SARAH RAMALHO RODRIGUES

**Utilização de bases de dados de faturamento na identificação de eventos
adversos relacionados ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde
Suplementar do Brasil**

São Paulo

2020

SARAH RAMALHO RODRIGUES

**Utilização de bases de dados de faturamento na identificação de eventos
adversos relacionados ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde
Suplementar do Brasil**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Programa Mestrado Profissional Inter unidades em Formação Interdisciplinar em Saúde, para obter o título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Ligia Ferreira Gomes

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Rodrigues, Sarah Ramalho.

Utilização de base de dados de faturamento na identificação de eventos adversos relacionados ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil / Sarah Ramalho Rodrigues; orientador Ligia Ferreira Gomes -- São Paulo, 2020.

49 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado Profissional) -- Programa de Mestrado Profissional Interunidades em Formação Interdisciplinar em Saúde. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão Corrigida.

1. Saúde Suplementar. 2. Brasil. 3. Bancos de dados administrativos. 4. Eventos adversos. 5. Hipoglicemia. I. Gomes, Ligia Ferreira. II. Título.

Rodrigues SR. Utilização de bases de dados de faturamento na identificação de eventos adversos relacionado ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: 13/03/2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Helena Akemi Wada Watanabe

Instituição: Faculdade de Saúde Pública

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Fabiana Gatti Menezes

Instituição: Faculdades Oswaldo Cruz

Julgamento: Aprovada

Prof(a). Dr(a). Maria Aparecida Nicoletti

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Julgamento: Aprovada

RESUMO

Rodrigues SR. Erros de medicação relacionado ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

A introdução de novos dispositivos e medicamentos que permitem o manuseio, cada vez mais autônomo, do tratamento pelo paciente de seu tratamento conduzem reiteradamente a discussão sobre como a autoadministração de medicamentos pode aumentar este tipo de erro e como profissionais e estabelecimentos de saúde podem e devem estar aptos a identificá-los. As bases de dados administrativas surgem como alternativa para o estudo do comportamento de como os eventos relacionados a medicamentos ocorrem na prática clínica, ao analisar sua ocorrência sem o viés de controle e o alto custo dos ensaios clínicos. A possibilidade de identificação de eventos adversos relacionado ao uso de medicamentos hipoglicemiantes foi avaliada a partir do levantamento do número de eventos relacionados a hipoglicemia em um banco de dados de faturamento da Saúde Suplementar do Brasil. Este estudo utilizou os registros de CID relacionados à diabetes, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes para a identificação de pacientes e contas relacionadas à hipoglicemia durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016. O grupo que o de pacientes com CIDs relacionados à hipoglicemia apresentou 14.506 eventos durante o período estudado. Contatou-se a completa falta de registros relacionados ao CID Y42.3 - Efeitos adversos de insulina e hipoglicemiantes orais (antidiabéticos) e a baixa expressão de eventos registrados com o CID – T383 - intoxicação por hipoglicemiantes: 89 eventos relacionados à 88 pacientes. Na análise de pacientes com registros de CID para diabetes com utilização de glicose foram identificadas 10.313 ocorrências, e observou-se grande expressão de eventos em que ocorreu a administração de insulina neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Saúde Suplementar. Brasil. bancos de dados administrativos. Eventos Adversos. Hipoglicemia.

ABSTRACT

Rodrigues SR. Medication errors related to the use of hypoglycemic agents in the Supplementary Health System in Brazil [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

The introduction of new devices and medications that allow the treatment, increasingly autonomous, of the treatment by the patient of his treatment repeatedly lead to the discussion on how the self-administration of medicines can increase this type of error and how health professionals and establishments can and should be able to identify them. Administrative databases appear as an alternative for studying the behavior of how drug-related events occur in clinical practice, by analyzing their occurrence without the control bias and the high cost of clinical trials. The possibility of identifying adverse events related to the use of hypoglycemic drugs was assessed based on the survey of the number of events related to hypoglycemia in a billing database of Supplementary Health in Brazil. This study used the ICD records related to diabetes, hypoglycemia and hypoglycemic intoxication to identify patients and accounts related to hypoglycemia during the period from January 2010 to December 2016. The group of patients with ICDs related to hypoglycemia presented 14,506 events during the period studied. The complete lack of records related to the ICD Y42.3 - Adverse effects of insulin and oral hypoglycemic agents (antidiabetics) and the low expression of events registered with the ICD - T383 - intoxication by hypoglycemic agents: 89 events related to 88 patients. In the analysis of patients with ICD records for diabetes using glucose, 10,313 occurrences were identified, and there was a great expression of events in which insulin administration occurred in this group of patients.

Keywords: Supplementary Health System. Brazil. administrative database. Adverse Events. Hypoglycemia.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
3	PROPOSIÇÃO	27
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	MÉTODOS	29
4.1.1	Amostra de estudo	30
4.1.1.1	Critérios de inclusão	31
4.1.1.2	Critérios de exclusão	31
4.1.2	Variáveis	31
4.1.3	Desfechos estudados	32
4.1.4	Limitações	32
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	43
8	PRODUTO EDUCACIONAL	45
	REFERÊNCIAS	47
	ANEXOS	55
	ANEXO A	53
	APÊNDICE A	59
	APÊNDICE B	61

1 INTRODUÇÃO

Em 2014, a Organização Mundial da Saúde – OMS publicou um modelo contendo as categorias de informações mínimas que um formulário de segurança ao paciente deveria conter para realizar a notificação de ocorrências adversas percebidas durante o tratamento(1). A criação do documento veio atender a necessidade de um padrão para coleta, classificação e principalmente interpretação de eventos recebidos pelas instituições de vigilância. Eventos Adversos (EAs) são definidos como quaisquer ocorrências indesejadas durante o tratamento de um paciente que não sejam derivadas do seu quadro clínico ou a ele possam ser correlacionadas(2). O relato de Eventos Adversos (EAs) exerce função essencial no cuidado e nas ações de promoção à saúde e representa um grande desafio para o sistema de saúde, em especial no que tange ao aumento de risco de morbimortalidade dos pacientes e aos gastos potencialmente evitáveis associados a estes tipos de evento(3). A identificação destes eventos é considerada um fator limitante para a notificação em todas as etapas da assistência, incluindo os relatos espontâneos feitos pela própria população(2, 3). O desconhecimento do paciente em identificar possíveis ocorrências associadas ao tratamento afeta diretamente a correta mensuração do impacto destes eventos, refletindo na subnotificação de relatos (2). Grande parte dos EAs que ocorrem em domicílio envolvem medicamentos, particularmente os decorrentes de Erros de Medicação – EM, entendidos como “qualquer evento evitável relacionado ao medicamento que possa ocasionar ou levar ao seu uso inapropriado ou a dano ao paciente durante a sua administração ou armazenamento pelo profissional da saúde, paciente ou consumidor”(4).

A introdução de novos dispositivos e medicamentos que permitem o manuseio, cada vez mais autônomo, do tratamento pelo paciente de seu tratamento conduzem reiteradamente a discussão sobre como a autoadministração de medicamentos pode aumentar este tipo de erro e como profissionais e estabelecimentos de saúde podem e devem estar aptos a identificá-los (5). Ainda que facilitem o acesso do indivíduo a seu autocuidado, dispositivos e medicamentos utilizados de forma autônoma aumentam a susceptibilidade à ocorrência de erros na administração, muitas vezes produzidos pela interpretação equivocada das

instruções contidas pelo fabricante dos dispositivos e do medicamento (5). Considera-se que a interpretação equivocada dessas mesmas instruções, se ocorrer, possa ser mais rapidamente identificada e corrigida num ambiente em que interagem vários profissionais do que no ambiente doméstico, por exemplo(2, 5). A associação com uma abordagem terapêutica que utiliza muitas especialidades farmacêuticas simultaneamente (poli farmácia) e o perfil demográfico do paciente também afetam a predisposição do usuário ao **erro** no autocuidado sendo fatores preponderantes no aumento da vulnerabilidade do indivíduo para a ocorrência de eventos adversos graves(1).

O objetivo da vigilância pós-comercialização de medicamentos é detectar rapidamente a ocorrência de eventos adversos e identificar os erros de medicação, permitindo corrigir ou atenuar os efeitos dos eventos identificados e evitar ocorrências futuras do mesmo tipo (6). A detecção precoce de um EM permitirá que formuladores de políticas e profissionais de saúde reconheçam eventos adversos que não tenham sido identificados em ensaios clínicos de pré-comercialização (7). A publicação dos guias de boas práticas de notificação de EAs relacionados a medicação por duas das principais agências internacionais de vigilância sanitária do mundo *European Medicines Agency - EMEA* e *Food and Drug Administration – FDA* destacaram a importância de notificação correta destes tipos de eventos (6). No Brasil, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) adotou essa contribuição internacional, como parte dos esforços de harmonização de práticas em farmacovigilância (8). Embora os manuais sejam particularmente direcionados a indústrias, as novas diretrizes em farmacovigilância trazem foco à questão de como são tratadas as notificações de EAs e a segurança do paciente em meio ao advento de novas tecnologias em saúde (6, 8). Assim como a indústria farmacêutica, os profissionais de saúde estão no processo de familiarização e aquisição de conhecimento sobre as novas medidas de vigilância, entendendo qual é a conduta que devem assumir neste cenário. (9) A correta notificação dos eventos adversos surge como parte imprescindível do processo de cuidados e atenção à saúde, por ser meio de monitoramento e também aproximação ao paciente (8). A integração de um profissional farmacêutico à equipe de saúde e a adoção de procedimentos de cuidado farmacêutico pelos serviços de saúde, em especial na atenção primária, exerce grande impacto na prevenção de EAs (2). Entre outros motivos, por facilitar a reconciliação de medicamentos e proporcionar capacidade expandida em identificar

mais precisamente as vulnerabilidades do paciente, ou seja, por aproximar a vigilância farmacêutica do cotidiano do cuidado em saúde(2).

