

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

SILVESTRE DALMASO NETO

**A IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇOS DE CUIDADO FARMACÊUTICO EM
AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA
EM AVC REDUZ A REINTERNAÇÃO DE PACIENTES PÓS AVC EM
DECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR EM USO DE
ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO**

VILA VELHA

2024

SILVESTRE DALMASO NETO

**A IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇOS DE CUIDADO FARMACÊUTICO EM
AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR DE HOSPITAL DE REFERÊNCIA
EM AVC REDUZ A REINTERNAÇÃO DE PACIENTES PÓS AVC EM
DECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR EM USO DE
ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO**

Dissertação apresentada à Universidade
Vila Velha, como pré-requisito do Programa
de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica, para a obtenção do grau de
Mestre em Assistência Farmacêutica.
Orientador: Prof.Dr. Tadeu Uggere de
Andrade

VILA VELHA

2024

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

D148i

Dalmaso Neto, Silvestre.

A implantação de serviços de cuidado farmacêutico em ambulatório multidisciplinar de hospital de referência em AVC reduz a reinternação de pacientes pós AVC em decorrência de fibrilação atrial não valvar em uso de anticoagulante oral direto / Silvestre Dalmaso Neto. – 2024.

56 f. : il.

Orientador: Tadeu Uggere de Andrade.

Co-orientadora: Manuela Martins Cruz.

Dissertação (mestrado em Assistência Farmacêutica) – Universidade Vila Velha, 2024.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Farmácia.

I. Andrade, Tadeu Uggere de. II. Cruz, Manuela Martins. III. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

SILVESTRE DALMASO NETO

**A IMPLANTAÇÃO DE SERVIÇOS DE CUIDADO FARMACÊUTICO EM
AMBULATÓRIO MULTIDISCIPLINAR DE HOSPITAL DE
REFERÊNCIA EM AVC REDUZ A REINTERNAÇÃO DE PACIENTES
PÓS AVC EM DECORRÊNCIA DE FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO
VALVAR EM USO DE ANTICOAGULANTE ORAL DIRETO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Vila Velha, como requisito final à obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Avaliada em 29 de Fevereiro de 2024.

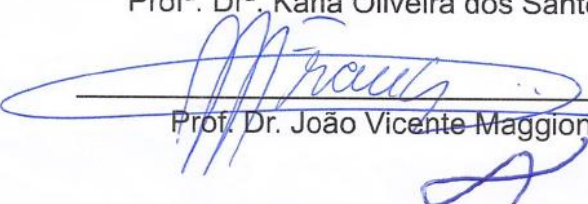
Banca Examinadora



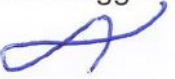
Profª. Drª. Girlandia A. Brasil Amorim - UVV



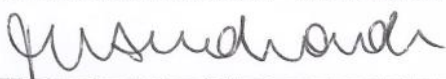
Profª. Drª. Karla Oliveira dos Santos Cassaro – Multivix



Prof. Dr. João Vicente Maggioni Franquini – UVV



Profª. Drª. Manoela Martins Cruz - Co-orientadora - UVV



Prof. Dr. Tadeu Uggere de Andrade – Orientador - UVV

Aos meus pais que são as pessoas que
posso contar integralmente todos os dias
da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que está sempre ao meu lado e não me desampara em nenhum momento e abre os caminhos para o meu crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional.

À minha família pelo apoio e incentivo, em especial aos meus pais que sempre acreditaram e me fizeram acreditar que a educação é o melhor caminho para evoluir e crescer nessa vida. Às minhas irmãs pelas palavras de apoio e conforto. À minha madrinha, Sirlene, que sempre me presenteou com materiais escolares, livros para que eu pudesse estudar melhor. Aos meus tios Claudinei e Sandra, e seus filhos, Gabriel, João Pedro e Heloiza, que me receberam em sua casa por alguns anos durante a minha graduação e sempre me incentivaram a estudar e realizar meus sonhos e me apoiam até hoje. À minha avó, Eunice e tio Clécio que estão sempre orando por mim e fizeram de tudo para me sentir bem em sua casa quando morei em São Paulo.

Ao meu companheiro, Junior, que sempre esteve comigo ao longo desta jornada, obrigado pelo apoio, compreensão, paciência e ensinamentos diários.

Ao meu orientador, Tadeu, que me recebeu no mestrado, mesmo sem me conhecer, me incentivou, apoiou e orientou da melhor maneira que podia ter feito, e ainda me incentiva a estudar para passar no doutorado.

Ao Dr. José Antônio Fiorot e Dra Rubia Rasseli Sfalsini coordenadores da unidade de AVC do Hospital Estadual Central que sempre acreditou no trabalho da equipe multidisciplinar e sempre deu condições para a atuação do farmacêutico clínico nesta equipe. Vocês são incríveis.

Às minhas queridas amigas Dra. Marcelle Temporim Novaes, que sempre dispôs o seu tempo para me ouvir, orientar e aconselhar, além de me ajudar nas partes burocráticas do projeto. A Me. Vanessa Telles e Me. Verônica Almeida que me ajudaram de forma muito ativa em todas as etapas do projeto. Obrigado por tudo, sem vocês, tudo seria muito mais difícil.

Expresso minha gratidão à INOVA Capixaba pelo valioso suporte na disponibilização dos dados para esta pesquisa.

Agradeço à FAPES pelo suporte financeiro através da bolsa que me foi concedida.

SUMÁRIO

1 RESUMO.....	1
1.1 ABSTRACT.....	2
2 JUSTIFICATIVA.....	3
3 OBJETIVOS.....	5
3.1 Objetivo geral.....	5
3.2 Objetivos específicos.....	5
4 REFERÊNCIAS.....	6
5 CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA.....	7
5.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL.....	7
5.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	7
5.2.1 Fisiopatologia.....	10
5.2.1.1 <i>Cascata de coagulação sanguínea</i>	10
5.2.1.2 <i>Mecanismo do AVC isquêmico</i>	12
5.2.1.3 <i>Fatores de risco e controle</i>	14
5.3.1 Prevenção e tratamento do AVC.....	17
5.3.1.1 <i>Trombólise</i>	17
5.3.1.2 <i>Medicamentos que atuam na cascata da coagulação</i>	18
5.3 CUIDADO FARMACÊUTICO.....	20
6. REFERÊNCIAS.....	24
7. CAPÍTULO 2: ARTIGO – REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA.....	31
7.1 Cuidado farmacêutico no pós avc: estratégia para reduzir taxas de reinternação.....	31
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
9. APÊNDICE A - TEMPO E CUSTO DA READMISSÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	55
9.1 APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS (TCDU).....	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema da cascata da coagulação	11
Figura 2 -	Mecanismos do AVCi	13
Figura 3 -	Modelo lógico-conceitual dos serviços farmacêuticos	21
	Figuras do capítulo 2 (artigo):	
Figura 1 -	Fluxograma de extração de dados do estudo	35
Figura 2 -	Estratificação e disposição dos grupos de pacientes	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes do estudo segundo as variáveis gênero e faixa etária	39
Tabela 2 - Relação entre adesão ao tratamento com ACOD e os grupos	41
Tabela 3 - Medicamentos usados concomitante aos ACODs que podem ter causado interação medicamentosa	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOD	Anticoagulantes Orais Diretos
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
AVK	Antagonistas da Vitamina K
CEP-UVV	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Vila Velha
CF	Cuidado farmacêutico
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CHA2DS2-VASc	<i>Congestive heart failure, Hypertension, Age >_75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 6574 years, Sex category (female)</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Tecnologias em Saúde
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
FA	Fibrilação Atrial
FDA	Food and Drugs Administration
HEC	Hospital Estadual Central
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
OR	Odds ratio
PA	Pressão Arterial
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RE-LI	<i>The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy</i>
REMEME	Relação Estadual de Medicamentos
RNI	Razão Normalizada Internacional
rtPA	Ativador de Plasminogênio Tecidual Recombinante
SUS	Sistema Único de Saúde
TOAST	<i>The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
tPA	Ativador de Plasminogênio Tecidual

1. RESUMO

NETO, DALMASO SILVESTRE, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, fevereiro de 2024. **A implantação de serviços de cuidado farmacêutico em ambulatório multidisciplinar de hospital de referência em AVC reduz a reinternação de pacientes pós AVC em decorrência de fibrilação atrial não valvar em uso de anticoagulante oral direto.** Orientador: Tadeu Uggere de Andrade. Coorientadora: Manuela Martins Cruz

Palavras chaves: AVC; assistência farmacêutica; farmácia clínica; dabigatrana.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é considerado um evento de alto impacto na vida humana e é um peso econômico mundial. Novas tecnologias como o uso dos anticoagulantes orais diretos (ACODs) representam um avanço na prevenção secundária ao AVC de etiologia cardioembólica em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) que é uma forma de arritmia cardíaca que está associada a risco elevado de morte, afetando mais de 30 milhões de pessoas no mundo representando um aumento de custo crescente, pressionando os sistemas de saúde em diversos países. Como as taxas de recorrência de AVC podem ser influenciadas por não adesão ao tratamento, o cuidado farmacêutico com seus diversos serviços como educação em saúde, acompanhamento farmacoterapêutico, dispensação, gestão da condição de saúde, conciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia e monitorização terapêutica de medicamentos podem melhorar os resultados em pacientes pós-AVC. O objetivo foi avaliar o impacto do serviço de cuidado farmacêutico no paciente pós AVC, sobre a taxa de reinternação de pacientes em uso de ACODs em um hospital público de referência. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de abordagem quantitativa, ao qual foram identificados dois grupos, um grupo sendo exposto ao cuidado farmacêutico (CF) e o grupo não exposto (sem CF). Ambos foram acompanhados no período de março de 2015 a dezembro de 2022 para determinar a taxa de reinternação por AVC. Foram incluídos pacientes que tiveram diagnóstico de AVC com indicação para uso de ACOD, pacientes com AVC prévio que já estavam em uso de ACOD e todos os pacientes em uso de ACODs acompanhados no ambulatório hospitalar e excluídos os pacientes que foram a óbito antes da alta hospitalar, além de pacientes que reinternaram na unidade de AVC, porém foi descartado AVC recorrente. Foram acessados 680 prontuários eletrônicos de pacientes que tiveram AVC em decorrência de FA. A maioria dos pacientes era do sexo masculino com idade superior a 75 anos. 70 pacientes (10%) reinternaram com novo AVC e foi evidenciado que o grupo CF teve maior adesão ao tratamento e menor taxa de readmissão do que o grupo sem CF. Dos 70 pacientes readmitidos, 24 afirmaram ser aderentes ao tratamento e desses, somente 6 apresentaram risco de interação medicamentosa que pudesse justificar um novo AVC. Em relação ao custo da readmissão dos pacientes foram incluídos ultra-sonografias do sistema circulatório, tomografia da cabeça, pescoço, coluna vertebral, tórax, membros superiores, membros inferiores, abdômen e pelve, consultas médicas e de outros profissionais da saúde, terapia nutricional, diárias hospitalares, órteses e próteses em neurocirurgias quando necessárias e exames laboratoriais. O custo médio da readmissão por paciente foi de R\$ 2.857,87. As readmissões por AVC dos pacientes do estudo ocorreram em maior quantidade no grupo sem CF, assim, o cuidado farmacêutico mostrou ser uma alternativa eficaz para sanar esse problema.

1.1 ABSTRACT

NETO, DALMASO SILVESTRE, M.Sc, University of Vila Velha, february 2024. **The implementation of pharmaceutical care services in a multidisciplinary outpatient clinic of a stroke reference hospital reduces the readmission of post-stroke patients due to non-valvular atrial fibrillation using direct oral anticoagulants.** Adviser: Tadeu Uggere de Andrade. Co-adviser: Manuela Martins Cruz

Keywords: Stroke; pharmaceutical care; clinical pharmacy; dabigatran.

