação dos Critérios de Definição da Relação Causal de Naranjo e col.			
<i>Somatório</i>	<i>Categoria</i>		
Maior ou igual a 9	Definida		
Entre 5 e 8	Provável		
Entre 1 e 4	Possível		
Menor ou igual a 0	Duvidosa		