Neste contexto, o paciente diabético representa um grupo com grande vulnerabilidade a confusões e erros na condução do autocuidado, sendo ainda perceptível o desconhecimento do usuário sobre o manuseio e administração de medicamentos para o controle metabólico de glicose (10, 11). A diabetes é uma doença crônica caracterizada principalmente pela quantidade elevada de glicose no sangue e ocorre quando o pâncreas não consegue produzir de forma eficiente o hormônio que regula a produção de glicose, a insulina, ou quando o organismo não consegue utilizar eficientemente a insulina produzida (7, 11). A prevalência da diabetes nas grandes capitais, segundo dados do Ministério da Saúde coletados na década de 80, é de 7,6% da população urbana na faixa-etária de 30-69 anos (12). A expansão da doença, principalmente nas camadas de renda mais baixa da população brasileira, representa um grande desafio para o sistema saúde brasileiro, que deverá atender a demanda de novos pacientes e às morbidades associadas a esta doença, de forma efetiva, em todas as camadas da sociedade, independente da renda (12, 13). Quando a mudança de estilo de vida não é suficiente para manter os níveis de glicose estáveis, o correto controle glicêmico através do tratamento medicamentoso é imprescindível na prevenção de complicações da diabetes (12, 13). Os medicamentos utilizados para o tratamento da diabetes têm mecanismo de ação baseado na diminuição dos níveis de glicose na corrente sanguínea, sendo classificados como anti-hiperglicêmicos ou hipoglicemiantes (13). A opção pelo tipo de medicamentos hipoglicemiantes que será prescrito é feita de acordo com o quadro clínico e perfil de cada paciente, e ainda assim, observa-se que existe uma quantidade expressiva de eventos adversos relacionados ao tratamento de paciente com diabetes, que são subnotificados ou não recebem o devido cuidado pelas equipes de saúde, principalmente na atenção primária (13). Dentre os riscos do uso incorreto dos medicamentos para o tratamento da diabetes pode-se citar a hipoglicemia, evento adverso presente em 17% dos pacientes com diabetes tipo II, segundo o último levantamento realizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes. As maiores taxas de admissão ambulatorial ou hospitalar devido a hipoglicemia relacionada ao uso de insulina ocorrem na faixa etária de maiores que oitenta anos (13). Em uma revisão de literatura a habilidade de pacientes diabéticos tipo I foi avaliada quanto ao correto manuseio e administração das seringas de insulina (14).

O estudo concluiu que a dificuldade e os erros na utilização do medicamento eram perceptíveis, até mesmo no grupo de pacientes que faziam uso de insulina há mais de uma década(14).

A dificuldade de determinar o conjunto de todas as possíveis variáveis de interferência na utilização de medicamentos pelo paciente no seu cotidiano é parte do desafio para se estabelecerem metodologias capazes de realizar a correta identificação de EAs e a caracterização epidemiológica das populações vulneráveis, bem como ajustar fatores de confusão em ensaios clínicos (7). Neste escopo, as bases de dados administrativas surgem como alternativa para o estudo do comportamento de como os eventos relacionados a medicamentos ocorrem na prática clínica, ao analisar sua ocorrência sem o viés de controle e o alto custo dos ensaios clínicos (7). As informações provenientes de bases de dados administrativas oferecem a possibilidade de identificar características clínicas em amostras mais numerosas de pacientes atendidos e permitem, ao mesmo tempo, estudos em tempos mais longos de acompanhamento, ao abranger grupos populacionais diversificados, sem um processo de seleção prévio. As vantagens deste tipo de fonte de informação se contrapõem à aparente escassez de estudos na área, em grande parte fundadas sobre o questionamento de quão aptas e estruturadas encontram-se as informações nestas fontes de dados (7).

A utilização de bases de dados administrativas apresenta limitações importantes se comparadas com outras ferramentas metodológicas de estudo populacional principalmente no que se refere à caracterização do paciente. Ao contrário do que acontece com estudos baseados em informações provenientes de prontuários e resultados de estudos clínicos, o uso de bases de dados administrativas implica que não seja possível acessar resultados de exames laboratoriais e, também, que não existam registros detalhados sobre o estilo de vida dos indivíduos estudados, descrições da evolução do quadro clínico e dos desfechos apresentados pelo tratamento (7). Além disso, informações cruciais para a correta identificação de pacientes frequentemente são deficientes em bases de dados administrativas, especialmente em doenças com o perfil mais clínico ou que não possuem codificação bem delimitada em tabelas CID-10, por exemplo (7). Além disso, nos bancos de dados associados a serviços de Saúde oferecidos por empresas privadas, a rotatividade de beneficiários compromete a realização de estudos a longo-prazo dos usuários, destes serviços, uma vez que as ocorrências

associadas a bases de dados administrativas dependem da manutenção do vínculo dos beneficiários dos serviços com as empresas (15). Mesmo que a documentação dos registros clínicos seja preservada em prontuários hospitalares ou ambulatoriais que permitam o acompanhamento clínico, não há rastreabilidade e nem compartilhamento de informações administrativas sobre o uso dos serviços entre diferentes empresas ou entre as empresas privadas prestadoras de serviços de saúde e a gestão do Sistema Único de Saúde, uma vulnerabilidade que a Agência de Saúde Suplementar buscou reduzir, a partir de 2014, com a implantação do painel de dados para a Troca de Informações da Saúde Suplementar (D-TISS) (15). Entretanto, o fato da caracterização do paciente através das bases de dados administrativas ser limitada, incluindo-se nesta limitação a identificação direta dos profissionais que com ele interagiram em sua trajetória na utilização dos serviços, facilita o acesso aos demais dados que elas contêm e as tornam em instrumentos interessantes para a pesquisa de erros de medicação e eventos adversos associados ao uso de medicamentos (7).

Neste trabalho, a possibilidade de identificação de eventos adversos relacionado ao uso de medicamentos hipoglicemiantes será discutida criticamente a partir do levantamento do número de eventos relacionados a hipoglicemia e da avaliação de eventos que resultam como potencialmente subnotificados pela maneira como foram registrados em uma base de dados administrativa. Esta discussão será posteriormente utilizada para propor uma lâmina de notificação e consulta sobre os potenciais eventos adversos relacionados aos medicamentos a medicamentos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O levantamento bibliográfico deste trabalho foi realizado nas bases de busca PubMed, EMBASE e LILACS, quanto aos resultados e efetividade da utilização de bases de dados para a notificação e tratativa de eventos adversos e mais particularmente erros de medicação relacionados à hipoglicemiantes. Para busca foram utilizados os unitermos: *surveillance*, *postmarketing surveillance*, *surveillance system*, *adverse event*, *side effect assessment*, *medication error*, *hypoglycemia*, *administrative database*, *administrative data*, *invoice*, *database*, *hospital billing*, *billing claims* que resultaram em vinte e três estudos únicos disponíveis para análise. A coleta de dados para revisão bibliográfica considerou apenas os artigos científicos, ensaios e textos autorais que possuísem resultados originais ou análises críticas sobre o assunto publicados em Inglês ou em Português, preferencialmente na última década. A escolha dos unitermos foi feita baseada na relevância de cada termo dentro dos bancos de dados e na avaliação da qualidade e pertinência dos estudos extraídos ao tema do trabalho resultando no total de 23 estudos sem duplicatas. A análise da amostra excluiu cinco estudos por não condizerem ao tema proposto, resultando no total de 18 estudos para análise.

A partir do levantamento selecionado da literatura correspondente especificamente à temática da diabetes, somente sete trabalhos da pesquisa realizada foram direcionados especificamente ao estudo de eventos adversos relacionados à doença e/ou ao uso de hipoglicemiantes (7, 16-20). A aparente falta de estudos na área pode ser explicada pela falta de associação da hipoglicemia ou outros eventos relacionados à diabetes com internações ou entradas de emergência. Grande parte dos eventos de hipoglicemia são considerados eventos adversos sem gravidade que em muitos casos geram falta de atenção e acabam por ser incluídos em relatos clínicos somente como variações glicêmicas associadas a ajuste de doses de medicação(7). Os resultados da busca de maneira geral centraram-se na avaliação da aplicação de metodologias para conduzir estudos observacionais e podem ser organizados em três categorias de estudo baseados no tipo de fontes de dados empregadas para a condução de estudos observacionais: registros de farmacovigilância; prontuários eletrônicos hospitalares; planilhas de faturamento.

Tabela 2.1 - Principais características dos estudos incluídos.

Autor, ano	País	Desenho de estudo	Tipo de base de dados
I, 2014	Austrália	Observacional	Base de dados administrativa
Hashim, 2013	Canadá	Observacional	Base de dados administrativa
Topaz, 2016	EUA	Observacional	Base de dados administrativa
Kulldorff, 2013	EUA	Observacional	Base de dados administrativa
Elashoff, 2011	EUA	Observacional	Base de farmacovigilância
Raschi, 2013	EUA	Observacional	Base de farmacovigilância
Baksh, 2018	EUA	Observacional	Base de farmacovigilância
Wang, 2018	EUA	Observacional	Base de farmacovigilância
Miguel, 2013	Portugal	Observacional	Base de dados administrativa
Gerard, 2006	EUA	Observacional	Base de dados administrativa
Umetsu, 2014	Japão	Observacional	Base de farmacovigilância
Gosho, 2018	Japão	Observacional	Base de farmacovigilância
Lo Re, 2012	EUA/Reino Unido	Observacional	Base de dados administrativa/Base de farmacovigilância
van der Hooft, 2006	Holanda	Observacional	Base de dados administrativa
Hakobyan, 2011	-	Revisão sistemática	Base de dados administrativa/Base de farmacovigilância
Esteban, 2018	Espanha	Observacional	Base de farmacovigilância
Raschi, 2017	EUA	Observacional	Base de farmacovigilância
Wang, 2014	Taiwan	Observacional	Base de dados administrativa