Stroke is considered an event with a high impact on human life and is a global economic burden. New technologies such as the use of direct oral anticoagulants (DOACs) represent an advance in the secondary prevention of stroke of cardioembolic etiology in patients with Atrial Fibrillation (AF), which is a form of cardiac arrhythmia that is associated with a high risk of death, affecting more than 30 million people in the world representing a growing cost increase, putting pressure on healthcare systems in several countries. As stroke recurrence rates can be influenced by non-adherence to treatment, pharmaceutical care with its various services such as health education, pharmacotherapeutic monitoring, dispensing, health condition management, medication reconciliation, review of pharmacotherapy and therapeutic monitoring of Medications may improve outcomes in post-stroke patients. The objective was To evaluate the impact of the pharmaceutical care service on post-stroke patients on the readmission rate of patients using DOACs in a public reference hospital. This is a retrospective cohort study with a quantitative approach, in which two groups were identified, one group being exposed to pharmaceutical care (CF) and the unexposed group (without CF). Both were followed from March 2015 to December 2022 to determine the readmission rate for stroke. Patients who had a diagnosis of stroke with an indication for the use of DOAC were included, patients with a previous stroke who were already using DOAC and all patients using DOACs followed in the hospital outpatient clinic and patients who died before hospital discharge were excluded, in addition to patients who were readmitted to the stroke unit, but recurrent stroke was ruled out. 680 electronic medical records of patients who had a stroke due to AF were accessed. The majority of patients were male over 75 years of age. 70 patients (10%) were readmitted with a new stroke and it was shown that the CF group had greater adherence to treatment and a lower readmission rate than the group without CF. Of the 70 readmitted patients, 24 stated that they were compliant with the treatment and of these, only 6 were at risk of a drug interaction that could justify a new stroke. In relation to the cost of readmission of patients, ultrasounds of the circulatory system, tomography of the head, neck, spine, chest, upper limbs, lower limbs, abdomen and pelvis, consultations with doctors and other health professionals, nutritional therapy, daily hospital fees, orthoses and prosthetics in neurosurgeries when necessary and laboratory tests. The average cost of readmission per patient was R\$2,857.87. Stroke readmissions of study patients occurred in greater numbers in the group without CF, thus, pharmaceutical care proved to be an effective alternative to remedy this problem.

2. JUSTIFICATIVA

O AVC continua a ser uma carga global significativa, destacando a importância de compreender suas tendências e impactos em diferentes países para orientar políticas e planejamento de cuidados de saúde (THAYABARANATHAN et al., 2022). No contexto brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem como objetivo a formulação de política de saúde destinada a promover, nos campos econômicos e sociais à redução de risco de doenças e de outros agravos e o estabelecimento de condições que assegurem acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1990).

Frente à crescente demanda por cuidado integral aos pacientes com AVC, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios para o credenciamento de Centros de Atendimento de Urgência em AVC, garantindo uma abordagem multidisciplinar, incluindo a participação do farmacêutico, conforme estabelecido na portaria 665 de 2012. Entre os cuidados fornecidos pela equipe multidisciplinar, destaca-se a importância do uso de medicamentos na promoção, prevenção, cura e reabilitação (MENDES, 2011).

No Brasil existem centros especializados no cuidado de pacientes com AVC, sendo um deles localizado na cidade de Vitória, Espírito Santo. O Hospital Estadual Central (HEC) é um hospital público de alta complexidade, e é referência no atendimento neurológico de AVC. Com o aumento do número de pacientes com AVC, há a necessidade de tratamento profilático com anticoagulantes orais, além de acompanhamento ambulatorial (TELLES et al., 2022).

Contudo, é crucial salientar que a mera dispensação de medicamentos não assegura a promoção efetiva da saúde do paciente; é imperativo que o processo de utilização seja seguro (FIGUEIREDO et al., 2010). Diretrizes tanto internacionais quanto nacionais recomendam a formação do farmacêutico para desempenhar um papel ativo no sistema de saúde, integrado a uma equipe multiprofissional. Isso não apenas visa aprimorar a qualidade de vida do usuário, mas também alcançar os objetivos globais de saúde do sistema como um todo (MARIN et al., 2003).

Diante desse cenário, o ambulatório de anticoagulação do HEC enfrentava uma expressiva taxa de evasão de pacientes, alcançando 60% em um período de um ano.

Em março de 2019, a farmácia clínica do HEC foi integrada ao ambulatório de anticoagulação com o objetivo de proporcionar um serviço de saúde abrangente (TELLES et al., 2022). Essa iniciativa visa explorar a função assistencial do farmacêutico por meio da prática profissional denominada de Cuidado Farmacêutico. Essa prática se caracteriza pela contribuição do farmacêutico para o cuidado com as pessoas, otimizando o uso de medicamentos e aprimorando os resultados de saúde (SALLOM et al., 2023).

No âmbito das diretrizes internacionais, a preferência pelo uso de Anticoagulantes Orais Diretos (ACODs) em detrimento da varfarina para a prevenção de AVCi relacionado à FA não valvar é clara (MOPH QA, 2022; NICE UK, 2021). No entanto, as deliberações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sinalizaram, em 2020, a não incorporação da dabigatrana para pacientes acima de 60 anos com FA não valvar que não alcançam a faixa terapêutica com varfarina (CONITEC, 2020).

No Estado do Espírito Santo, há investimentos na dispensação de ACODs, alinhados ao princípio da integralidade do SUS. A presunção de menor risco de reações adversas, interações medicamentosas e melhor adesão ao tratamento para pacientes acompanhados por uma equipe multiprofissional é plausível, embora a falta de evidências sobre esses benefícios abra espaço para hipóteses. Nesse contexto, a implementação do cuidado farmacêutico para pacientes com AVC cardioembólico pode ser uma estratégia para reduzir reinternações, melhorar a adesão ao tratamento e, potencialmente, otimizar os resultados clínicos e reduzir custos.

Diante desse panorama, este estudo visa avaliar a taxa de reinternação por AVC em pacientes utilizando ACODs para prevenção secundária em um hospital de referência público. Esse enfoque busca contribuir para a compreensão da eficácia e impacto dessa abordagem terapêutica específica no cenário local.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto do serviço de Cuidado Farmacêutico em ambulatório de AVC de um hospital público de referência sobre a taxa de reinternação de pacientes pós AVC em uso de ACODs.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar os pacientes que receberam alta hospitalar em uso de ACODs.
- Comparar ambos os grupos com a taxa de reinternação e taxa de adesão ao tratamento com ACOD.
- Identificar o risco de interação medicamentosa com ACOD em pacientes que afirmaram adesão ao tratamento.
- Identificar o custo parcial da reinternação dos pacientes com AVC.

4. REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei 8080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. BRASIL: Congresso Nacional, 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm. Acesso em: 13 dez. 2022.

CONITEC. Dabigatrana para prevenção de acidente cerebral vascular em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com varfarina e idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana. **Relatório de recomendação N°560**. Set de 2020. Acesso em: 13 dez. 2022.

FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; PEPE, Vera Lúcia Edais; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, p. 101-118, 2010.

MARIN, Nelly et al. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. In: **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. 2003. p. 334 p-334 p.

MENDES, Eugênio Vilaça. As redes de atenção à saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 2297-2305, 2010.

SALLOM, Hebah et al. Evaluation of pharmaceutical care services in the Middle East Countries: a review of studies of 2013–2020. **BMC public health**, v. 23, n. 1, p. 1364, 2023.

TELLES, V. G. A. et al. Multidisciplinary team specialized in anticoagulation within a stroke unit: teamwork makes the difference, a new approach in SUS. **Journal of Neurology & Stroke**, v. 12, n. 6, p. 199-201, 2022.

THAYABARANATHAN, Tharshanah et al. Global stroke statistics 2022. **International Journal of Stroke**, v. 17, n. 9, p. 946-956, 2022.

5. CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA

5.1 FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial (FA) é uma forma de arritmia cardíaca que está associada a risco elevado de morte, afetando mais de 30 milhões de pessoas no mundo, representando um aumento de custo crescente, pressionando os sistemas de saúde em diversos países (ZHOU et al., 2020). Sua frequência aumenta com a idade, atingindo taxas de até 12% em pessoas com 75 anos ou mais (CAO et al., 2023).

Nos Estados Unidos, de 2010 a 2030, espera-se que o número projetado de casos de FA aumente de 1,2 milhões para 2,6 milhões, com a incidência a aumentar de 5,2 para 12,1 casos por 10.000 habitantes (KHURSHID et al., 2020).

Segundo Kimachi et al. (2017) os sintomas mais comuns da FA são palpitações, dor torácica e desmaios em alguns casos, devido à frequência cardíaca elevada e irregular. Além disso, o mau estado contrátil do átrio esquerdo na FA pode levar à estase de sangue e formação de trombos ocasionando o Acidente Vascular Cerebral (AVC).

Diante dos fatos, uma das principais preocupações que acompanham o diagnóstico de FA é o aumento associado de 4 a 5 vezes ao risco de AVC Isquêmico (AVCi) cardioembólico (LIMONE et al., 2013). Além disso, os AVCs associados à FA apresentam frequentemente taxas mais elevadas de incapacidade, resultando em taxas elevadas de hospitalização e mortalidade (KILIÇ et al., 2023).

5.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O AVC pode ser classificado como isquêmico ou hemorrágico. O AVC isquêmico é definido como infarto do cérebro e representa 71% de todos os AVCs. Esses eventos configuram-se como uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo (FEIGIN et al., 2018).

O AVC é a segunda principal causa de incapacidade e morte em todo o mundo (SAINI et al., 2021). Segundo PAUL et al. (2020) uma a cada quatro pessoas em todo o mundo terá AVC ao longo da vida.

MAIDA et al. (2020) relatam que 15 milhões de pessoas são afetadas por ano no mundo e a incidência está relacionada também com a etnia. Nos Estados Unidos,

por exemplo, o risco de doença é maior em negros e hispânicos do que em caucasianos.

No Brasil, o registro epidemiológico Joinvasc, programa público de tratamento de AVC de Joinville, é o mais rico para ilustrar o impacto desta doença no nosso país. Segundo o joinvasc (registro ativo e com cerca de 10.800 mil casos novos de AVC catalogados na sua base de dados), a incidência de AVC em 2021 foi de 160/100.000 habitantes-ano, contabilizando um total de 950 novos casos no ano de 2021, na cidade. Em Matão, SP, a incidência reportada entre 2003 e 2004 foi de 108 casos/100.000/ano. Portanto, estima-se que, na população brasileira, com base nos dados de Matão e Joinville, a incidência seja de cerca de 232-344.000 novos casos/por ano, ou 978 novos casos/dia, ou praticamente um caso de AVC a cada 1,5-2 minutos no Brasil (MIRANDA et al., 2024).

Em 2020, dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, do Ministério da Saúde – DATASUS, mostram 99.010 mortes por AVC no Brasil.

A causa patológica básica do acidente vascular cerebral isquêmico é a trombose, que pode resultar em necrose do tecido cerebral e déficits neuronais focais. Existem três principais causas conhecidas de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos: 50% são causados por placas arterioscleróticas dos vasos cerebrais e ruptura da placa arteriosclerótica, 20% são causados por infarto cerebral cardiogênico e 25% são causados por infartos lacunares de lesões de pequenos vasos. Além disso, os restantes 5% são devidos a outras causas excepcionais, tais como vasculite e dissecação arterial extracraniana (ZHAO et al., 2022).

Sendo o AVC uma doença relacionada a várias etiologias, desde 1993, a escala TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) tem sido amplamente utilizada para determinar a etiologia do AVC (KOLMOS et al., 2021).

A classificação TOAST distingue cinco subtipos diferentes de AVCi (MAIDA et al., 2020): aterosclerose de grandes artérias, cardioembolia, infarto lacunar, AVC de outras etiologias, AVC de etiologia indeterminada.

Os avanços e tecnologias das imagens cerebrais mudaram a definição de AVCi onde a sua classificação passou a ser baseada em tecidos. Muitos eventos transitórios com recuperação completa são classificados como AVC com base na identificação da lesão tecidual visto na ressonância magnética. O Ataque Isquêmico Transitório (AIT) por exemplo, ocorre quando o fluxo sanguíneo é temporariamente interrompido e

resolvido antes de causar danos maiores. A patogênese, as investigações da causa subjacente e as estratégias de prevenção secundária são as mesmas do AVCi (CAMPBELL et al., 2019).

Embora o AIT não deixe sequelas, os indivíduos afetados apresentam alto risco de futuros eventos isquêmicos, particularmente nos dias e semanas após a resolução dos sintomas (TRAMACERE et al., 2019).

Após um AVCi ou AIT, o risco de outro AVC quando este não for tratado é de cerca de 10% na primeira semana, 15% em 1 mês e 18% em 3 meses. Contudo, a avaliação do paciente imediata é necessária, e o início do tratamento para prevenção secundária deve ser definido de acordo com o TOAST, reduzindo, dessa forma, em 80% o risco de novo AVC (AMARENCO et al., 2018).

Quanto ao risco de AVC em pacientes com FA, os eventos podem ser estimados usando a escala de CHA₂DS₂-VASc (que é um acrônimo para *C: Cardiac Heart Failure, H: Hypertension, A2: Age >_ 75 years, D: Diabetes, S2: Stroke, V: Vascular disease, A: Age between 65-74 years, S: Sex category*) que, portanto, leva em consideração idade, histórico de acidente vascular cerebral, sexo, diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca e doenças vasculares, e pode ser usado para indicar pacientes que devem ser considerados para anticoagulação profilática (HINDRICKS et al., 2021).