Fonte: O autor

Em uma revisão sistemática sobre os tipos de metodologias utilizadas em estudos observacionais para detecção de eventos adversos sem risco de morte relacionados à diabetes tipo 2, seis tipos de fontes de dados diferentes foram avaliados: prontuários médicos, registros de vigilância por profissionais médicos, pesquisa direta com pacientes, base de dados administrativos, informações laboratoriais/clínicas e outros tipos de dados (7). Considerando que quase a metade dos estudos utilizava dados de testes diagnósticos e prontuários médicos como fontes de informação, o estudo concluiu que apenas um terço dos estudos possuíam tamanho de amostra e tempo de acompanhamento adequados impossibilitando a correta identificação de EAs para futura investigação. Os autores concluíram que ainda há grande necessidade de implementação de metodologias aperfeiçoadas nos estudos observacionais para identificar estes tipos de evento, principalmente no que

tange a vinculação de base de dados ou “associação” das bases de dados. A técnica de vinculação ou “linkage” de base de dados baseia-se na “associação” dos bancos de dados obtidos a partir das informações coincidentes (21, 22). As vinculações de bases de dados ainda são pouco ou mal utilizada na identificação deste tipo de eventos clínicos na literatura. Em um protocolo submetido para registro de estudo, a segurança pós-comercialização da molécula de saxagliptina, um inibidor oral da dipeptidil peptidase-4 para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 foi avaliada a partir de um estudo retrospectivo de coorte conduzido por duas bases de dados de prontuários médicos do Reino Unido (General Practice Research Database e The Health Improvement Network) e duas norte-americanas (Medicare, HealthCore Integrated Research Database (SM)) (21). Os autores padronizaram e validaram uma codificação para a identificação de eventos nas duas bases de dados. O estudo centrou-se em EAs moderados a severos como (i) hospitalização com insuficiência hepática aguda, (ii) hospitalização por lesão renal aguda, (iii) hospitalização por reações graves de hipersensibilidade, (iv) hospitalização por infecções graves, (v) hospitalização por infecções associadas a Disfunção de linfócitos T (isto é, herpes zoster, tuberculose ou micobactéria não tuberculosa) e (vi) eventos cardiovasculares importantes. O uso projetado e as taxas estimadas de incidência de resultados de interesse sugerem que haverá pelo menos 80% de poder estatístico para detectar uma taxa de risco mínima de 1,5 para eventos cardiovasculares importantes, 2,0 para lesão renal aguda e infecções graves, 2,4 para insuficiência hepática aguda e 4,0 para reações graves de hipersensibilidade (21).

Em geral, as bases hospitalares são as formas mais exploradas de se utilizar bases de dados administrativas para investigação de EAs relacionados a internações. No estudo observacional conduzido em uma base hospitalar (16), a incidência e as características das hospitalizações relacionadas a EAs relacionados ao uso de medicamentos foram durante o ano de 2001. A partir dos dados sobre as internações, foram selecionadas todas as hospitalizações codificadas como relacionadas a medicamentos, excluídas as informadas como overdose, erros de administração e falhas terapêuticas. Os autores concluíram que em durante o período de análise, cerca de 1,83% de todas hospitalizações foram codificadas como eventos adversos relacionados a medicamentos (IC 95% 1,80, 1,86). Os resultados apontaram também que a proporção era relacionada com o aumento da

idade de 0,8% (IC 95% 0,75, 0,85) no grupo <18 anos para 3,2% no grupo ≥ 80 anos (IC 95% 3,08, 3,32). Os diagnósticos de hospitalizações relacionados aos EAs mais frequentes foram sangramento ($n = 1048$), 'efeito não intencional do medicamento' não especificado ($n = 438$), hipoglicemia ($n = 375$) e febre ($n = 347$). Os medicamentos mais comumente associados às hospitalizações relacionadas aos EAs foram anticoagulantes ($n = 2185$), citotóxicos e imunossupressores ($n = 1809$) e diuréticos ($n = 979$). Seis por cento das hospitalizações relacionadas a EAs tiveram um resultado fatal ($n = 734$). Os autores pontuaram que apenas 1% dos EAs codificados que causam hospitalização foram relatados ao centro nacional para notificação espontânea de EAs. O estudo concluiu que a proporção de hospitalizações relacionadas aos EAs é substancial, principalmente considerando o fato de que nem todas as ocorrências podem ser reconhecidas ou mencionadas nos relatórios de alta.

Os bancos de dados nacionais foram explorados em um estudo observacional em Taiwan que avaliou o risco de internação por insuficiência cardíaca durante a exposição à molécula de sitagliptina em pacientes diabéticos (23). O estudo utilizou o banco de dados de pesquisa do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan para selecionar pacientes diabéticos ≥ 45 anos tratados com ou sem sitagliptina entre março de 2009 e julho de 2011. Os pacientes tratados com sitagliptina foram comparados aos pacientes nunca expostos a um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Ao todo foram analisados 8288 pacientes durante 1,5 anos, o primeiro evento de internação por insuficiência cardíaca ocorreu em 339 pacientes com sitagliptina e 275 pacientes nunca expostos a um inibidor de DPP-4 (taxa de risco: 1,21, intervalo de confiança de 95%: 1,04-1,42, $P = 0,017$); a mortalidade por todas as causas foi semelhante (taxa de risco: 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,74-1,03, $P = 0,109$). O risco de internação por insuficiência cardíaca foi proporcional à exposição ao medicamento (taxa de risco: 1,09, intervalo de confiança de 95%: 1,06-1,11, $P < 0,001$ para cada aumento de 10% na adesão à sitagliptina). No geral, houve 935 eventos de internação por insuficiência cardíaca, nos quais a associação entre o número de internações por insuficiência cardíaca e a adesão à sitagliptina foi linear. O estudo concluiu que o uso de sitagliptina foi associado a um maior risco de internação por insuficiência cardíaca, mas nenhum risco excessivo de mortalidade foi observado. A investigação de eventos adversos em ambiente hospitalar também foi avaliada em um trabalho desenvolvido com o banco nacional português (17). O

estudo utilizou um banco de dados administrativo hospitalar que inclui todas as hospitalizações públicas de cuidados agudos em Portugal, de 2000 a 2009, com objetivo detectar e caracterizar as reações não esperadas associadas ao uso de medicamentos, ocorridas durante a hospitalização, no período de análise. O estudo também comparou os resultados dessa metodologia com relatos espontâneos. Para a detecção de possíveis EAs relacionados à medicação, o estudo utilizou os dados de codificação da Classificação Internacional de Doenças – CID 9. Os códigos pesquisados incluíam códigos E "(E930 a E949.9, códigos que excluem envenenamentos e erros de medicação) e cinco grupos de códigos de diagnóstico associados à alta prevalência de EAs: hipoglicemia, neutropenia induzida por drogas, hepatite não especificada, choque anafilático. A análise da base de dados identificou 116.720 EAs em 9.271.122 hospitalizações durante o período de análise, representando 1,26% de todas as internações, sendo que 97,3% ocorreram durante a internação. Em comparação, durante o mesmo período o estudo apontou apenas 13.562 relatos espontâneos, número 8,6 vezes menor. Os autores concluíram que embora vários métodos tenham sido utilizados para a detecção de EAs relacionados a medicações, existe a dificuldade de aplicação em nível nacional. A metodologia do banco de dados apresentou ser útil para estimar a frequência e executar uma caracterização simples de EAs.

A avaliação do potencial de sinalização de um evento adverso em relação ao método tradicional feito por relatos espontâneos foi objeto de estudo de um estudo observacional em base de faturamento (24) que comparou o tempo de detecção de um potencial evento adverso e o tempo de sinalização do mesmo tipo de evento em um banco de dados de relatos espontâneos para infarto do miocárdio induzido pelas moléculas de rofecoxibe e rosiglitazona. Este estudo demonstrou que todos os métodos de sinalização detectaram sinais de segurança dentro de um a três anos após a entrada no mercado e, em ambos os casos, os sinais foram detectados antes dos resultados dos ensaios clínicos pós-comercialização. Os autores também concluíram que a utilização de bases de dados administrativas pode ser uma ferramenta complementar aos métodos quantitativos tradicionais empregados em relatos espontâneos de segurança(24). Outro ponto de debate em relação as bases administrativas, principalmente as hospitalares ou prontuários eletrônicos é em relação a importância da padronização de dados. Em estudo de coorte retrospectivo, foram avaliados todos os eventos relacionados à medicamentos antifúngicos e

diabetes selecionados de um banco de dados de prontuários médicos nos Estados Unidos avaliando simultaneamente grupos de diagnósticos sobrepostos em diferentes níveis de detalhamento ou granularidade (25). As contagens de eventos adversos esperados e observados foram ajustadas por idade, sexo e plano de saúde. A técnica também conhecida como “mineração de dados” ou *data mining* permite examinar as relações de similaridade entre as informações de uma amostra de dados(26). No casos das bases de dados em saúde, a técnica de *linkage* permite relacionar dados de um mesmo paciente de diferentes bancos (eg. prontuários médicos e bases de farmacovigilância como neste estudo). Desta forma, os autores investigaram a possibilidade de obter a completariedade de informações sem grandes mudanças estruturais no banco. Dos 732 grupos de doenças avaliados, 24 foram estatisticamente significativos, divididos em 10 categorias de doenças não sobrepostas. Cinco dos 10 sinais são efeitos adversos conhecidos, quatro provavelmente devido a confusão por indicação, enquanto um pode justificar uma investigação mais aprofundada. O estudo concluiu que a mineração de dados pode ser utilizada como ferramenta de análise de dados em bancos padronizados na vigilância de segurança de medicamentos usando dados observacionais.

Bases administrativas também foram aplicadas como ferramentas de farmacovigilância em outros contextos, como o monitoramento de campanhas e respostas a notificações. Em estudo um de coorte retrospectivo investigou o impacto de notificações sobre o risco cardiovascular e restrições de formulários públicos de medicamentos no uso de tiazolidinedionas (TZDs): rosiglitazona e pioglitazona (27). A análise foi realizada em séries temporais entre mais de 1,6 milhão de pacientes idosos do Canadá, usando bancos de dados administrativos de assistência médica durante o período de janeiro de 2000 a setembro de 2010. O estudo concluiu que a prescrição de rosiglitazona diminuiu significativamente de 5,32 para 0,44 prescrições por 1.000 pacientes no trimestre seguinte à publicação de uma meta-análise, sugerindo preocupações relacionadas à segurança com a rosiglitazona ($p < 0,01$). Da mesma forma, a prescrição incidente de pioglitazona continuou a diminuir de 1,89 imediatamente antes da publicação da metanálise para 0,53 prescrições por 1.000 pacientes imediatamente antes da implementação da política ($p < 0,01$). Após a implementação das restrições de formulários para TZDs no segundo trimestre de 2009, a taxa de prescrições de incidentes para rosiglitazona caiu ainda mais, de 0,20 prescrições por 1.000 pacientes no trimestre anterior para 0,03 prescrições por 1.000

pacientes no trimestre subsequente (terceiro trimestre de 2009; $p < 0,01$). A taxa de prescrições dispensadas para pioglitazona também diminuiu de 0,53 no primeiro trimestre de 2009 para 0,11 prescrições por 1.000 pacientes no terceiro trimestre de 2009 ($p < 0,01$).

Grande parte da revisão resultou em trabalhos que utilizaram bases administrativas especialmente designadas para fins de farmacovigilância(18, 23, 28-34). Especificamente para eventos relacionados à hipoglicemia, foram incluídos dois estudos que utilizaram bancos de farmacovigilância para levantamento e análise da notificação destas ocorrências (18, 19). Em um estudo japonês o risco de hipoglicemia foi avaliado em relação ao uso de anti-hiperglicemiantes usando o banco de dados japonês *Japan Adverse Drug Event Report* (JADER) (18). Para esse fim, o estudo analisou os relatórios de eventos de hipoglicemia incluídos no banco de dados JADER entre 2004 e 2012. A identificação e classificação de eventos foi feita utilizando o Dicionário Médico para Termos Preferenciais de Atividades Regulatórias para identificar hipoglicemia. Foram encontrados 254392 relatórios no banco de dados JADER, dos quais 13269 foram excluídos porque a idade e o sexo do paciente não foram relatados. Entre os anti-hiperglicemiantes, as sulfonilureias apresentaram a maior associação com possibilidade de ocorrência de um EA relacionado à hipoglicemia. O estudo concluiu que a mineração de dados do banco de dados JADER foi útil para analisar eventos de hipoglicemia associados à agentes anti-hiperglicemiantes.

Dentre os estudos que utilizaram como fonte de dados a base de relatos administrada pelo FDA, pode-se observar a preocupação com os efeitos adversos dos novos agentes moleculares e dispositivos disponíveis no mercado ao paciente diabético (28-32). O peptídeo semelhante a glucagon, *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) foi avaliado em relação aos riscos de pancreatite e câncer de pâncreas e tireóide em estudo observacional (13). O estudo examinou o banco de dados de eventos adversos relatados ao FDA para aqueles associados à sitagliptina inibidora da dipeptidil peptidase-4 e ao exenatídeo mimético do peptídeo 1 do tipo glucagon-1, de 2004 a 2009; dados sobre eventos adversos associados a outros 4 medicamentos foram comparados como controles do estudo para avaliação da força dos resultados obtidos. As medidas de desfechos primários foram taxas de pancreatite relatada, câncer de pâncreas e tireóide e todos os cânceres associados à sitagliptina ou

exenatida, em comparação com outras terapias. O uso de sitagliptina ou exenatida aumentou em seis vezes a razão de chances da pancreatite relatada em comparação com outras terapias ($P < 2 \times 10^{-16}$). O câncer de pâncreas foi mais comumente relatado entre os pacientes que tomaram sitagliptina ou exenatida em comparação com outras terapias ($P < 0,008$, $P < 9 \times 10^{-5}$). Todos os outros cânceres ocorreram de maneira semelhante entre os pacientes que tomaram sitagliptina em comparação com outras terapias ($P = 0,20$). Estes dados são consistentes com relatos de casos e estudos em animais, indicando um risco aumentado de pancreatite com terapia à base de peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Os resultados também alertam sobre as possíveis ações a longo prazo desses medicamentos para promover o câncer de pâncreas.

Os efeitos adversos no pâncreas relacionados com o uso de agentes que atuam no sistema de incretina também foram objeto de estudo no trabalho desenvolvido utilizando método caso / não caso no banco de dados do FDA durante o período de 2004 a 2009. (35). Os autores investigaram o banco de dados do Sistema de notificação de eventos adversos da FDA sobre a possível associação entre agentes antidiabéticos e pancreatite. Para esse objetivo, Os casos foram definidos como relatos de pancreatite, de acordo com a terminologia do Dicionário Médico de Atividades Regulatórias (MedDRA). Todos os outros relatórios associados aos antidiabéticos foram considerados não casos. Foram recuperados 86.938 relatos relacionados a antidiabéticos, correspondendo a 159.226 combinações de relatos de medicamentos: 2.625 casos e 156.601 não casos. A análise temporal encontrou uma influência marcante de avisos relevantes nos bancos do FDA sobre a notificação de pancreatite. Os autores apontaram, ainda assim, a necessidade de uma quantificação precisa do risco de pancreatite associada aos antidiabéticos através de registros específicos baseados em doenças para o aprimoramento da investigação.

Outro estudo conduzido pelo mesmo autor avaliou a segurança pós-comercialização de inibidores de co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2-Is) através da análise de eventos adversos (EAs) relatados em bancos de farmacovigilância (29). A metodologia deste trabalho compreendia a análise da bases de farmacovigilância internacionais Eudravigilance, WHO-Vigibase (em 25 de fevereiro de 2017) e o Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS, de 2004 a 2016) para extrair os EAs que registrassem medicamentos

SGLT2-Is como suspeito. Os relatórios levantados para medicamentos anti-hiperglicemiantes indicaram que os agentes da classe de SGLT2-Is são associados aos níveis de eventos adversos mais altos compreendendo infecções, distúrbios no metabolismo, renais e reprodutivos, corroborando evidências de ensaios clínicos. O estudo também identificou um sinal inesperado de toxicidade cutânea que justificaria a vigilância ativa por médicos e o monitoramento "em tempo real" por especialistas em farmacovigilância.

Em relação a mesma classe de inibidores do cotransporter-2 de sódio-glicose (SGLT2i), a notificação de EAs associados a estes agentes foram estudados na Espanha (34). O estudo realizou uma análise de todas as notificações registradas no Sistema Espanhol de Farmacovigilância de medicamentos para uso humano, decorrentes do uso de SGLT2i. O estudo concluiu que a maioria dos EAs notificados compreendiam infecções do trato urogenital, cetoacidose e danos nos rins. Embora a maioria das ocorrências não tenha sido grave, a cetoacidose e os danos nos rins levaram à internação hospitalar com risco de vida em alguns pacientes.

Em 2008, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu o Draft Guidance sobre a investigação de risco cardiovascular com medicamentos para diabéticos orais, incluindo inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i) que agem no sistema das incretinas. Em 2014, análises *post hoc* de ensaios clínicos com pouca potência sugeriram um risco aumentado de insuficiência cardíaca com o uso desses produtos. Dessa forma, pode-se avaliar a proporção de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) nos relatórios para DPP-4i submetidos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos (FAERS) da FDA durante o período de 2006 a 2015 (30). Dos 180,3 milhões de relatos de eventos adversos, 13,4 milhões foram para medicamentos diabéticos e cardiovasculares. Os autores concluíram que a vigilância pós-comercialização do DPP-4i através do FAERS sugere um aumento na notificação do ECAM, apoiando o atual alerta do FDA sobre o risco de insuficiência cardíaca. Dependendo do tipo de detalhamento e disponibilidade de informações, bancos de dados de farmacovigilância podem fornecer indicativos de como os eventos adversos se manifestam em uma população. Em outro estudo retrospectivo de coorte características individuais como o sexo e o uso de antidiabéticos orais entre pacientes com infarto do miocárdio foram avaliadas pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Food and Drug Administration dos EUA de 2004 a 2014 (31). A análise incluiu 55.718 homens e 42 428 mulheres e os dados das

interações sexo-droga de cada grupo foi utilizada para estimar o *odds ratio* (OR). No Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Food and Drug Administration dos EUA, uma proporção maior de pacientes homens do que mulheres usava metformina (10,32% nos homens versus 7,82% nas mulheres) e sulfoniluréias (4,75% nos homens versus 3,43% nas mulheres); após o ajuste para o escore de doença crônica baseada nos dados de utilização de medicação pelos pacientes, os homens apresentaram maior risco de associação com metformina (OR = 1,07; intervalo de confiança de 99%, 1,00-1,14) e associação com sulfonilureias (OR = 1,21; intervalo de confiança de 99%, 1,10 -1,33) e infarto do miocárdio do que mulheres. Em resumo, os homens apresentaram maior risco de infarto do miocárdio associado a metformina e sulfonilureias do que as mulheres.

3 PROPOSIÇÃO

Este trabalho propôs-se avaliar criticamente a aplicação das bases de dados administrativas como ferramenta para identificação de erros de medicação utilizando as doenças: diabetes, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes como eventos traçadores. Os objetivos parciais incluíram verificar a possibilidade de estabelecer indicadores potenciais de EAs e EM relacionados à hipoglicemiantes e, a partir dos resultados, propor meios de aperfeiçoar a notificação, o acompanhamento ao paciente diabético e as formas de correção das possíveis fontes de erros.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e analítico. Este estudo utilizou como fonte de dados a base de dados administrativa de contas médicas transacionadas pelo sistema de faturamento da Orizon. A empresa Orizon consolida informações que são obtidas de diferentes tipos de operadoras de saúde no Brasil. As transações gerenciadas pelo sistema Orizon representaram, durante o ano de 2018, cerca de 18 milhões de vidas, cobrindo cerca de 20% do mercado da Saúde Suplementar. Normas de confidencialidade e políticas de privacidade do paciente foram estritamente seguidas nesta análise. Este trabalho seguiu as normas da Lei Geral de Proteção de Dados – Lei nº13.709/2018 (36).