A recorrência de AVC continua sendo um problema grave, pois, comprometimentos cerebrovasculares mais extensos, danos físicos e cognitivos geralmente são consequências de um novo AVC e geram um impacto social significativo (KOLMOS et al., 2021).

Nesse contexto, o tratamento ideal para pacientes com AVCi ocorre em unidades de AVC especializadas com uma equipe multidisciplinar treinada e preparada por meio de protocolos baseados nas melhores evidências e diretrizes de AVC incluindo a trombólise intravenosa e/ou trombectomia mecânica (EMBERSON et al., 2014).

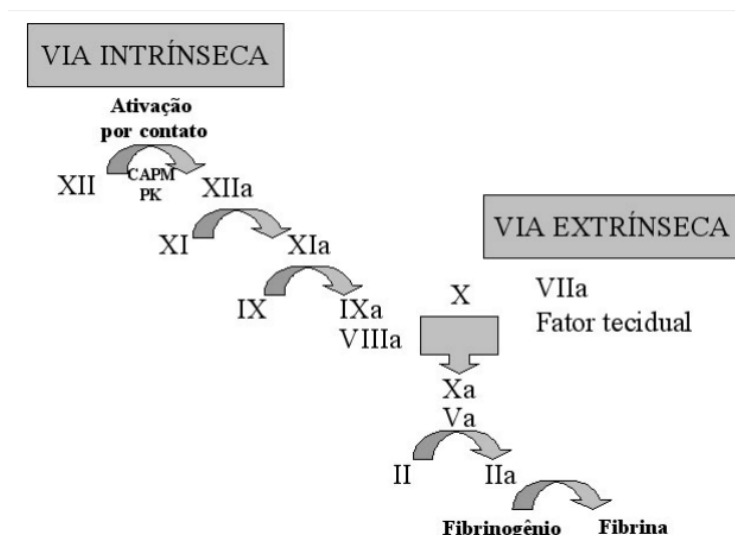
5.2.1 Fisiopatologia

5.2.1.1 *Cascata da coagulação sanguínea*

Há diversos problemas que afetam a coagulação sanguínea, como hemofilia, doença de Von Willebrand, deficiência dos fatores de coagulação, trombose e outros. Os problemas da coagulação sanguínea podem causar hemorragias excessivas ou formar trombos aumentando o risco de obstrução dos vasos sanguíneos (DE ABREU et al., 2022).

A cascata da coagulação sanguínea foi proposta a partir de duas vias que conduzem à formação de fibrina, a via intrínseca é assim chamada porque todos os componentes estão presentes no sangue, e a outra é chamada de extrínseca porque alguns componentes vêm de fora do sangue (GREEN, 2006). A Figura 1 mostra o esquema da cascata da coagulação, proposto na década de 1960, com a divisão em duas vias.

Figura 1 - Esquema da cascata da coagulação. A cascata da coagulação sanguínea plasmática é iniciada em dois mecanismos distintos: a via extrínseca e a via intrínseca. A via extrínseca é desencadeada quando o complexo superfície celular de fator tecidual e fator VIIa ativa o fator IX e/ou fator X por proteólise limitada. A via intrínseca é acionada quando o fator XII, PK e HK se monta em uma superfície ou polímero adequado. Isso resulta na ativação recíproca de fator XII em fator XIIa. A geração resultante de fator XIIa ativa fator XI em fator XIa, que então converte fator IX em fator IXa. Ambas as vias convergem para a produção de fator Xa. Esta via final comum resulta na geração de uma explosão de trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina e ativa as plaquetas.



Fonte: FRANCO (2001, acesso em 13 dez. 2022).

O sangue é um líquido que circula sob pressão pela vasculatura. Após lesão vascular, qualquer sangue que escape deve ser rapidamente convertido num gel (“coágulo”) para tapar o buraco e minimizar a perda de sangue. A porção plasmática do sangue contém um conjunto de proteínas solúveis que atuam juntas em uma cascata de eventos de ativação enzimática, culminando na formação de um coágulo de fibrina. A hemostasia é o processo normal pelo qual a cascata de coagulação sela o dano vascular para limitar a perda de sangue após uma lesão. A trombose é um grupo de condições patológicas em que a cascata de coagulação é desencadeada dentro do lúmen de um vaso sanguíneo, levando à formação de um coágulo sanguíneo (conhecido, neste caso, como “trombo”) que pode impedir o fluxo de

sangue dentro do sistema. A trombose grave pode bloquear o fluxo de sangue para um tecido, causando isquemia e morte do tecido. (SMITH et al., 2015).

Os fatores da coagulação estão presentes no sangue como precursores inativos de enzimas proteolíticas e cofatores. Estes são ativados por proteólise, sendo as formas ativas designadas pelo sufixo “a”. Os fatores XIIa, XIa, Xa, IXa e trombina (IIa) são todos serina proteases. A ativação de pequenas quantidades de cada fator catalisa a formação de quantidades maiores do fator seguinte, que catalisa a formação de quantidades ainda maiores do próximo, e assim sucessivamente; assim sendo, inicia-se a fase de propagação da coagulação. Inibidores de proteases controlam esse mecanismo de amplificação, caso contrário, todo o sangue se solidificaria. A antitrombina III, por exemplo inativa rapidamente o fator Xa e a trombina da cascata (GREEN, 2006).

5.2.1.2 Mecanismo do AVC isquêmico

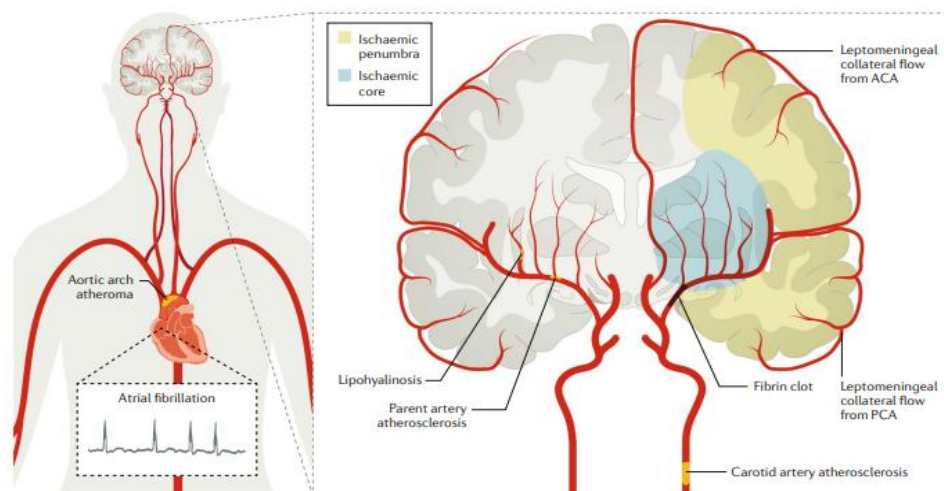
A lesão primária do AVC é o infarto cerebral. O fornecimento insuficiente de sangue ao cérebro leva a uma perda de função reversível e, após tempo suficiente, ocorre o infarto com perda de neurônios. A isquemia desencadeia uma cascata de eventos que começam com perda de energia que progride com o influxo de cálcio na membrana levando a geração de espécies reativas de oxigênio e, finalmente, destruição da membrana celular e lise celular (FESKE, 2021).

Existem três mecanismos principais subjacentes às lesões neuronais causadas pelo AVCi e pelos infartos cerebrais. O primeiro é a perda de neurônios induzido por isquemia e infartos e configura uma das causas mais diretas de lesões neuronais (CHEN et al., 2020). O segundo é a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio causadas pela isquemia quando ocorre uma obstrução vascular, neste caso, foi demonstrado que o estresse oxidativo exacerba o dano neuronal e leva a graves déficits funcionais (HU et al., 2019). A inflamação induzida pela isquemia é um fator adicional que leva a mais danos neuronais após AVC (REN et al., 2021).

A maioria dos AVCi são causados por aterosclerose de grandes artérias e cardioembolia. Aproximadamente 45% dos AVCi são provocados por um trombo em pequenas ou grandes artérias, enquanto o AVC cardioembólico é responsável por 14-30% de todos os infartos cerebrais (MAIDA et al., 2020).

A figura 2 mostra os mecanismos do AVCi em que o coração é a árvore cerebrovascular ilustrando o AVC cardioembólico do apêndice atrial esquerdo na FA, aterosclerose de artéria carótida e doença de pequenos vasos e aterosclerose de vaso parental. Quando um trombo ocluir a artéria cerebral média distal ao círculo de Willis, anastomoses leptomeníngeas com ramos da artéria cerebral anterior e da artéria cerebral posterior fornecerão fluxo sanguíneo retrógrado para uma proporção variável do território da artéria cerebral média. Esse fluxo colateral pode ser suficiente para sustentar o metabolismo, mas não a atividade elétrica na penumbra isquêmica. A penumbra contribuirá para o déficit clínico, mas isso é reversível com reperfusão rápida. Regiões sem fluxo sanguíneo colateral adequado ficarão irreversivelmente feridas, dominado núcleo isquêmico, e a extensão da lesão irreversível se expande com o tempo (CAMPBELL et al., 2019).

Figura 2 - Mecanismos do AVCi



Fonte: CAMPBELL et al. (2019, acesso em 13 dez. 2022).

Diferentes modelos experimentais contribuíram significativamente para o conhecimento atual sobre a fisiopatologia do AVC e suas consequências, e cada modelo provoca diferentes alterações na microcirculação cerebral e nas respostas inflamatórias locais após a isquemia (LUNARDI et al., 2019).

Causas menos comuns de cardiomiopatia (por exemplo, viral, induzida por drogas, hereditária, ou idiopática) levando a fração de ejeção ventricular esquerda

baixa, arritmia e formação de trombo intracardíaco também podem causar AVC embólico (FESKE, 2021).

A FA e o flutter atrial permitem o sangue estagnar, particularmente no apêndice atrial esquerdo, o que pode levar a formação de trombos e subsequente embolia para a circulação cerebral ou sistêmica aumentando o risco de AVC de origem cardioembólica (LINK et al., 2017). Esse mecanismo é de fato preocupante devido à etiologia cardioembólica ter piores desfechos (JAME et al., 2020).

Assim sendo, as diretrizes para o manejo da FA recomendam o uso de agentes farmacológicos para a prevenção de AVCi, dependendo do risco de linha de base (LIMONE et al., 2013).

5.2.1.3 Fatores de risco e controle

O aumento da longevidade aliada ao acúmulo de fatores de risco contribui para o aumento do risco de AVC ao longo da vida. Além disso, o aumento do status socioeconômico nos países em desenvolvimento levou a um aumento epidêmico nos fatores de risco para AVC em adultos mais jovens (KATAN e LUFT, 2018). Esses fatores de risco incluem fibrilação atrial, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo, sedentarismo, dieta pouco saudável, obesidade e consumo de álcool (BOEHME et al., 2017).

Como o risco de AVCi é maior no período inicial após o evento agudo, o início imediato de estratégias de prevenção personalizadas é essencial. Estima-se que pelo menos 80% dos casos recorrentes de eventos isquêmicos em pacientes com AVCi prévio podem ser prevenidos com uma abordagem abrangente que inclui modificação dietética, exercícios, terapia antiplaquetária/anticoagulante, estratégias eficazes para o tratamento da hipertensão e uso de estatinas (TRAMACERE et al., 2019).

A prevenção com estatinas é mais eficaz para a síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio quando comparado com AVC isquêmico. Uma revisão sistemática com meta-análise de estudos controlados e randomizados envolvendo 94.283 participantes onde o uso de estatinas para prevenção primária de doenças cardiovasculares mostrou estatisticamente que as estatinas oferece uma redução significativa dos casos não fatais de infarto do miocárdio, doenças cardiovasculares e AVC. Porém, os benefícios absolutos das estatinas dependem dos riscos de eventos

cardiovasculares de cada indivíduo e da redução absoluta da lipoproteína de baixa densidade (LDL) que é alcançado, tendo em vista que para cada 1mmol/l reduzido na concentração de LDL, o risco do primeiro AVC é reduzido em 21% (COLLINS, et al, 2016).

Modificações no estilo de vida, incluindo dieta saudável a qual contribui para perda de peso, cessação tabágica e atividade física regular são recomendadas para prevenção dos fatores de risco de AVC (DIENER et al., 2019).

Um estudo randomizado analisou 20 intervenções na dieta para controle de risco de AVC e foi identificado que o ácido fólico, complexo B e a dieta mediterrânea contribuem na diminuição no risco de AVC comparados com o grupo controle, sendo que, a combinação de vitamina D e cálcio foi associada a um aumento do risco de AVC (KHAN et al., 2019).