4.1 MÉTODOS

A possibilidade de identificar eventos adversos relacionadas ao uso de hipoglicemiantes foi abordada a partir de uma análise crítica dos resultados do levantamento de registros de hipoglicemia em uma base de dados de faturamento de contas médicas hospitalares do sistema de saúde suplementar. Este estudo realizou uma análise descritiva retrospectiva de relatos relacionados a pacientes registrados com diabetes, hipoglicemia ou intoxicação por hipoglicemiantes em guias médicas de internação ou ambulatório referentes ao período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016. A análise centrou-se no levantamento dos eventos hospitalares e do número de pacientes registrados na base de dados de contas médicas associadas com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CIDs) relacionados a hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes. O processo geral de extração e análise de dados administrativos pode ser sumarizado em três etapas: identificação de casos elegíveis, padronização e validação de eventos e descrição dos dados.

- Identificação dos casos elegíveis: levantamento dos eventos relacionados a pacientes que apresentem os critérios de elegibilidade como descrito no item 4.1.1.1.

- Padronização e validação de eventos: revisão das contas médicas extraídas de acordo com os critérios de elegibilidade.
- Descrição dos dados: consolidação de dados e análise de resultados.

4.1.1 Amostra de estudo

A seleção de pacientes e respectivos registros no banco de dados foi feita a partir dos códigos CID-10 presentes nas guias de internação e admissão ambulatorial relacionadas a diabetes, hipoglicemia e intoxicação/eventos adversos relacionados à hipoglicemiantes. Segundo a regulamentação indicada pela D-TISS, as guias médicas disponibilizam até cinco campos para preenchimento do código CID-10. Qualquer conta em que um dos campos para preenchimento do CID foi registrado um dos códigos elegíveis, segundo os critérios de inclusão para análise deste estudo, foi selecionada e analisada. Após a identificação dos registros do pacientes, os eventos relacionados foram organizados de acordo com o grupo CID-10 de entrada: grupo de pacientes que apresentaram CID-10 de diabetes e utilização de glicose, grupo de pacientes que apresentaram códigos CID-10 para hipoglicemia e grupo de pacientes que apresentaram códigos CID-10 para intoxicação ou eventos adversos relacionados à hipoglicemiantes (Figura 4.1). A relação de 258 códigos CID que atendem aos critérios de inclusão está indicada no Apêndice A.

Figura 4.1 – Divisão de grupos para análise de acordo com o código CID-10

4.1.1.1 Critérios de Inclusão

Foram selecionados os pacientes que tiveram registros de admissão hospitalar (internação ou ambulatório) pelo menos uma vez durante o período de análise (Jan/10 a Dez/16) e que cumpriram um dos critérios indicados abaixo:

- ✓ Pacientes registrados na base de dados com CIDs relacionados a hipoglicemia durante o período de janeiro/2010 a dezembro/2016.
- ✓ Pacientes registrados na base de dados com CIDs relacionados a intoxicação por hipoglicemiantes durante o período de janeiro/2010 a dezembro/2016.
- ✓ Pacientes diagnosticados com CIDs relacionados a diabetes e que receberam terapia medicamentosa com glicose durante o período de admissão hospitalar na base de dados durante o período de janeiro/2010 a dezembro/2016.

4.1.1.2 Critérios de exclusão

Todos os pacientes que apresentarem registros de contas relacionadas aos CIDs de diabetes insipidus, ou outros tipos de diabetes que não possam ser indicativos de eventos adversos ou erros no uso de medicação hipoglicemiante;

4.1.2 Variáveis

- Características Demográficas:
 - Faixa Etária (quando disponível na base de dados)
 - Sexo (quando disponível na base de dados)
- Características Clínicas:
 - Grupo CID registrado no banco de dados durante o evento hospitalar: diabetes, hipoglicemia, diabetes e hipoglicemia (eventos que apresentarem códigos CID-10 relacionados às duas condições). A relação detalhada de códigos CID-10 utilizados neste trabalho está no Anexo I;

- Tipo de atendimento dispensado ao paciente durante sua entrada em ambiente clínico-hospitalar: Internação ou ambulatório. Os eventos que apresentam admissões ambulatoriais precedentes de uma internação são considerados, para os fins desse estudo, como internações.

Nenhuma característica individual ou específica de pacientes, excetuando-se a idade e sexo (quando disponíveis na base de dados), podem ser discutidas, em concordância com as regulamentações locais e normas da empresa (*compliance*). Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia e aprovado com o número de protocolo 96137218.0.0000.0075 (Anexo A).

4.1.3 Desfechos estudados

- Número total de pacientes por grupo: diabetes + glicose, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes;
- Número total de eventos por grupo: diabetes + glicose, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes;
- Número de pacientes/eventos por tipo de admissão hospitalar (internação e ambulatório);
- Número de pacientes/eventos que utilizaram hipoglicemiantes orais por grupo: diabetes + glicose, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes;
- Número de pacientes/eventos que utilizaram insulina por grupo: diabetes + glicose, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes.

4.1.4 Limitações

O tamanho da amostra foi condicionado às características da base de dados de faturamento de contas médicas e consequentemente às regras específicas da Saúde Suplementar. É importante enfatizar que a Agência Nacional de Saúde

Suplementar – ANS não obriga os prestadores de serviços em saúde a notificar algumas informações nas guias médicas, como CID, sexo e idade.

5 RESULTADOS

A análise inicial (bruta) da base de dados revelou 245.596 pacientes registrados com qualquer um dos 258 CIDs relacionados à diabetes, hipoglicemia e/ou intoxicação por hipoglicemiantes. No grupo de pacientes que apresentaram CIDs relacionados à diabetes, o levantamento identificou 10.197 pacientes que utilizaram glicose em 10.313 admissões hospitalares e ambulatoriais (Tabela 5.1). Os resultados encontrados para os pacientes do grupo de hipoglicemia foram respectivamente 14.332 pacientes distribuídos em 14.506 eventos (Tabela 5.1). A mesma proporção de pacientes/eventos foi encontrada para o grupo de intoxicação ou eventos adversos relacionados à hipoglicemiantes 88 pacientes relacionados à 89 eventos (Tabela 5.1). O levantamento de eventos durante o período analisado não identificou nenhum registro com o CID Y42.3 - Efeitos adversos de insulina e hipoglicemiantes orais (antidiabéticos).

O estudo também comparou a distribuição de pacientes e eventos de acordo com o tipo de admissão hospitalar. A proporção de eventos relacionados a internação em comparação com a admissão ambulatorial foi semelhante entre os grupos de hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes, 1:3 (Tabela 5.2). Enquanto que no grupo de diabetes com utilização de glicose, a proporção foi inversa: três internações para cada admissão ambulatorial. Os registros de CID-10 para o grupo de hipoglicemia sozinho não permitem inferir a causa etiológica do evento, por isso o estudo avaliou a possível combinação de CIDs presentes no momento da admissão hospitalar. Quando presente, a análise identificou o preenchimento de dois dos cinco campos disponíveis para código CID-10, totalizando 4.849 eventos ou 19,47% do total de ocorrências identificadas neste estudo. A presença da combinação dos CIDs de hipoglicemia e diabetes ocorreu em apenas um evento do montante total. O levantamento não identificou ocorrências com a combinação dos CIDs de intoxicação por hipoglicemiantes com CIDs de diabetes ou hipoglicemia. A fim de estabelecer a possível influência do tipo de internação no preenchimento de guias, o estudo levantou a quantidade de eventos com o preenchimento de dois campos de CID em unidades de terapia intensiva (UTI). O estudo identificou apenas 177 ocorrências (3,65% dos eventos com preenchimento de dois campos) com o preenchimento de campos CID1 e

CID2 em UTI's. Adicionalmente, o grupo de diabetes com uso de glicose apresentou este tipo de evento em 1109 admissões relacionadas à 832 pacientes, representando 10,75% de todos os eventos relacionados a este grupo de pacientes. A busca também analisou as contas que apresentavam hipoglicemiantes orais, o uso de hipoglicemiantes orais durante a admissão hospitalar, ambulatório ou internação, foi presente em 60,95% dos eventos no grupo de pacientes diabéticos que utilizaram glicose. Nos outros dois grupos, a proporção foi inferior, contabilizando 5,19% dos eventos no grupo de hipoglicemia e 7,87% no grupo de intoxicação por hipoglicemiantes orais. Todos os grupos apresentaram maior quantidade de eventos em internações do que em ambulatório: 92,34 % das admissões no grupo de diabetes com utilização de glicose, 70,14% no grupo de hipoglicemia e todos os eventos do grupo com intoxicação por hipoglicemiantes (7 eventos) que utilizaram hipoglicemiantes orais foram em internação (Tabelas 5.3 e 5.4).

Tabela 5.1 – Distribuição de pacientes e eventos por grupo.

Grupo	Qtd. Pacientes	Qtd. Eventos
DIABETES + GLICOSE	10.197	10.313
HIPOGLICEMIA	14.332	14.506
INTOXICAÇÃO POR HIPOGLICEMIANTES	88	89

Fonte: O autor

Tabela 5.2 – Distribuição de eventos por tipo de admissão hospitalar nos grupos de pacientes.

Grupo	Tipo de admissão hospitalar	Qtd. Pacientes	Qtd. Eventos	(%)
DIABETES + GLICOSE	Internação	7.648	7.735	75
	Ambulatório	2.549	2.578	25
HIPOGLICEMIA	Internação	3.546	3.589	24,74
	Ambulatório	10.785	10.916	75,25
INTOXICAÇÃO POR HIPOGLICEMIANTES	Internação	23	23	25,86
	Ambulatório	65	66	74,14

Fonte: O autor

Além dos hipoglicemiantes orais, o estudo também analisou os registros de utilização de insulina, durante o período analisado, pelos três grupos de pacientes estudados. Cerca de 59,17% dos pacientes registrados durante a admissão com códigos relacionados à diabetes e que utilizaram glicose, também foram administrados insulina. Em proporção inferior, os eventos identificados com CID de hipoglicemia e em que houve a administração de insulina contabilizaram 7,23% da amostra total. Em nenhum evento do grupo de intoxicação por hipoglicemiantes foi identificada a administração de insulina (Tabela 5.5).

Quadro 5.3 – Distribuição de pacientes por grupo que apresentaram registros de administração de hipoglicemiantes orais.

Grupos	Qtd. de pacientes
Diabetes + Glicose	4.691
Hipoglicemia	632
Intoxicação por hipoglicemiantes	7

Fonte: O autor

Tabela 5.4 – Distribuição de eventos por tipo de admissão hospitalar nos grupos de pacientes que apresentaram registros de administração de hipoglicemiantes orais.

Grupo	Tipo de admissão hospitalar	Qtd. Pacientes	Qtd. Eventos	(%)
DIABETES + GLICOSE	Internação	4332	5912	92,34
	Ambulatório	359	374	7,65
HIPOGLICEMIA	Internação	443	562	70,14
	Ambulatório	189	191	29,86
INTOXICAÇÃO POR HIPOGLICEMIANTE	Internação	7	7	100
	Ambulatório	0	0	0

Fonte: O autor

Tabela 5.5 – Distribuição de pacientes por grupo que utilizaram insulina.

Grupo	Qtd. Pacientes	Qtd. Eventos
DIABETES + GLICOSE	6.035	8.626
HIPOGLICEMIA	1.036	1.217
INTOXICAÇÃO POR HIPOGLICEMIANTES	-	-

Fonte: O autor

6 DISCUSSÃO

O potencial da aplicação de bases de dados de faturamento para fins de farmacovigilância foi abordado a partir da análise dos eventos relacionados à hipoglicemia no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. A publicação da Portaria no 529, de 1o de abril de 2013, que institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), visa fortalecer a sistematização do cuidado com os pacientes em todos os estabelecimentos de saúde (2). Nesse sentido, a prática de notificação, que está contemplada entre as competências para a formação de profissionais voltados à segurança do paciente, deve ser encorajada. A capacidade de analisar, sistematizar e aprender com as experiências relaciona-se com a cultura de segurança que deve permear as instituições de saúde, em especial as que trabalham diretamente com a prática de formação de novos profissionais dessa área. Porém, verifica-se que a investigação sobre a segurança do paciente ainda não possui o benefício de ter suas abordagens bem estabelecidas. Por isso, múltiplas barreiras e desafios precisam ser enfrentados na concepção de delineamentos de estudos e na utilização de técnicas de pesquisa.

A aplicação de bases de dados específicas para farmacovigilância é amplamente reconhecida e representada na literatura (18, 19, 28, 29, 31, 34, 35). O direcionamento da base de dados para fins de farmacovigilância e o detalhamento preciso dos desfechos facilita tanto a identificação de casos quanto o estabelecimento de potenciais associações de EAs com a utilização de medicamentos. Por depender essencialmente de notificação voluntária, a principal limitação do uso de bases de farmacovigilância que foi identificada no levantamento bibliográfico deste estudo é a subnotificação de casos, principalmente os relacionados a EAs leves a moderados. Existe atualmente grande apelo por sistemas de notificação de EAs mais práticos que não dependam da motivação da equipe e/ou paciente para identificação destes eventos. Segundo a literatura utilizada neste trabalho, a vigilância de segurança pós-comercialização de medicamentos pode ser facilitada pela utilização de bases administrativas associadas a mineração de dados, na identificação de eventos adversos raros ou subnotificados (7, 23, 25). Tanto as bases de prontuários hospitalares, quanto as de

faturamento, contam com a possibilidade de identificar eventos, independente da ação da equipe de atendimento ou paciente.

Este estudo utilizou os registros de CID relacionados à diabetes, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes para a identificação de pacientes e contas relacionadas à hipoglicemia durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016. O levantamento total de contas médicas identificou 245.596 pacientes que apresentaram um dos CIDs de inclusão em um dos cinco campos disponíveis para preenchimento durante a admissão hospitalar. Ainda assim, a análise constatou que na amostra analisada havia preenchimento de no máximo dois campos CID pelos prestadores. O campo CID não é de preenchimento obrigatório em guias ambulatoriais sendo registrado somente em 8% das contas registradas nas bases de dados da Saúde Suplementar (15). As internações possuem maior completude de campo em relação ao atendimento na emergência (92%), porém em ambos os casos não é possível afirmar o quão assertivo e específico é o preenchimento do campo CID-10(15). A disponibilização de campos, como também a obrigatoriedade de preenchimento, poderia ser uma ferramenta útil na descrição de ocorrências e interpretação de eventos clínicos. Mesmo uma base de faturamento, mediante a correta interpretação de eventos clínicos e garantia da qualidade na transposição para o banco de dados, poderia prestar-se a este fim.

Nesta análise, a correlação do quadro de diabetes com hipoglicemia, representada pela presença em uma mesma conta dos dois CIDs, foi identificada em apenas um evento durante seis anos de análise. É importante enfatizar que o quadro de hipoglicemia conforme identificação por código CID-10 não é necessariamente correlacionado com a diabetes não configurando, inequivocamente, um evento adverso de medicamentos hipoglicemiantes. O grupo que apresentou a maior expressão de registros foi o de pacientes com CIDs relacionados à hipoglicemia (14.506 eventos). A literatura indica que a hipoglicemia em pacientes diabéticos é um evento adverso que ocorre de 5 a 20% dos pacientes hospitalizados (37), porém constatou-se a completa falta de registros relacionados ao CID Y42.3 - Efeitos adversos de insulina e hipoglicemiantes orais (antidiabéticos) e a baixa expressão de eventos registrados com o CID – T383 - intoxicação por hipoglicemiantes: 89 eventos relacionados à 88 pacientes. Na análise de pacientes com registros de CID para diabetes com utilização de glicose, o quadro de hipoglicemia é subentendido. Outro aspecto relevante deste grupo é que a maioria destas ocorrências foram

admissões hospitalares relacionadas em guias de internação (75%). Nos grupos de hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes a proporção foi exatamente oposta, indicando a menor complexidade e duração de atendimento dos casos prontamente identificados como hipoglicemia. A interdependência entre a duração do período de internação e a gravidade do caso também foi evidenciada na análise por uso de hipoglicemiantes orais: todos os grupos apresentaram maior proporção de eventos em internação quando o registro desta classe terapêutica foi identificado nas contas destes pacientes. Quanto maior o tempo em ambiente clínico e hospitalar, maior é a necessidade da estabilização da glicemia deste paciente e, portanto, a utilização de medicamentos metabólicos. No grupo de diabetes com utilização de glicose, a grande expressão de eventos em que ocorreu a administração de insulina também é um indicativo da monitorização da glicemia do paciente. Neste caso é importante interpretar essas ocorrências a partir dos protocolos e práticas clínicas hospitalares que recomendam a utilização de insulina e hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos. Segundo as recomendações da *American Diabetes Association* – ADA, o controle da glicemia em ambiente hospitalar deve ser preferencialmente conduzido com o uso de insulina (38). Ainda que as recomendações da ADA suportem a ideia da hipoglicemia como um quadro de especial atenção, esse tipo de ocorrência é considerado mais como um desfecho adverso ou um Problema Relacionado ao Medicamento – PRM do que um EA por definição (38). A morbimortalidade associada à prática clínica adotada aos quadros de instabilidade glicêmica em pacientes hospitalizados é, então, interpretada como um risco previsto e as possíveis consequências que podem decorrer da aplicação dos protocolos clínicos, gerenciadas como perda presumida (39). O risco da absorção de um EA como uma consequência inerente à prática clínica pode ser o de inviabilizar a própria identificação destes tipos de ocorrências.

Os resultados encontrados neste trabalho coincidem com os achados da literatura principalmente no que tange as dificuldades encontradas para a correta identificação do paciente e a necessidade de treinamento dos profissionais de saúde para a identificação de eventos adversos. Em um estudo nacional, o nível de conhecimento sobre eventos adversos pelos profissionais da saúde foi investigado (3). Dentre os resultados obtidos pelo estudo, os médicos demonstraram maior conhecimento sobre reações adversas a medicamentos, e os técnicos em enfermagem, menor. No entanto, o entendimento sobre farmacovigilância foi maior

entre os farmacêuticos. O tempo de formação e atuação na instituição estava associado ao maior conhecimento sobre as reações adversas a medicamentos. Os resultados deste estudo evidenciaram que a formação do profissional influencia seu conhecimento e condutas frente às reações adversas a medicamentos. Além disso, deve-se considerar também o paciente como peça essencial na identificação de eventos adversos, sobretudo os que ocorrem em domicílio. A intervenção com cartilhas e programas de aperfeiçoamento direcionados ao paciente diabético foi discutida em projeto desenvolvido na Inglaterra(40). O projeto avaliou os efeitos nos pacientes internados em um hospital de grande porte em uma região metropolitana da Inglaterra foi avaliada em questionários pré e pós intervenção. O projeto conhecido por *Diabetes Inpatient Care and Education* - Cuidado e Educação ao Paciente hospitalizado (tradução livre), conseguiu reduzir efetivamente os riscos ao paciente, sendo a queda nos índices de hipoglicemia severa de 15,4 para 9,7%. e a redução no Erro de Uso de Medicamentos de 56,9% para 21,1%. Grande parte do sucesso da medida interventiva veio do treinamento sobre a identificação e notificação do paciente diabético em situações complexas. Muitos profissionais relataram a pouca confiança que tinham ao lidar com um paciente diabético pela falta de preparação na formação curricular, principalmente porque na vasta maioria dos casos (>90%) de hospitalização a diabetes não é notificada como a causa principal da admissão hospitalar. Como contribuição deste trabalho, um folder informativo sobre eventos adversos foi elaborado como produto educacional para ser distribuído entre os funcionários de uma empresa como projeto piloto de uma estratégia educacional voltada para a redução de EAs. Futuramente, espera-se que este material seja utilizado por equipes de saúde como modelo para correta notificação de eventos tanto voluntariamente, quanto a partir do uso profissional das bases de dados com quem eles trabalham.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho avaliou a aplicação de uma base de dados de faturamento como ferramenta para identificação de EAs utilizando as doenças: diabetes, hipoglicemia e intoxicação por hipoglicemiantes como evento traçador. Embora a utilização da base de dados de faturamento seja uma alternativa possível para a identificação de EAs, a subnotificação e a divergência de interpretações do que seria um EA foi evidenciada pelos resultados encontrados neste estudo, que indicam a necessidade de ações no sentido de sensibilização de profissionais da saúde e pacientes.