A hipertensão é o principal fator de risco para AVC e é responsável por um terço dos AVCs em países desenvolvidos e dois terços em países em desenvolvimento (DIENER et al, 2019). O efeito da redução da pressão arterial para a prevenção secundária de AVC é consistente, independente de hipertensão prévia e da maioria dos subtipos de AVC (ODDEN et al., 2016).

Com relação à hiperglicemia, o tratamento intensivo em pacientes diabéticos reduz o risco de complicações microvasculares, mas não o risco de AVC, contudo, a terapia intensiva para diminuir a glicose não teve efeito significativo na incidência de AVC em comparação com a terapia convencional de controle de glicose em 13 revisões sistemáticas controladas e randomizadas envolvendo 58.160 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FEIGIN et al., 2018; REAVEN et al., 2019).

A FA é outro importante fator de risco para o AVCi e está aumentando na população idosa e mais obesa (KORNEJ et al., 2020). A anticoagulação oral reduz o risco de AVC em 60% a 80% em comparação com a ausência de anticoagulação. Em uma meta-análise de 4 revisões sistemáticas em que 42.441 participantes com FA receberam um ACOD e 29.272 participantes receberam varfarina, os ACOD reduziram significativamente o risco de AVCi em 19% e AVC hemorrágico em 50% quando comparado com varfarina (RUFF et al., 2014).

Nos últimos anos a expectativa de vida nos países ocidentais aumentou significativamente, os idosos representam uma parcela importante de pacientes que fazem uso de medicamentos, sendo esse grupo considerado específico devido à

predisposição a comorbidades como insuficiência renal e disfunção hepática em comparação com pessoas jovens o que gera maior risco de reações adversas a medicamentos (RAM) principalmente pela dificuldade de excreção de drogas (MCLEAN; COUTEUR, 2004).

Para Schmucker e Vesell (1999), pacientes idosos apresentam frequentemente várias comorbidades e tendem a usar muitos medicamentos de forma concomitante, portanto, nos ensaios clínicos, os idosos são sub-representados.

Beers e colaboradores (2014) corroboram que a inclusão limitada de pacientes idosos em ensaios clínicos de fase II e III afeta a generalização da eficácia e segurança.

Nesse contexto, sabendo que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de FA, além de AVCi, o uso de anticoagulantes é recomendado na maioria dos casos, sendo os ACOD uma excelente alternativa terapêutica se comparado com os anticoagulantes orais convencionais, porém, o perfil de eficácia e de segurança não foram estabelecidos e a incerteza ainda existe na prescrição desses medicamentos para o grupo de pessoas idosas (CALDEIRA et al., 2019).

5.3.1 Prevenção e tratamento de AVC

5.3.1.1 *Trombólise*

Na década de 1970, foi identificado que o déficit clínico inicial em pacientes com AVC é devido à hipoperfusão do cérebro e essa parte não funcional do cérebro foi denominada como penumbra isquêmica. Essa região converge progressivamente ao tecido lesado irreversivelmente ao longo do tempo. No entanto, com reperfusão rápida, essa área de penumbra pode ser recuperada. Esta descoberta histórica justificou as terapias de reperfusão que transformaram os resultados para pacientes com AVCi desde o primeiro teste positivo de trombólise venosa cerebral publicado em 1995 (CAMPBELL et al., 2019).

Quando o sistema de coagulação é ativado, o sistema fibrinolítico também entra em ação por meio de vários ativadores do plasminogênio endógenos, incluindo o ativador de plasminogênio tecidual (tPA). O plasminogênio é depositado nos cordões de fibrina dentro do trombo. O tPA se difunde para dentro do trombo e cliva o plasminogênio, um precursor enzimático presente no plasma liberando plasmina (RANG E DALE, 2016).

A trombólise venosa reduz as sequelas do AVC, dentre os fármacos fibrinolíticos utilizados na trombólise, a alteplase é administrada pela via intravenosa dentro de 4,5 horas após o início dos sintomas (EMBERSON et al., 2014). No entanto, as limitações da terapia com alteplase incluem a estreita janela de tempo terapêutico e contraindicações, como cirurgia recente, anormalidades de coagulação e história de hemorragia intracraniana (JAUCH et al., 2013).

De acordo com essas limitações, a terapia com alteplase motivou o desenvolvimento de trombolíticos com propriedades mais desejáveis e produziram uma variante da alteplase chamada tenecteplase (WARACH et al., 2020). O tenecteplase pode ser administrado em bolus únicos oferecendo uma grande vantagem prática, especialmente para pacientes que necessitam de transporte para outro centro. Além disso, em comparação com a alteplase, a tenecteplase tem uma especificidade 15 vezes maior para a fibrina e uma afinidade de ligação 80 vezes menor ao inibidor do ativador do plasminogênio (KOBELISSI et al., 2023).

Além da trombólise, o tratamento agudo do AVC pode ser direcionado à trombectomia endovascular e com otimização do estado hemodinâmico por meio da

gestão de volume de líquidos, pressão arterial (PA) e estado cardiovascular (FESKE, 2021). Sendo assim, a trombectomia mecânica (ou seja, a recuperação mecânica do coágulo por meio de angiografia por cateter) reduz as sequelas em um amplo grupo de pacientes com oclusão de grandes vasos quando realizada em até 6 horas do início dos sintomas (GOYAL et al., 2016).

5.3.1.2 Medicamentos que atuam na cascata da coagulação

No passado, a varfarina era o método mais eficaz para prevenir AVC em decorrência de FA. No entanto, o uso da varfarina é complicado e precisa ser monitorado de perto com os valores de RNI (Razão Normalizada Internacional) (CHIANG et al., 2014). Além disso, os ACODs, que conferem melhores propriedades de segurança, eficácia e conformidade, fornecem uma nova escolha para pacientes com FA, porém, são mais caros (GALLEGO et al., 2013).

Entre os anticoagulantes orais utilizados na prática clínica, a varfarina é aprovada para tratamento de FA não valvar e valvar e os ACOD são aprovados apenas para pacientes com FA não valvar (OWENS et al., 2017).

Brokmeier e Kido (2021) enfatizam que há inseguranças quanto ao uso de ACOD na FA valvar devido os principais ensaios clínicos para a aprovação dos ACOD na FA não valvar excluírem pacientes com próteses valvares mecânicas ou estenose mitral. Dado a esse fato, a varfarina continua sendo o único anticoagulante oral aprovado para FA valvar. Segundo Macha e colaboradores (2017) o conhecimento da prevenção secundária com ACOD ainda é limitado, especialmente na fase aguda após um evento cerebrovascular isquêmico.

O antagonista da vitamina K (AVK), varfarina, apresenta baixo índice terapêutico e possui interações medicamentosas relevantes com alimentos que contêm vitamina K, além de necessitar do controle rigoroso do RNI para garantir eficácia ideal e limitar o risco de sangramento. Esse monitoramento faz parte do custo total do uso da varfarina, estimando UK£90 milhões ao ano na Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte (LOPÉZ-LOPÉZ et al., 2017).

O sangramento associado à varfarina está entre as cinco principais razões para readmissão hospitalar secundária às reações adversas de medicamentos na Inglaterra (LOPEZ-LOPEZ et al., 2017).

Os ACODs têm efeitos colaterais previsíveis e relativamente poucas interações medicamentosas se comparado com os AVK. Contudo, os ACODs não apresentam necessidade de monitoramento de RNI, além de conter tempo curto de ação (2-3 horas até o pico de ação), o que representa vantagem adicional sobre os AVK. Por outro lado, apesar do tempo de meia vida semelhante entre os anticoagulantes orais diretos, a dabigatrana e apixabana foram desenvolvidos em posologias de duas vezes ao dia, e a rivaroxabana e edoxabana uma vez ao dia. O tempo de meia vida curto tem vantagens relacionadas ao tempo de recuperação rápida da capacidade hemostática em caso de sangramento (VERHEUGT; GRANGER, 2015).

Os resultados de grandes ensaios clínicos de fase III levaram a aprovação do uso dos inibidores diretos da trombina e do fator Xa pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos, graças à eficácia aceitável e melhor perfil de segurança em termos de redução de complicações de sangramento em comparação com AVK ou heparina de baixo peso molecular, no entanto, os regimes de dosagem foram baseados na farmacocinética da formulação e nos efeitos variáveis nos fracionamentos das dosagens nos resultados dos estudos de fase II. Portanto, de acordo com o fármaco e a indicação escolhida, a dosagem varia entre uma ou duas vezes ao dia (MAINBOURG et al., 2021).

De acordo com os modelos farmacocinéticos, as dosagens de uma vez ao dia podem melhorar a adesão ao tratamento, enquanto que as dosagens de duas vezes ao dia podem promover melhor concentração plasmática, principalmente nos casos de doses esquecidas, no entanto o impacto clínico referente à adesão ao tratamento dentre as posologias distintas ainda é desconhecido (MAINBOURG et al., 2021).

Em agosto de 2011, o inibidor direto da trombina, dabigatrana, obteve aprovação de comercialização na Europa como o primeiro medicamento da nova geração de anticoagulantes, essa aprovação foi baseada em um grande ensaio clínico multinacional de fase III, *The Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy* (RE-LY) (HESSELBJERG et al., 2013).

Esse estudo concluiu que a dabigatrana 150 mg duas vezes ao dia reduz de forma eficaz o risco de AVC de 1,71% a 1,11% em comparação com o tratamento com varfarina, dabigatrana 110 mg duas vezes ao dia foi associado com um risco anual reduzido de 1,54% em comparação com varfarina em dose ajustada, e dabigatrana

150 mg duas vezes ao dia foi associada a um risco anual reduzido de 3,32% (HESSELBJERG et al., 2013).

Os ACOD atualmente comercializados compreendem três inibidores do fator Xa (apixabana, edoxabana, rivaroxabana) que fazem a inibição da conversão da protrombina em trombina e o inibidor direto da trombina (dabigatрана) o qual inibe a produção de fibrina, todos eles são recomendados para prevenção primária ou secundária de AVC em pacientes com FA não valvar (KURAMATSU et al., 2019).

Após uma década no mercado, há o que se discutir sobre a adesão ao tratamento com anticoagulantes orais diretos devido o tempo de meia-vida mais curto em comparação com varfarina, breves períodos de não adesão aos ACODs podem resultar em baixos níveis de anticoagulantes no sangue, além disso, o não monitoramento dos efeitos anticoagulantes para os ACODs, podem para fins práticos, predispor os pacientes à não adesão devido a diminuição da supervisão clínica dos regimes terapêuticos (OZAKI et al., 2020).

O sucesso na prevenção e tratamento do AVC depende da aplicação adequada das terapias existentes, como o uso de terapias antiplaquetárias e anticoagulantes, bem como, o controle dos fatores de risco e encaminhamento para terapias cirúrgicas quando necessário (FESKE, 2021).

5.3 CUIDADO FARMACÊUTICO

A Farmácia Clínica, que teve início no âmbito hospitalar, nos Estados Unidos, a partir da década de sessenta, atualmente incorpora a filosofia do “*Pharmaceutical Care*” e, como tal, expande-se a todos os níveis de atenção à saúde. Esta prática pode ser desenvolvida em hospitais, ambulatórios, unidades de atenção primária à saúde, farmácias comunitárias, instituições de longa permanência e domicílios de pacientes, entre outros (BRASIL, 2013).

Hepler e Strand (1990) sugeriram que “*Cuidado Farmacêutico é a provisão responsável de tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente*”. Nesse contexto, viabilizar acesso ao medicamento, monitorar possíveis RAM, aumentar a adesão ao tratamento medicamentoso e reduzir a evasão dos pacientes acompanhados ambulatorialmente são ações necessárias e de extrema importância para garantir a

segurança dos pacientes no uso racional de medicamentos, bem como na profilaxia de um novo evento de AVCi e na redução da oneração do sistema público de saúde (TELLES et al., 2022).

Para o Conselho Federal de Farmácia:

O cuidado farmacêutico é o modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade, visando à prevenção e resolução de problemas da farmacoterapia, ao uso racional e ótimo dos medicamentos, à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, bem como à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde (CFF, 2016).

Para efetivar o cuidado prestado ao paciente, o farmacêutico deve prover serviços farmacêuticos. Esses serviços são definidos como qualquer atividade farmacêutica voltada para promover o uso racional dos medicamentos bem como melhorar os resultados em saúde dos pacientes (ROUGHEAD et al., 2003).

Diversos serviços farmacêuticos vêm sendo descritos na literatura. A figura 3 apresenta o modelo lógico-conceitual dos serviços farmacêuticos construído pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016).