8 PRODUTO EDUCACIONAL

Como parte do programa de mestrado profissional e visando atender a necessidade da melhoria na notificação de EAs, este trabalho desenvolveu um produto educacional além do material teórico (dissertação). A partir dos resultados encontrados na literatura e pela análise do banco de dados, optou-se por desenvolver um material educativo sobre EAs e particularmente erros de medicação. O objetivo do material é sensibilizar diferentes audiências sobre os riscos que podem estar associados a medicamentos e que pudesse ser transmitido tanto ao público leigo, quanto à profissionais de saúde. Dentre os conteúdos a serem abordados estão: a definição sobre erros de medicação, a utilização de medicamentos e o formulário de notificação. Para isso, optou-se por desenvolver um folder, ou prospecto a ser divulgado tanto por via impressa quanto digital (Apêndice B). A opção pelo material deve-se a facilidade na divulgação e implementação em ambientes variados. O folder serve adequadamente como material educativo no sentido de abranger perspectivas preliminares e oferecer informações gerais sobre dado assunto. O produto deste trabalho também poderá servir como material educativo complementar ou de apoio às atividades desenvolvidas em empresas e clínicas.

REFERÊNCIAS¹

1. Fairchild AL, Haghdoust AA, Bayer R, Selgelid MJ, Dawson A, Saxena A, et al. Ethics of public health surveillance: new guidelines. *Lancet Publ Health*. 2017 Aug;2(8):e348-e9. doi:10.1097/00124784-200311001-00008
2. Reis CT, Martins M, Laguardia J. [Patient safety as a dimension of the quality of health care--a look at the literature]. *Ciêns Saúde Colet*. 2013;18(7):2029-36.
3. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância: conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede Sentinela. *Rev Bras Educa Méd*. 2016;40:401-10.
4. Duarte SdCM, Stipp MAC, Silva MMd, Oliveira FTd. Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. *Rev Bras Enferm*. 2015;68:144-54.
5. Miasso AI, Grou CR, Cassiani SHDB, Silva AEBdC, Fakh FT. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. *Rev Esc Enferm USP*. 2006;40:524-32.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

6. Mullen RJ, Duhig J, Russell A, Scarazzini L, Lievano F, Wolf MS. Best-practices for the design and development of prescription medication information: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2018;101(8):1351-67.
7. Hakobyan L, Haaijer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, Dobre D, Denig P. A review of methods used in assessing non-serious adverse drug events in observational studies among type 2 diabetes mellitus patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:83.
8. Lopes DMdA, Néri EDR, Madeira LdS, Souza Neto PJd, Lélis ARA, Souza TRd, et al. Análise da rotulagem de medicamentos semelhantes: potenciais erros de medicação. *Rev Assoc Méd Bras*. 2012;58:95-103.
9. Desai J, Geiss L, Mukhtar Q, Harwell T, Benjamin S, Bell R, et al. Public health surveillance of diabetes in the United States. *J Public Health Manag Pract*. 2003;Suppl:S44-51.
10. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Ethier KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors--United States, 2005-2013. *MMWR Suppl*. 2014;63(4):3–27.
11. Péres DS, Santos MAd, Zanetti ML, Ferronato AA. Difficulties of diabetic patients in the illness control: feelings and behaviors. *Revista Latino-Americana de Enferm*. 2007;15:1105-12.

12. Lyra R, Silva RdS, Montenegro Jr. RM, Matos MVC, Cézar NJB, Maurício-da-Silva L. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:560-6.
13. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJd. Diabetes Melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrino Metabol*. 2002;46:16-26.
14. Souza CRd, Zanetti ML. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. *Rev Esc Enferm USP*. 2000;34:264-70.
15. Rodrigues SR, Paiva EC, Paloni E, Rocha ML, Neto LA. análise de significância do banco de dados da saúde suplementar no brasil, sob as perspectivas dos atendimentos em hospitais e demais prestadores particulares. *Value Health*. 2017;20(9):A861.
16. Topaz M, Lai K, Dhopeswarkar N, Seger DL, Sa'adon R, Goss F, et al. Clinicians' reports in electronic health records versus patients' concerns in social media: a pilot study of adverse drug reactions of aspirin and atorvastatin. *Drug Saf*. 2016;39(3):241-50.
17. Miguel A, Bernardo M, Freitas A, Lopes F, Azevedo L, Pereira AC. Detection of adverse drug reactions using hospital databases-a nationwide study in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(8):907-13.

18. Umetsu R, Nishibata Y, Abe J, Suzuki Y, Hara H, Nagasawa H, et al. [Evaluation of the association between the use of oral anti-hyperglycemic agents and hypoglycemia in Japan by data mining of the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database]. *Yakugaku zasshi : Journal Pharm Soc Japan*. 2014;134(2):299-304.
19. Gosho M. risk of hypoglycemia after concomitant use of antidiabetic, antihypertensive, and antihyperlipidemic medications: A database study. *Clin Pharmacol*. 2018;58(10):1324-31.
20. van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29(2):161-8.
21. Lo Re V, 3rd, Haynes K, Ming EE, Wood Ives J, Horne LN, Fortier K, et al. Safety of saxagliptin: rationale for and design of a series of postmarketing observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(11):1202-15.
22. de Almeida MF, Jorge MH. [The use of the "linkage" technique of information systems in cohort studies on neonatal mortality]. *Rev Saúde Publ*. 1996;30(2):141-7.
23. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Sitagliptin and the risk of hospitalization for heart failure: a population-based study. *Inter J Cardiol*. 2014;177(1):86-90.

24. I AW, Pratt NL, Kalisch LM, Roughead EE. Comparing time to adverse drug reaction signals in a spontaneous reporting database and a claims database: a case study of rofecoxib-induced myocardial infarction and rosiglitazone-induced heart failure signals in Australia. *Drug Saf.* 2014;37(1):53-64.
25. Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, Chan AK, Davis RL, Graham D, et al. Drug safety data mining with a tree-based scan statistic. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(5):517-23.
26. Vianna RC, Moro CM, Moyses SJ, Carvalho D, Nievola JC. [Data mining and characteristics of infant mortality]. *Cad Saude Publica.* 2010;26(3):535-42.
27. Hashim S, Gomes T, Juurlink D, Hellings C, Mamdani M. The rise and fall of the thiazolidinediones: impact of clinical evidence publication and formulary change on the prescription incidence of thiazolidinediones. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):e238-42.
28. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141(1):150-6.
29. Raschi E, Parisotto M, Forcesi E, La Placa M, Marchesini G, De Ponti F, et al. Adverse events with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A global analysis of international spontaneous reporting systems. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1098-107.

30. Baksh SN, McAdams-DeMarco M, Segal JB, Alexander GC. Cardiovascular safety signals with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A disproportionality analysis among high-risk patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):660-7.
31. Wang SH, Chen WJ, Hsu LY, Chien KL, Wu CS. Use of Spontaneous Reporting Systems to Detect Host-Medication Interactions: Sex Differences in Oral Anti-Diabetic Drug-Associated Myocardial Infarction. *J Amer Heart Assoc.* 2018;7(22):e008959.
32. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care.* 2015;38(4):716-22.
33. Gosho M. Rhabdomyolysis risk from the use of two-drug combination of antidyslipidemic drugs with antihypertensive and antidiabetic medications: a signal detection analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(3):339-46.
34. Esteban-Jimenez O, Navarro-Peman C, Urieta-Gonzalez L. [Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database]. *Semergen.* 2018;44(1):23-9.

35. Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):569-77.
36. Ventura M, Coeli CM. Para além da privacidade: direito à informação na saúde, proteção de dados pessoais e governança. *Cad Saúde Públ.* 2018;34(7):e00106818. doi: 10.1590/0102-311X00106818
37. NHS Digital. National Diabetes Inpatient Audit 2019. General Guidance notes. [citado 02 jan. 2020]. Disponível em: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/data-collections-and-data-sets/data-collections/national-diabetes-inpatient-audit-2019---hospital-characteristics-form-guidance>
38. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes care.* 2019;42(Supplement 1):S173-S81.
39. Moraes MA, Rodrigues J, Cremonesi M, Polanczyk C, Schaan BD. Management of diabetes by a healthcare team in a cardiology unit: a randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(11):1400-7.
40. Rajendran R, Kerry C, Round RM, Barker S, Scott A, Rayman G, et al. Impact of the Diabetes Inpatient Care and Education (DICE) project and the DICE Care Pathway on patient outcomes and trainee doctor's knowledge and confidence. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2015;32(7):920-4.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: Erros de Medicação (Medication Errors) relacionados ao uso de hipoglicemiantes no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.														
Pesquisador: SARAH RAMALHO RODRIGUES														
Área Temática:														
Versão: 1														
CAAE: 96137218.0.0000.0075														
Instituição Proponente: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.865.405														
Apresentação do Projeto:														
<p>Estudo retrospectivo observacional não-intervencionista em base de dados administrativa privada de contas médicas transacionadas pela empresa</p> <p>Orizon. Os dados foram concedidos para utilização acadêmica pela diretoria apenas das operadoras que por acordos contratuais permitem a</p> <p>utilização de dados para fins de pesquisa.</p> <p>Desde o estabelecimento das guias de boas práticas relacionadas ao reporte e tratativa de Erros de Medicação - Medication Errors direcionadas as</p> <p>indústrias farmacêuticas, a tratativa de como o paciente direciona suas queixas ou dificuldades em relação ao uso dos novos dispositivos de</p> <p>administração de medicamentos vem sendo questionada. Os hipoglicemiantes representam uma importante classe de medicação alvo deste tipo de</p> <p>ocorrência. As novas insulinas disponíveis no mercado estão presentes em inúmeras apresentações desenvolvidas para uso em situações</p> <p>diferentes. Isto, por vezes promove uma dificuldade na seleção e identificação da apresentação a ser utilizada pela população diabética, em que</p> <p>predominam pacientes crônicos e com idade avançada. A própria expansão da diabetes como doença crônica já é um fator preocupante para o</p> <p>sistema de saúde em decorrência do envelhecimento da população e as morbidades decorrentes</p>														
<table style="width: 100%; border: none;"><tr><td colspan="2">Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227</td><td></td></tr><tr><td>Bairro: Cidade Universitária</td><td>CEP: 05.508-900</td><td></td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: SAO PAULO</td><td></td></tr><tr><td>Telefone: (11)3091-7980</td><td>Fax: (11)3091-7814</td><td>E-mail: cepfo@usp.br</td></tr></table>			Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227			Bairro: Cidade Universitária	CEP: 05.508-900		UF: SP	Município: SAO PAULO		Telefone: (11)3091-7980	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br
Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227														
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 05.508-900													
UF: SP	Município: SAO PAULO													
Telefone: (11)3091-7980	Fax: (11)3091-7814	E-mail: cepfo@usp.br												
Página 01 de 04														

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 2.865.405

dela. Neste sentido, as bases de dados administrativas podem ser ferramentas úteis na identificação adequada de cada tipo de evento relacionado a efeitos indesejáveis ou não esperados, sejam ou não referentes a erros de medicação e podem contribuir no debate de qual será a melhor maneira de assegurar para que todos os indivíduos de uma comunidade tenham as melhores condições de tratamento, sem que isso seja sinônimo de falência econômica ou resulte em omissão de dados. Neste trabalho serão analisados o impacto que os Medication Errors relacionados ao uso de hipoglicemiantes trazem ao sistema de saúde suplementar Brasileiro através de uma base de dados administrativa.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar criticamente a notificação de eventos de hipoglicemia relacionada ao uso de medicamentos hipoglicemiantes em uma base de dados de contas médicas do Sistema de Saúde Suplementar referentes ao período de seis anos (2010-2016). Os objetivos parciais incluem verificar a possibilidade de estabelecer indicadores de potenciais Erros no Uso de Medicamentos hipoglicemiantes e, a partir dos resultados, propor meios de aperfeiçoar a notificação, acompanhamento ao paciente diabético e correção das possíveis fontes de erros.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por se tratar de um estudo observacional não intervencionista utilizando uma base de dados administrativa, onde todos os dados dos pacientes são estritamente preservados, os riscos neste estudo serão minimizados.

Benefícios: Pretende-se com este trabalho conhecer e descrever a problemática de Medication Errors advindos do uso de hipoglicemiantes, tida como importante questão de saúde pública e sugerir um possível plano de trabalho dentro do sistema de saúde pública brasileiro, apontando os pontos convergentes e contrastantes entre os diversos sistemas mundiais. Este tipo de análise contribui para a organização sistemática dos resultados recentes e para a discussão as limitações e oportunidades da própria diretriz vigente no país, principalmente no que tange à saúde pública do paciente diabético.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7980

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

USP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
<small>Continuação do Parecer: 2.865.405</small>				
<p>Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:</p> <p>O projeto está correto, POREM PERGUNTO POR QUE o projeto foi submetido ao nosso CEP e não ao da faculdade de Medicina, sendo que o tema não aborda diretamente um interesse odontológico e sim médico? A orientadora Profa. Ligia Ferreira Gomes pertence à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. A aluna é da nossa Faculdade.</p>				
<p>Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:</p> <p>Todos os documentos foram apresentados.</p>				
<p>Recomendações:</p> <p>Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).</p> <p>Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.</p>				
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p> <p>Não há pendências.</p>				
<p>Considerações Finais a critério do CEP:</p>				
<p>Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:</p>				
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1196524.pdf	17/08/2018 14:08:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_cep_mestrado.pdf	17/08/2018 14:07:42	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	17/08/2018 14:05:47	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_participacao.pdf	17/08/2018 14:03:03	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_orientadora.pdf	17/08/2018 14:02:33	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	descricao_equipe.pdf	17/08/2018 14:01:59	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito
Outros	conc_utilizacao_banco_dados.pdf	08/08/2018 15:06:57	SARAH RAMALHO RODRIGUES	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3091-7980 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

Página 03 de 04

Página 04 de 04

APÊNDICE A – Relação de CID's elegidos para identificação dos pacientes da amostra analisada, na base de dados estudada

CID-10	Descrição do CID
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
E100	Diabetes mellitus insulino-dependente - com coma
E101	Diabetes mellitus insulino-dependente - com cetoacidose
E102	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações renais
E103	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas
E104	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas
E105	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
E106	Diabetes mellitus insulino-dependente - com outras complicações especificadas
E107	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas
E108	Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações não especificadas
E109	Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações
E11	Diabetes mellitus não-insulino-dependente
E11	Diabetes mellitus não-insulino-dependente
E110	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com coma
E111	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com cetoacidose
E112	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações renais
E113	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações oftálmicas
E114	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações neurológicas
E115	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
E116	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com outras complicações especificadas
E117	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas
E118	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações não especificadas
E119	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações
E12	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição
E120	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com coma
E121	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com cetoacidose
E122	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações renais
E123	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações oftálmicas
E124	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações neurológicas
E125	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações circulatórias periféricas
E126	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com outras complicações especificadas

CID-10	Descrição do CID
E127	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações múltiplas
E128	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - com complicações não especificadas
E129	Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição - sem complicações
E13	Outros tipos especificados de diabetes mellitus
E130	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com coma
E131	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com cetoacidose
E132	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações renais
E133	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações oftálmicas
E134	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações neurológicas
E135	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações circulatórias periféricas
E136	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com outras complicações especificadas
E137	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações múltiplas
E138	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - com complicações não especificadas
E139	Outros tipos especificados de diabetes mellitus - sem complicações
E14	Diabetes mellitus não especificado
E140	Diabetes mellitus não especificado - com coma
E141	Diabetes mellitus não especificado - com cetoacidose
E142	Diabetes mellitus não especificado - com complicações renais
E143	Diabetes mellitus não especificado - com complicações oftálmicas
E144	Diabetes mellitus não especificado - com complicações neurológicas
E145	Diabetes mellitus não especificado - com complicações circulatórias periféricas
E146	Diabetes mellitus não especificado - com outras complicações especificadas
E147	Diabetes mellitus não especificado - com complicações múltiplas
E148	Diabetes mellitus não especificado - com complicações não especificadas
E149	Diabetes mellitus não especificado - sem complicações
E160	Hipoglicemia induzida por droga sem coma
E161	Outra hipoglicemia
E162	Hipoglicemia não especificada
O24	Diabetes mellitus pré-existente
O240	Diabetes mellitus pré-existente, insulino-dependente
O241	Diabetes mellitus pré-existente, não-insulino-dependente
O242	Diabetes mellitus pré-existente, relacionado com a desnutrição
O243	Diabetes mellitus pré-existente, não especificado
O249	Diabetes mellitus na gravidez, não especificado
T383	Intoxicação por insulina e drogas hipoglicemiantes orais

KANTAR

Uso racional de medicamentos

Medicamento é coisa séria!

Apesar de ser um hábito tão comum, é importante lembrar que nem todas as doenças exigem o uso de medicamentos. Alguns problemas são de duração muito curta e podem desaparecer mesmo sem o uso de medicamentos. Porém, quando necessário é importante ter a consciência dos efeitos que um medicamento pode ter em nossas vidas.

Aliás, você sabe o que são medicamentos?

Pra que serve um medicamento?

Prevenção
vacinas

Aliviar sintomas
analgésicos

Recuperar a saúde
antibióticos

Diagnóstico de doenças
contrastes

Controlar doenças e reduzir o risco de complicações
medicamentos para pressão alta, diabetes

APÊNDICE B – Produto educacional

O uso racional de medicamentos é a ocasião em que uma pessoa recebe o medicamento apropriado em dose adequada e períodos apropriados para seguir com seu tratamento. Porém, o que se observa, mostra uma realidade bastante diferente: pelo menos 35,0% dos medicamentos adquiridos no Brasil são feitos através de automedicação, ou seja, utilização de medicamentos sem a recomendação de um profissional da saúde. Além disso, os medicamentos representam cerca de 27,0% das intoxicações no país, e 16,0% dos casos de morte por intoxicações são causados por medicamentos.

Erros de medicação

Um erro de medicação é qualquer incidente prevenível que possa causar dano ou que acarrete em uma utilização inapropriada dos medicamentos. Os erros de medicação podem estar relacionados com o profissional de saúde ou até mesmo o local de saúde

Tipos de erros:

- Medicamento errado
- Omissão de dose ou do medicamento
- Dose errada (maior, menor ou extra)
- Frequência errada
- Via errada (injetável, oral)
- Erro de preparo
- Horário errado
- Duração de tratamento errada
- Medicamento deteriorado
- Paciente errado

Você sabia que todo mundo pode relatar um erro de medicação?**Detalhes dos eventos adversos/ situações especiais e do produto**

Data de conhecimento do evento:	Data de início de uso:
Nome do Produto:	Indicação:
Lote:	Data de início do evento:
Dose:	Data de fim do evento:
Descrição do ocorrido:	

Detalhes do Paciente

Iniciais do Paciente:
Sexo:
Data de nascimento ou idade:

Detalhes do Relator

Nome do Relator:
Telefone para contato e/ou e-mail:
Qual a profissão do relator?

O relator acredita que o evento adverso/ situação especial está relacionado com o medicamento?

O relator autoriza que a empresa entre em contato para mais informações?