Figura 3 – Modelo lógico-conceitual dos serviços farmacêuticos



Fonte: Adaptado do Conselho Federal de Farmácia, 2016.

Embora os farmacêuticos não sejam os únicos profissionais na tomada de decisões no atendimento ao paciente, geralmente atuam como membros da equipe e facilitam a comunicação entre os outros profissionais de saúde (NIZNIK et al., 2018).

Apesar de anos de estudo, muitos farmacêuticos estão frequentemente limitados a um papel que consiste basicamente na dispensação de medicamentos, porém, são profissionais de saúde qualificados, capaz de atender a muitos dos desafios que existem atualmente no sistema de saúde (NIZNIK et al., 2018).

Na última década, os farmacêuticos começaram a assumir um papel mais ativo na gestão de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e gerenciamento de anticoagulação, além da liderança nas transições de cuidados, com o objetivo de melhorar a adesão do paciente ao tratamento e prevenir eventos adversos a medicamentos (EAM) após a alta hospitalar a fim de evitar novas hospitalizações (NIZNIK et al., 2018).

Um ambulatório de anticoagulação ideal oferece diagnóstico, terapia, gerenciamento e monitoramento para pacientes com doenças tromboembólicas. A prestação de serviço de anticoagulação é feita por profissionais devidamente treinados e os farmacêuticos podem fazer parte dessa equipe oferecendo diversos serviços (RAPHAEL, 2020). Esses serviços incluem: monitoramento do uso de medicamentos, avaliação de interações medicamentosas e interações com alimentos, monitoramento de RNI e ajuste da terapia quando necessário, identificação de contraindicações e erros de dosagem. Uma vez que haja qualquer uso inadequado de anticoagulante, o farmacêutico encaminhará o paciente à equipe que o acompanha para revisão (LALONDE et al., 2008).

Não há nenhum método aprovado pela FDA para monitorar o efeito anticoagulante dos ACOD (CONWAY et al., 2017). Nesse contexto, os parâmetros gerais de monitoramento incluem sinais e sintomas de sangramento, hemograma completo, avaliação metabólica, testes de função hepática, albumina, bilirrubina total e creatinina sérica (CHEN et al., 2020).

Esses parâmetros de monitoramento devem ser realizados em todos os pacientes antes do início de um ACOD e monitorados rotineiramente de 1 a 3 meses após o início e depois a cada 6 a 12 meses, ou acompanhamentos mais frequentes com base nas características específicas do paciente (CHEN et al., 2020).

Além de parâmetros de monitoramento laboratorial, uma abordagem abrangente de monitoramento dos ACODs deve incluir em cada acompanhamento o estado de saúde atual do paciente, adesão e custo do tratamento, eventos

hemorrágicos/ tromboembólicos, efeitos adversos, reavaliação da adequação da terapia e repetição dos parâmetros laboratoriais (CHEN et al., 2020).

Os pacientes em uso de ACOD precisam se conscientizar que a adesão ao tratamento é a chave para uma anticoagulação bem-sucedida (BARNES et al., 2015). Sendo assim, a avaliação do paciente no início da terapia é primordial e o acompanhamento será necessário dentro de 1 mês, 3 meses, 6 meses após o início da terapia e no momento do ajuste de dose quando necessário (BARNES et al., 2015).

O uso dos ACOD representa um pequeno avanço na prevenção secundária do AVC de etiologia cardioembólica em pacientes com FA, porém, é necessário aperfeiçoar o conhecimento de como melhorar as estratégias preventivas não médicas como o aumento da adesão ao tratamento pelo paciente além de mudanças no estilo de vida (BARNES et al., 2015).

REFERÊNCIAS

- AMARENCO, P. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 23, p. 2182-2190, 2018.
- BARNES, G. D. et al. National trends in ambulatory oral anticoagulant use. **The American journal of medicine**, v. 128, n. 12, p. 1300-1305. e2, 2015.
- BEERS, E. et al. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 10, p. 1883-1890, 2014.
- BOEHME, A. K.; ESENWA, C.; ELKIND, M. S. V. Stroke risk factors, genetics, and prevention. **Circulation research**, v. 120, n. 3, p. 472-495, 2017.
- BROKMEIER, H.; KIDO, K. Off-label use for direct oral anticoagulants: valvular atrial fibrillation, heart failure, left ventricular thrombus, superficial vein thrombosis, pulmonary hypertension—a systematic review. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 55, n. 8, p. 995-1009, 2021.
- CALDEIRA, D. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 81, p. 209-214, 2019.
- CAMPBELL, B. C. V. et al. Ischaemic stroke. **Nature reviews Disease primers**, v. 5, n. 1, p. 70, 2019.
- CAO, Y. et al. Non-persistence to Oral Anticoagulation Therapy in Elderly Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. **Patient preference and adherence**, p. 3185-3194, 2023.
- CHEN, A.; STECKER, E.; WARDEN, B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 13, p. e017559, 2020.
- CHIANG, C.; WANG, K.; LIP, G. Y. H. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. **Thrombosis and haemostasis**, v. 112, n. 05, p. 789-797, 2014.

COLLINS, R. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2532-2561, 2016.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Serviços farmacêuticos diretamente destinados aos pacientes, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia; 2016. Acesso em: 13 dez. 2022.

DIENER, H.; HANKEY, G. J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 15, p. 1804-1818, 2020.

EMBERSON, J. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. **The Lancet**, v. 384, n. 9958, p. 1929-1935, 2014.

FEIGIN, V. L. et al. *Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke*, 1990 and 2016. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 25, p. 2429-2437, 2018.

FESKE, S. K. Ischemic stroke. **The American journal of medicine**, v. 134, n. 12, p. 1457-1464, 2021.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001.

GALLEGO, P.; ROLDAN, V.; LIP, G. Y. H. Conventional and new oral anticoagulants in the treatment of chest disease and its complications. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 188, n. 4, p. 413-421, 2013.

GOYAL, M. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. **The Lancet**, v. 387, n. 10029, p. 1723-1731, 2016.

GREEN, D. Coagulation cascade. **Hemodialysis International**, v. 10, n. S2, p. S2-S4, 2006.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American journal of hospital pharmacy**, v. 47, n. 3, p. 533-543, 1990.

HESSELBJERG, L. J. et al. Is dabigatran considered a cost-effective alternative to warfarin treatment: a review off current economic evaluations worldwide. **Journal of Medical Economics**, v. 16, n. 7, p. 845, 2013.

HINDRICKS, G. et al. "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC." **European heart journal**, v. 42, n. 5, p. 373-498, 2021.

HU, X. et al. circGSK3 β promotes metastasis in esophageal squamous cell carcinoma by augmenting β -catenin signaling. **Molecular cancer**, v. 18, p. 1-14, 2019.

JAME, S.; BARNES, G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. **Heart**, v. 106, n. 1, p. 10-17, 2020.

JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870-947, 2013.

KATAN, M.; LUFT, A. Global burden of stroke. In: **Seminars in neurology**. Thieme Medical Publishers, 2018. p. 208-211.

KHAN, S, U. et al. Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. **Annals of internal medicine**, v. 171, n. 3, p. 190-198, 2019.

KHURSHID, S. et al. Population-based screening for atrial fibrillation. **Circulation research**, v. 127, n. 1, p. 143-154, 2020.

KILIÇ, R. et al. The effect of treatment strategy on long-term follow-up results in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Turkey: AFTER-2 subgroup analysis. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 8, p. 1695-1704, 2023.

KIMACHI, M. et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2017.

KOBEISSI, H. et al. Tenecteplase vs. alteplase for treatment of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Frontiers in Neurology**, v. 14, p. 1102463, 2023.

KOLMOS, M.; CHRISTOFFERSEN, L.; KRUUSE, C. Recurrent ischemic stroke—a systematic review and meta-analysis. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 8, p. 105935, 2021.

KORNEJ, J. et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. **Circulation research**, v. 127, n. 1, p. 4-20, 2020.

KURAMATSU, J. B.; SEMBILL, J. A.; HUTTNER, H. B. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. **Critical Care**, v. 23, p. 1-9, 2019.

LALONDE, L. et al. Is long-term pharmacist-managed anticoagulation service efficient? A pragmatic randomized controlled trial. **American heart journal**, v. 156, n. 1, p. 148-154, 2008.

LIMONE, B. L. et al. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e62183, 2013.

LINK, M. S. et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 10, n. 1, p. e004267, 2017.

LÓPEZ-LÓPEZ, J. A. et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. **bmj**, v. 359, 2017.

LUNARDI BACCETTO, S.; LEHMANN, C. Microcirculatory changes in experimental models of stroke and CNS-injury induced immunodepression. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 20, p. 5184, 2019.

MACHA, K.; VOLBERS, B.; KALLMÜNZER, B. Commentary: Early Secondary Prevention of Cardioembolic Stroke with Direct Oral Anticoagulants (DOAC). **Journal of Neurology & Neuromedicine**, v. 2, n. 3, 2017.

MAIDA, C. D. et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 18, p. 6454, 2020.

MAINBOURG, S. et al. Twice-or once-daily dosing of direct oral anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 197, p. 24-32, 2021.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacological reviews**, v. 56, n. 2, p. 163-184, 2004.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. Stroke: The Diagnosis and Management of Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2022.

NIZNIK, J. D.; HE, H.; KANE-GILL, S. L. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: a systematic review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 14, n. 8, p. 707-717, 2018.

ODDEN, M. C. et al. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. **Hypertension**, v. 67, n. 1, p. 63-69, 2016.

OWENS, R. E.; KABRA, R.; OLIPHANT, C. S. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review. **Clinical Cardiology**, v. 40, n. 6, p. 407-412, 2017.

OZAKI, A. F. et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 13, n. 3, p. e005969, 2020.

PAUL, S.; CANDELARIO-JALIL, E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. **Experimental neurology**, v. 335, p. 113518, 2021.

MIRANDA, M.; BRAINER, J.; JANUZI, L.; REBELLO, J. **Números do AVC**. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE AVC (SBAVC). Joinville, 15 fev. 2024. Disponível em: <https://avc.org.br/numeros-do-avc/>. Acesso em: 16 fev. 2024.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro, 2016.

RAPHAEL, A. Moving towards ideal and appropriate models of anticoagulation management service. **Annals of African medicine**, v. 19, n. 3, p. 153-163, 2020.

REAVEN, Peter D. et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes—15-year follow-up. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 23, p. 2215-2224, 2019.

REN, X. et al. Blood substitution therapy rescues the brain of mice from ischemic damage. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 4078, 2020.

DE ABREU RODRIGUES, F.; BARTH, N. Distúrbios da coagulação. **Revista Científica Saúde e Tecnologia**. v. 2, n. 4, p. e24114-e24114, 2022.

ROUGHEAD, L. The value of pharmacist professional services in the community setting: a systematic review of the literature 1990-2002. **Pharmacy Guild of Australia (Canberra)**, 2005.

RUFF, C. T. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9921, p. 955-962, 2014.

SAINI, V.; GUADA, L.; YAVAGAL, D. R. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. **Neurology**, v. 97, n. 20, p. S6-S16, 2021.

SCHMUCKER, D. L.; VESELL, E. S. Are the elderly underrepresented in clinical drug trials?. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 39, n. 11, p. 1103-1108, 1999.

SMITH, Stephanie A.; TRAVERS, Richard J.; MORRISSEY, James H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 50, n. 4, p. 326-336, 2015.

TRAMACERE, I. et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. **BMC medicine**, v. 17, p. 1-12, 2019.

VERHEUGT, F. W. A; GRANGER, C. B. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 303-310, 2015.

WARACH, S. J.; DULA, A. N.; MILLING JR, T. J. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 51, n. 11, p. 3440-3451, 2020.

ZHOU, Y.; MA, J.; ZHU, W. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 20, p. 51-60, 2020.

7. CAPÍTULO 2: ARTIGO - REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA

7.1 Cuidado farmacêutico no pós AVC: estratégia para reduzir taxas de reinternação

Pharmaceutical care after stroke: strategy to reduce readmission rates

Silvestre Dalmaso Neto (<https://orcid.org/0009-0008-3168-0332>)

José Antônio Fiorot Júnior

Tadeu Uggere de Andrade (<https://orcid.org/0000-0001-6387-7895>)

Resumo

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um problema de saúde pública de grande impacto social e econômico mundial. Os anticoagulantes orais diretos (ACOD) representam um avanço na prevenção secundária dessa doença. Como a recorrência do AVC pode ser associada a não adesão ao tratamento, o cuidado farmacêutico (CF) torna-se uma alternativa para melhora dos pacientes pós AVC. Objetivou-se avaliar o impacto do serviço do CF em ambulatório de AVC de um hospital público sobre a taxa de readmissão de pacientes com AVC em uso de ACOD. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado entre 2015 e 2022. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de AVC que receberam alta hospitalar em uso de ACOD e compareciam ao ambulatório de pacientes pós AVC, e que recebiam atendimento com CF. Os pacientes foram comparados com aqueles que não receberam atendimento com CF. Foram acessados 680 prontuários, 70 pacientes foram readmitidos com novo AVC, e foi evidenciado que o grupo com CF teve maior adesão ao tratamento e menor taxa de readmissão do que o grupo sem CF. O custo médio da readmissão por paciente foi de R\$ 2.857,87. Conclui-se que as readmissões por AVC ocorreram em menor quantidade no grupo com CF, demonstrando que o CF é uma alternativa eficaz para sanar os problemas de adesão ao tratamento aos ACODs e consequentemente reduzir as taxas de readmissões hospitalares.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral; Readmissão hospitalar; Farmácia clínica; Anticoagulante oral direto.

Abstract

Stroke is a public health problem with great social and economic impact worldwide. Direct oral anticoagulants (DOACs) represent an advance in the secondary prevention of this disease. As stroke recurrence can be associated with non-adherence to treatment, pharmaceutical care (PC) becomes an alternative for improving post-stroke patients. The objective was to evaluate the impact of the CF service in a stroke outpatient clinic of a public hospital on the readmission rate of stroke patients using DOACs. This is a retrospective cohort study carried out between 2015 and 2022. Patients diagnosed with stroke who were discharged from hospital using DOACs and attended the post-stroke outpatient clinic, and who received care with CF, were included. Patients were compared with those who did not receive CF care. 680 medical records were accessed, 70 patients were readmitted with a new stroke, and it was shown that the group with CF had greater adherence to treatment and a lower readmission rate than the group without CF. The average cost of readmission per patient was R\$2,857.87. It is concluded that readmissions due to stroke occurred in fewer numbers in the group with CF, demonstrating that CF is an effective alternative to resolve problems with adherence to treatment with DOACs and consequently reduce hospital readmission rates.

Key words: Stroke; Hospital readmission; Clinical pharmacy; Direct oral anticoagulant.

Introdução

O AVC é considerado a segunda principal doença fatal e a terceira principal causa de morte e incapacidade combinada no mundo. De 1990 a 2019, a carga de pacientes acometidos com AVC aumentou substancialmente, com a maior parte dos casos em países subdesenvolvidos. Em termos econômicos, o custo global estimado do AVC é superior a 721 milhões de dólares. Assim, o AVC representa um problema substancial de saúde pública, sendo

uma doença de alto impacto social e econômico (FEIGIN et al., 2022). No Brasil, em 2022, até outubro, houve 87.518 mortes por AVC¹.

Apesar de o risco de AVC recorrente ser alto, o número de pacientes acometidos por essa doença pode ser reduzido com prevenção secundária adequada. Nesse contexto, quatro anticoagulantes orais de ação direta (ACODs) foram estudados em grandes ensaios clínicos randomizados e demonstraram reduzir clinicamente o risco de AVC de etiologia cardioembólica, com menor risco de sangramento em comparação com antagonistas da vitamina K (AVKs)².

Na busca pela redução do número de casos de AVC e a crescente demanda por cuidado integral aos pacientes, o Ministério da Saúde estabeleceu critérios para o credenciamento de Centros de Atendimento de Urgência em AVC, garantindo uma abordagem multidisciplinar, incluindo a participação do farmacêutico, conforme estabelecido na portaria nº 665 de 2012. Entre os cuidados fornecidos pela equipe multidisciplinar, destaca-se a importância do uso de medicamentos na promoção, prevenção, cura e reabilitação³.

Desde então, a maioria das instituições vem refinando seus processos de alerta de AVC para atender às metas nacionais cada vez mais rigorosas. Satisfatoriamente, algumas instituições já relataram benefícios da inclusão do farmacêutico no cuidado ao paciente com AVC^{4,5,6}. BARBOUR et al.⁴, por exemplo, observaram que o tempo médio de porta-agulha, que é uma métrica crítica no departamento de emergência para AVC isquêmico e terapia trombolítica, foi significativamente menor no grupo com farmacêutico atuando na equipe.

NATHANS et al.⁷, observaram que a clínica de transição de cuidados pós-AVC orientada por um farmacêutico reduziu significativamente as taxas de readmissão hospitalar em 90 dias. No entanto, dados sobre os impactos da implantação do cuidado farmacêutico sobre a prevenção da readmissão hospitalar de pacientes com AVC são escassos. Assim, esse estudo objetivou investigar se o cuidado farmacêutico contribui para reduzir as taxas de readmissão de

pacientes que apresentaram AVC em decorrência de Fibrilação Atrial (FA) não valvar e que usavam ACODs como tratamento da doença.

Método

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes que receberam alta hospitalar no período de junho de 2015 a dezembro de 2022 e para os quais foi prescrito o Anticoagulante Oral Direto (ACOD).

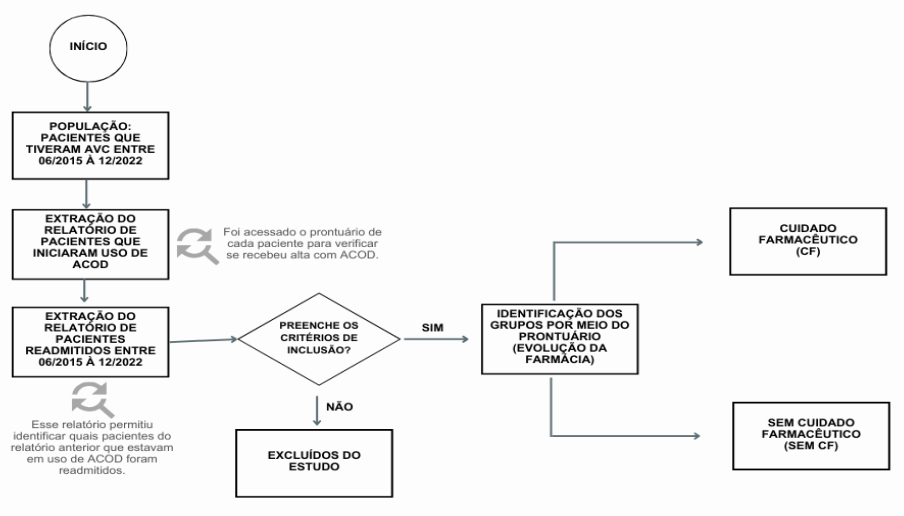
Pacientes de ambos os sexos que iniciaram o uso de ACOD durante a internação e faleceram antes da alta hospitalar, pacientes que foram readmitidos na unidade de AVC, mas cujo diagnóstico de AVC recorrente foi descartado e demais altas hospitalares com suspensão do uso de ACOD foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: exposto ou não exposto ao cuidado farmacêutico. O grupo exposto ao cuidado farmacêutico (CF) compreendia pacientes acompanhados por farmacêuticos clínicos no ambulatório de anticoagulação do hospital. Já o grupo não exposto compreendia os pacientes que receberam alta hospitalar sem passar pelo ambulatório.

O serviço do ambulatório de anticoagulação deste Hospital de referência compreendia o atendimento farmacêutico e do médico, pós-alta hospitalar. A atuação do médico consistia a prescrição de medicamentos mediante o resultado da consulta farmacêutica e exames laboratoriais. Os farmacêuticos conduziram as consultas ofertando diversos serviços, incluindo educação em saúde, rastreamento em saúde com possíveis encaminhamentos, acompanhamento farmacoterapêutico, monitorização terapêutica, conciliação e revisão da farmacoterapia.

Os dados deste estudo foram obtidos a partir de consulta ao sistema de prontuário eletrônico do Hospital (Sistema MV2000®), conforme fluxograma (figura 1).

Figura 1. Fluxograma de extração de dados do estudo.



Fonte: De autoria própria.

As informações dos pacientes extraídas do relatório de prescrição de ACOD consistiam em nome do paciente, tempo de internação, nome do medicamento prescrito e nome do médico responsável pela prescrição. Em seguida, cada prontuário foi acessado para verificar se o paciente havia recebido alta hospitalar mantendo o uso de ACOD.

A coleta de dados também foi realizada eletronicamente a partir do módulo de gerenciamento de internação PARI® do Sistema MV2000® gerando um segundo relatório de readmissão hospitalar. A amostra foi refinada utilizando esse relatório para identificar pacientes que foram readmitidos com diagnóstico de AVC durante esse intervalo temporal. Os dados do segundo relatório incluíam informações sobre o setor de internação, data do atendimento, nome do paciente, sexo e data de nascimento.

Por meio do acesso ao prontuário dos pacientes que foram incluídos no estudo, foi possível identificar quem recebeu ou não o atendimento farmacêutico no ambulatório de anticoagulação.

O presente estudo seguiu o preconizado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e foi previamente submetido e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP-UVV – CAAE: 5.824.344/2022).

Determinação da adesão ao tratamento com ACOD pelos pacientes

Como não era possível avaliar a adesão ao tratamento nos pacientes que não reinternaram, por não existir informação sobre isso no prontuário, a estimativa de adesão foi feita por meio de informações sobre os pacientes reinternados. Todos os pacientes que foram readmitidos por AVC (em decorrência de fibrilação atrial não valvar) e que estavam em uso de ACOD, tiveram a verificação do uso desses medicamentos realizada pelo médico assistente e farmacêutico. A determinação da adesão desses pacientes ao tratamento com ACOD foi obtida, portanto, de forma qualitativa, por meio de relatos descritos nos prontuários. Dentre os relatos dos prontuários, constavam a consistência na tomada do medicamento, a frequência de uso, orientações recebidas de profissionais da saúde de outros serviços, a última retirada do medicamento na farmácia cidadã, e razões para eventual não adesão. Os principais relatos foram compilados e expostos para construir as hipóteses para a não adesão ao tratamento com ACOD.

O desfecho primário foi à relação entre a taxa de readmissão e a adesão ao tratamento entre os grupos.

Identificação de possíveis interações medicamentosas com ACODs

A análise de risco de interações medicamentosas com ACODs foi feita para pacientes readmitidos com AVC que afirmaram adesão ao tratamento. Uma revisão detalhada da farmacoterapia de cada paciente foi realizada identificando medicamentos de uso contínuo. Em seguida, dois sites especializados em interações medicamentosas, *Medscape*⁸ e *Drug.com*⁹, foram acessados para avaliar a influência dessas interações sobre a eficácia do ACOD e sobre o possível surgimento de um novo AVC.

Custo da readmissão dos pacientes com recorrência de AVC

Os custos da internação hospitalar dos pacientes readmitidos com recorrência de AVC foram identificados. Os dados foram fornecidos pela controladoria do hospital por meio do sistema MV2000® no módulo de faturamento.

Aos custos foram incluídos ultrassonografias do sistema circulatório, tomografia da cabeça, pescoço, coluna vertebral, tórax, membros superiores, membros inferiores, abdômen e pelve, consultas médicas e de outros profissionais da saúde, terapia nutricional, diárias hospitalares, órteses e próteses em neurocirurgias quando necessárias, exames laboratoriais e tempo de permanência. No entanto, os custos referentes a medicamentos e materiais hospitalares não foram considerados no presente estudo, uma vez que esses dados não estavam disponíveis eletronicamente.

Análise estatística

A análise da estatística foi realizada usando o software R versão 4.1.2. A estatística descritiva foi utilizada, na qual os dados foram apresentados na forma de frequência absoluta, relativa e valores mínimos e máximos.

O teste qui-quadrado de independência foi aplicado para identificar possíveis relações entre o cruzamento das variáveis do estudo, ou seja, se existe ou não associação entre as variáveis analisadas. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Neste estudo, foi utilizado o coeficiente de correlação de phi(ϕ) para mensurar a intensidade da relação entre duas variáveis, já que as variáveis desse estudo foram dicotômicas. Este coeficiente pode ser interpretado da seguinte forma: $\phi = 1$, a correlação é perfeita e positiva entre as duas variáveis, ou seja, se uma aumenta a outra também aumenta; $\phi = -1$,

a correlação é negativa e perfeita entre as duas variáveis, isto é, se uma aumenta, a outra sempre diminui; e $\text{sephi}(\emptyset) = 0$, as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra.

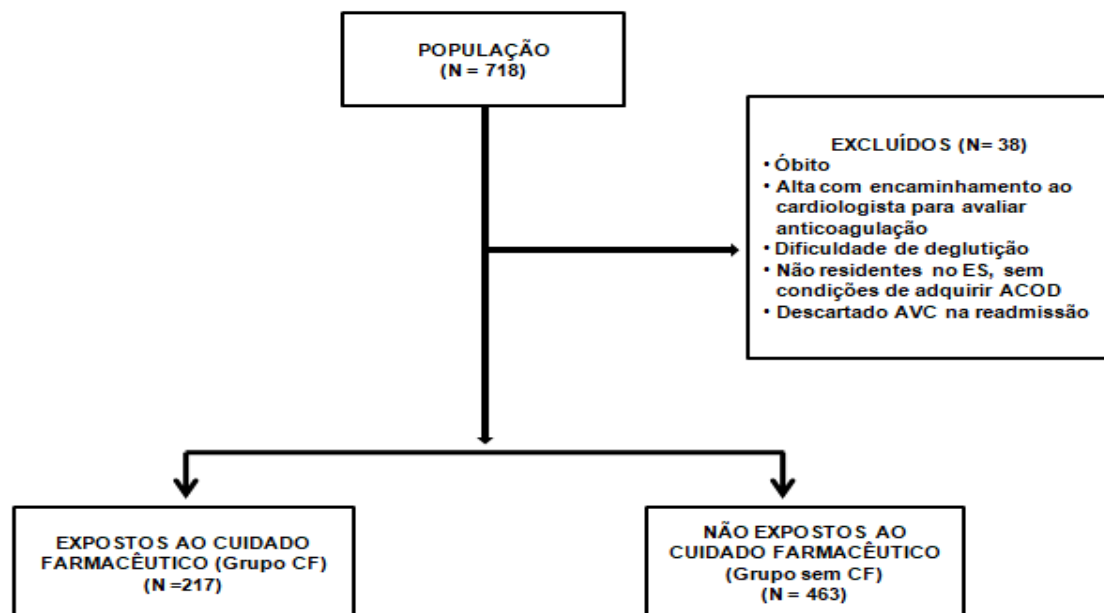
Além disso, foi aplicada a análise *Odds Ratio* (OR) para verificar a chance de ocorrência de um determinado fator de exposição.

Resultados

Na unidade de AVC do HEC 718 pacientes estavam em uso de ACOD no período de avaliação do estudo. Entretanto, 680 pacientes receberam alta em uso de ACOD. Dessa forma, os dados retrospectivos de 680 prontuários eletrônicos foram acessados e coletados.

O grupo CF apresentou 217 pacientes, enquanto o grupo sem CF era composto por 463 pacientes. A figura 2 mostra a estratificação dos grupos.

Figura 2. Estratificação dos grupos de pacientes.



Fonte: De autoria própria.

A tabela 1 mostra as características sociodemográficas dos participantes do estudo. Observa-se que a maioria eram homens, com idade maior que 75 anos.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes do estudo segundo as variáveis gênero e faixa etária.

VARIÁVEL		n	%
GÊNERO	FEMININO	328	48,2%
	MASCULINO	352	51,7%
FAIXA ETÁRIA	ATÉ 25	2	0,29%
	DE 26 à 35	7	1,02%
	DE 36 à 45	17	2,5%
	DE 46 à 55	54	7,94%
	DE 56 à 65	136	20,0%
	DE 66 à 75	208	30,58%
	MAIOR QUE 75	256	37,64%

Fonte: De autoria própria.

A readmissão por recorrência de AVC acometeu 70 (10,29%) pacientes no período do estudo.

Determinação da adesão ao tratamento com ACOD pelos pacientes

Foram considerados não aderentes quarenta e seis (65,7%) pacientes readmitidos, esse dado foi confirmado por meio de informações contidas nos prontuários, tais como:

“O paciente suspendeu o medicamento por conta própria devido sangramento nas fezes, foi orientada pelo farmacêutico a continuar tomando o medicamento e marcar uma consulta com o médico ou ir até o pronto atendimento mais próximo para intervenção imediata”.

“Suspendeu uso de dabigatrana devido cirurgia oftalmológica conforme orientação médica”.

“Foi substituído dabigatrana por rivaroxabana tentando melhorar adesão ao tratamento devido a posologia, paciente ficou cerca de 15 dias sem tomar a rivaroxabana”.

“Não aderente ao tratamento, ficou 4 (quatro) dias sem tomar o medicamento”.

“Paciente relata que ficou 2 (dois) meses sem tomar o medicamento”.

“Paciente não aderente ao tratamento com dabigatrana, ficou 1 (uma) semana sem tomar o medicamento”.

“Paciente relata não ter feito uso do medicamento após alta hospitalar”.

“Paciente não aderente, fazia uso de forma irregular”.

“Parou de usar dabigatrana por conta própria desde maio de 2021”.

“Uso irregular por reação adversa (epigastralgia), passou a usar somente 1 comprimido 1 vez ao dia”.

“Recebeu alta com dabigatrana, porém foi substituído (pelo cardiologista particular) por rivaroxabana devido reações adversas como náuseas, tontura e epigastralgia. “Afirma que ficou somente 1 dia sem tomar a rivaroxabana”.

“Paciente refere que não foi possível retirar o medicamento na farmácia cidadã, portanto, não fez uso do medicamento após alta hospitalar”.

“Paciente ficou 48 horas sem tomar o medicamento, relata que acabou e teve dificuldade de pegar novo processo para retirar o medicamento na farmácia cidadã”.

“Paciente relata que ficou sem tomar o medicamento por 1 (uma) semana e retornou a tomar a 2 (dois) dias”.

“Parou de usar o medicamento a 5 (cinco) dias por não ter condições de comprar e o processo não ter ficado pronto a tempo. Filha da paciente relata que não recebeu amostra do medicamento para 30 (trinta dias) no momento da alta hospitalar”.

“Encaminhado no momento da alta hospitalar ao ambulatório de anticoagulação, não compareceu na data agendada e não fez uso do medicamento”.

“Ficou sem tomar o medicamento por um tempo, tomou 1 (uma) dose no dia que teve AVCi”.

“Não aderente ao tratamento com dabigatrana”.

“Não aderente ao tratamento, iniciou uso e não continuou. O marido da paciente não pegou o medicamento na farmácia cidadã”.

Semelhantemente, os pacientes aderentes foram identificados por meio de informações médicas no prontuário, totalizando 24 indivíduos (34,3%).

Relação da taxa de readmissão e adesão ao tratamento com ACOD entre os grupos

Conforme a tabela 2, a taxa de adesão ao tratamento foi impactada positivamente no grupo CF.

Ao aplicar o teste Qui-Quadrado de independência e correlação de phi(ϕ) ($p=0,01$ e $\phi(\phi)= 0,47$), os resultados indicam que os pacientes do grupo CF tenderam a ter adesão ao tratamento. Como consequência, os pacientes sem CF tenderam à não adesão ao tratamento e consequente reinternação por AVC. O OR para a associação entre as variáveis foi calculado como 12,12 e indicou que as probabilidades de adesão ao tratamento com ACOD é 12,12 vezes maior para o grupo CF do que para o grupo sem CF.

Tabela 2. Relação entre adesão ao tratamento com ACOD e os grupos.

Adesão ao tratamento com ACOD	Grupo CF		Grupo sem CF	
	n	%	n	%
Sim	11	78,57%	13	23,21%
Não	3	21,43%	43	76,79%
Total	14	20%	56	80%

Fonte: De autoria própria.

O teste Qui-Quadrado de independência indicou que houve diferença significativa na porcentagem de pacientes que foram readmitidos com AVC entre os grupos CF e sem CF, respectivamente, 2,06% e 8,24%, $p=0,034$. Assim, os resultados sugerem que pacientes do grupo CF tendem a não ser readmitidos por AVC. Essa análise revelou um coeficiente de correlação de phi(ϕ) igual a 0.09, indicando uma pequena associação positiva, ou seja, se aumentar o número de pacientes do grupo CF, o número de readmissões por AVC tende a diminuir.

O OR foi calculado para avaliar a probabilidade de readmissão por AVC entre os grupos. O valor de OR (0.501) indicou que as chances de readmissão por AVC foram 0.501 vezes superior em pacientes do grupo sem CF.

Identificação de possíveis interações medicamentosas com ACODs

Dos 70 pacientes que foram readmitidos com novo AVC, apenas 24 afirmaram ser aderentes ao tratamento com ACOD, e desses, apenas 6 pacientes tinham risco de terem interação medicamentosa.

Os medicamentos utilizados pelos pacientes que afirmaram ser aderentes ao tratamento e foram readmitidos com AVC, pertenciam à classe terapêutica dos anticonvulsivantes, antiagregante plaquetário, antiarrítmico e beta-bloqueador. Dados esses organizados por meio da tabela 5, que segue abaixo. Conforme descrito nos aplicativos *Medscape*⁸ e *Drug.com*⁹, esses medicamentos podem causar interações com os ACODs.

Tabela 3. Medicamentos usados concomitante aos ACODs que podem ter causado interação medicamentosa.

Classe terapêutica	Medicamento	Gravidade	Frequência
Antiarrítmico	Amiodarona	MODERADO	2 (33%)
Antiagregante plaquetário	clopidogrel	MAIOR	1 (16%)
Anticonvulsivante	Fenobarbital	MAIOR	2 (33%)
Beta-bloqueador	Carvedilol	MODERADO	1 (16%)

Fonte: De autoria própria.

Os sites de interações medicamentosas pesquisados classificaram duas interações como moderada e duas de maior gravidade.

A interação entre amiodarona e os ACODs traz o risco de complicações hemorrágicas graves ou potencialmente fatais. Os sites recomendam a administração concomitante com cautela e ajustes de dose quando necessários.

O uso concomitante de clopidogrel com ACODs pode aumentar o risco de sangramento. Recomenda-se cautela ao usar mais de um agente que altera a hemostasia, somente após a avaliação completa dos riscos e benefícios.

A coadministração com indutores potentes do CYP450 3A4 (fenobarbital) pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de rivaroxabana, que é um substrato da isoenzima. O uso concomitante de rivaroxabana com indutores potentes do CYP450 3A4 geralmente deve ser evitado.

A coadministração com indutores potentes da glicoproteína P (P-gp) (fenobarbital) pode reduzir significativamente a biodisponibilidade da dabigatrana após administração oral de etexilato de dabigatrana, que é um substrato do transportador de efluxo. O uso concomitante de dabigatrana com indutores potentes da P-gp geralmente deve ser evitado.

A coadministração com inibidores da glicoproteína-P (P-gp), como o carvedilol, pode aumentar a concentração plasmática do etexilato de dabigatрана. O uso de dabigatрана com inibidores da P-gp em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) deve ser evitado.

Custo da readmissão dos pacientes com recorrência de AVC

Foram readmitidos 70 pacientes no total de 612 dias de internação. A média de dias de internação por paciente foi de 8,74 dias. A análise desses dados revelou que a média do custo da internação por paciente foi de R\$ 2.857,87. O menor custo por paciente observado foi de R\$ 1.172,97. Por outro lado, o maior custo por paciente observado foi de 23.906,84.

Discussão

Este estudo avaliou a readmissão de pacientes em uso de ACOD após AVC correlacionando com o cuidado farmacêutico. A obtenção de relatórios e revisões de prontuários identificou que no período de estudo 680 pacientes receberam alta hospitalar utilizando ACOD. O estudo de coorte permitiu a confirmação da importância de se ter o profissional farmacêutico no processo final do cuidado ao paciente para redução do índice de readmissão por recorrência de AVC.

O farmacêutico é o profissional de saúde mais acessível, a sua presença em farmácias comunitárias, hospitais e cada vez mais em consultórios clínicos de atenção primária permite o acesso ao público sem marcação prévia e isso oferece um grande potencial para aumentar os cuidados de saúde preventivos. Dada essa variedade de ambientes de saúde em que os farmacêuticos se encontram, esse profissional tem o potencial de desempenhar um papel vital na prevenção primária e secundária do AVC¹⁰.

Os resultados obtidos por meio das variáveis analisadas em relação aos dois grupos do estudo, ao qual o grupo CF demonstrou tendência a maior adesão ao tratamento e consequente redução de readmissão por AVC podem contribuir na implementação do cuidado farmacêutico nos centros de AVC no Brasil, bem como permitir futuras comparações significativas entre outros serviços como o de LEE et al.¹¹. No entanto, estudos adicionais são necessários e pesquisas futuras devem explorar a viabilidade de implantação do cuidado farmacêutico em todos os serviços de AVC.

O uso do estudo de coorte foi uma estratégia importante para o desenvolvimento desse trabalho. Estratégia semelhante foi utilizada por GOSSER et al.¹² os quais comprovaram que o tempo médio porta-rtPA quando um farmacêutico estava presente foi significativamente menor do que quando um farmacêutico estava ausente.

A caracterização dos pacientes nessa pesquisa permitiu verificar que o sexo masculino foi o mais predominante, assim como na pesquisa de Banzrai et al.¹³. Foi observado também que a maioria dos pacientes apresentou idade superior a 75 anos, o que afirma a evidência científica de que esse perfil de paciente é o mais acometidos por AVC¹⁴.

No serviço de orientação de alta hospitalar, o estudo mostrou que a relação entre orientação de alta hospitalar na primeira internação e taxa de reinternação foi positiva, porém não relevante conforme esperado. Sawan et al.¹⁵ afirmam que o envolvimento dos familiares e cuidadores no momento da alta hospitalar para o entendimento da gestão de medicamentos é limitada, o que pode levar a erros de medicação, readmissão hospitalar e mortalidade.

GAO et al.¹⁶ demonstraram dados compatíveis com os relatados por Sawan et al.¹⁵, em que o impacto positivo de um programa de assistência farmacêutica durante as transições de cuidados na adesão ao tratamento, e nos resultados clínicos para pacientes com doença coronariana, apresentou taxa de reinternação mais baixa em comparação com o grupo que não recebeu intervenção.

Esse estudo demonstra que a taxa de adesão ao tratamento foi maior nos pacientes do grupo CF, o que converge com os dados de WANG et al.¹⁷ em que demonstraram que as taxas de adesão ao tratamento aumentaram significativamente quando os pacientes foram expostos a um programa de cuidado farmacêutico, além de reduzir a recorrência de AVCi. TALANA et al.¹⁸ conclui que mais estudos são necessários para afirmar se as intervenções relacionadas à adesão ao tratamento culminam em uma taxa reduzida de eventos clínicos e consequente redução do número de readmissão.

Para medir a adesão ao tratamento existem testes mais precisos como feito no estudo de MONTERO-SUÁREZ et al.¹⁹. Os autores utilizaram o teste de Morisky-Green-Levine, em que consiste em uma série de quatro perguntas com respostas dicotômicas sim/não, que reflete a conduta do paciente no cumprimento terapêutico. Nesse estudo, fatores atrelados ao paciente, como medo por ter tido sangramento nos primeiros dias, dificuldade de adesão pela posologia ser em dois horários distintos, abandono de tratamento por conta própria por não acreditar que o medicamento estivesse fazendo algum efeito benéfico já que não havia sintomas, substituição desnecessária da terapia por outro profissional de saúde, interrupção de tratamento desnecessária para algum procedimento, dificuldade de acesso ao medicamento, compõem o rol de dificuldades prejudiciais à adesão ao tratamento.

BASHETI et al.²⁰ concluíram em seu estudo transversal que parte dos problemas relacionados à adesão é devida ao baixo letramento em saúde e destacou a importância do cuidado farmacêutico para educação em saúde e redução da incidência de AVC. Partindo desse contexto, a redução da taxa global do AVC com ACODs na fibrilação atrial depende da adesão e persistência no ambiente do mundo real²¹.

Foi observado neste estudo que alguns pacientes que reinternaram afirmaram ter adesão ao tratamento com ACOD conforme prescrição médica e orientação farmacêutica. Diante do

fato, investigou-se o risco de interações medicamentosas para tentar justificar a readmissão por novo AVC.

Os pacientes que tomam medicamentos anticonvulsivantes indutores de enzimas concomitantes correm o risco de baixas concentrações de ACOD e, subsequente, de falha do tratamento²². Nesse estudo 33% dos pacientes que apresentaram risco de interação medicamentosa com ACOD faziam uso de fenobarbital.

Os achados apoiam PERLMAN et al.²³ que relataram que o uso de anticonvulsivantes indutores de enzimas foi significativamente associado a concentrações de ACOD abaixo da faixa esperada. Embora nesse estudo a concentração plasmática do ACOD nos pacientes não tenha sido mensurada, a correlação foi feita de acordo entre o paciente ser aderente e ter tido AVC recorrente.

As recomendações atuais com relação ao manejo do uso de ACODs com anticonvulsivantes indutores enzimáticos fornecem pouco suporte quando o uso dos dois medicamentos é justificado. No entanto, a medição da concentração de ACODs pode apoiar as decisões clínicas para continuar ou modificar o tratamento ou a dosagem²⁴.

Nesse estudo foi encontrada, em um paciente aderente ao tratamento com ACOD, risco de interação medicamentosa com a amiodarona. No estudo de FERRI et al.²⁵ foi observado que a amiodarona demonstrou aumentar a biodisponibilidade da dabigatrana em aproximadamente 50-60% em voluntários saudáveis. CHANG et al.²⁶ relataram uma incidência significativamente maior de sangramento grave após a administração concomitante de amiodarona em pacientes tratados com dabigatrana em comparação com dabigatrana isoladamente.

A avaliação dos custos de reinternação nesse estudo foi concebida como uma complementação aos resultados obtidos. LIN et al.²⁷ afirmam que o cuidado farmacêutico

exerce um impacto positivo significativo nos desfechos clínicos dos pacientes, contudo, não se evidencia um impacto econômico expressivo.

O custo total das reinternações de pacientes com AVC durante o período do estudo totalizou R\$: 200.051,14. Destaca-se que esse despêndio poderia ter sido evitado caso todos os pacientes tivessem sido submetidos ao cuidado farmacêutico.

Por fim, a evidência de que o cuidado farmacêutico reduz índice de reinternação por AVC corrobora com os achados de POSSES et al.²⁸, que demonstraram o impacto positivo do cuidado farmacêutico sobre desfechos clínicos dos pacientes que foram acompanhados durante seis meses pelos farmacêuticos. Os autores reportaram que o grupo intervenção teve uma redução de onze para três hospitalizações. Em suma, essa análise proporciona uma compreensão abrangente da segurança da terapia farmacológica dos pacientes.

Conclusão

O serviço de cuidado farmacêutico reduziu as taxas de reinternação por AVC em pacientes que fazem uso de ACODs (dabigatrana e rivaroxabana). Sabe-se que outros anticoagulantes orais como a varfarina apresentam efeitos colaterais significativos e inesperados mesmo o paciente sendo aderente ao tratamento e acompanhado pela equipe de saúde. Diferente dos ACODs que são mais seguros.

Apesar dos ACODs serem mais custosos do que o tratamento convencional, o estudo sustenta que a maioria das readmissões são por não adesão ao tratamento e minimamente por risco de interação medicamentosa que podem ser sanados pelo cuidado farmacêutico.

No Estado do Espírito Santo os medicamentos dabigatrana e rivaroxabana compõem a lista da Relação Estadual de Medicamentos (REMEME) assim, devido aos benefícios do uso desses anticoagulantes, principalmente quando acompanhado pelo cuidado farmacêutico, bem como o elevado custo das readmissões, espera-se que esses medicamentos possam fazer parte

do componente especializado de outros Estados e o cuidado farmacêutico seja implementado nos serviços de AVC a fim de garantir adesão ao tratamento.

Referências

1 Miranda M, Rebello LC, Moro C, Magalhães P, Pedatella MT, Bezerra DC, Pinto R, Pontes-Neto OM, Oliveira-Filho. SOCIEDADE BRASILEIRA DE AVC (SBAVC). Números do AVC no Brasil e no Mundo [Internet] [acessado em 2024 fev 16]. Disponível em: <https://avc.org.br/sobre-a-sbavc/numeros-do-avc-no-brasil-e-no-mundo/>

2 Kleindorfer DO, Amytis T, Seemant C, Kevin MC, Jose G, Debbie -H, Hooman K, Walter NK, Steven JK, Enrique CL, Olive L, James FM, Thanh NN, Peter MP, Pasquale S, Anjail ZS, Sidney CS, Tanya NT, Linda SW. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7):364-467.

3 Brasil. Portaria nº 665 de 12 de abril de 2012. Dispõe sobre os critérios de habilitação dos estabelecimentos hospitalares como Centro de Atendimento de Urgência aos Pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), institui o respectivo incentivo financeiro e aprova a Linha de Cuidados em AVC. *Ministério da Saúde* 2012; 16 fev.

4 Barbour J, Hushen P, Newman GC, Vidal, J. Impact of an emergency medicine pharmacist on door to needle alteplase time and patient outcomes in acute ischemic stroke. *Am J Emerg Med* 2022; 51:358-362.

5 Pham T, Patel, P, Mbusa D, Kapoor A, Crawford S, Sadiq H, Rampam S, Wagner J, Gurwitz JH, Mazor KM. Impact of a pharmacist intervention on DOAC knowledge and satisfaction in ambulatory patients. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 55:346–354.

- 6 Currey EM, Falconer N, Isoardi KZ, Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am J Emerg Med* 2024; 75:98-110.
- 7 Nathans AM, Bhole R, Finch CK, George CM, Alexandrov AV, March KL. Impact of a Pharmacist-Driven Post stroke Transitions of Care Clinic on 30 and 90-Day Hospital Readmission Rates. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(4):104648.
- 8 Medscape. Drugs & Diseases. [Internet] [acessado em 2024 fev 16]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- 9 Drugs.com. Drug interaction checker. [Internet] [acessado em 2024 fev 16]. Disponível em: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- 10 Al-Qahtani Saeed, Jalal Z, Paudyal V, Mahmood S, Mason J. The Role of Pharmacists in Providing Pharmaceutical Care in Primary and Secondary Prevention of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare* 2022; 10(11):2315.
- 11 Lee PY, Han SY, Miyahara RK. Adherence and outcomes of patients treated with dabigatran: pharmacist-managed anticoagulation clinic versus usual care. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(13):1154-61.
- 12 Gosser RA, Arndt RF, Schaafsma K, Dang CH. Pharmacist Impact on Ischemic Stroke Care in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2016; 50(1):187-93.
- 13 Banzrai C, Bosookhuu O, Yadamsuren E, Dambasuren B, Turbat S, Erdenedalai T. Incidence and outcomes for stroke in Ulaanbaatar, Mongolia, during 2019-21: a prospective population-based study. *Lancet Glob Health* 2023; 11(6):942-952.

- 14 Lavados PM, Hoffmeister L, Moraga AM, Vejar A, Vidal C, Gajardo C, Sacks C. Incidence, risk factors, prognosis, and health-related quality of life after stroke in a low-resource community in Chile (ÑANDU): a prospective population-based study. *Lancet Glob Health* 2021; 9(3):340-351.
- 15 Sawan MJ, Gench M, Bond C, Jeon YH, Hilmer SN, Chen TF, Gnjdic D. Development of a tool to evaluate medication management guidance provided to carers of people living with dementia at hospital discharge: a mixed methods study. *BMJ open* 2022; 12(5):e058237.
- 16 Gao L, Han Y, Jia Z, Wang P, Zhang M, Ma T, Yan S, Liu H. Impact of continuous pharmaceutical care led by clinical pharmacists during transitions of care on medication adherence and clinical outcomes for patients with coronary heart disease: a prospective cohort study. *Front Pharmacol* 2023; 14:1249636.
- 17 Wang J, Qiu S, Zhou C, Zhang H, Li Q, Sun S. Pharmaceutical care program for ischemic stroke patients: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2021; 43(5):1412-1419.
- 18 Talana AS, Huber K, Sorin M, Stalvey C, Davis K, Dietrich, E. Patient-level adherence and interventions in an interdisciplinary DOAC clinic. *Thromb Res* 2019; 179:34-36.
- 19 Montero-Suárez M, Souto-Pereira M, Vazquez-Lago JM, Portela-Romero M. Analysis of drug-related problems in polymedicated patients over the age of 64 in primary care. A cross-sectional descriptive study. *Enferm Clin (Engl Ed)* 2021; 31(1):36-44.
- 20 Basheti IA, Ayasrah SM, Ahmad M. Identifying treatment related problems and associated factors among hospitalized post-stroke patients through medication management review: A multi-center study. *Saudi Pharm J* 2019; 27(2):208-219.

- 21 Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Jackevicius CA. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13(3):e005969.
- 22 Goldstein R, Jacobs AR, Zighan L, Gronich N, Bialer M, Muszkat M. Interactions Between Direct Oral Anticoagulants (DOACs) and Antiseizure Medications: Potential Implications on DOAC Treatment. *CNS drugs* 2023; 37(3):203-214.
- 23 Perlman A, Goldstein R, Choshen Cohen L, Hirsh-Racah B, Hakimian D, Matok I, Kalish Y, Singer DE, Muszkat M. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS drugs* 2021; 35(3):305-316.
- 24 Perlman A, Hochberg-Klein S, Choshen Cohen L, Dagan G, Hirsh-Racah B, Horwitz E, Muszkat M. Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 47(4):590-595.
- 25 Ferri N, Colombo E, Tenconi M, Baldessin L, Corsini A. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants (DOACs): From Pharmacological to Clinical Practice. *Pharmaceutics* 2022; 14(6):1120.
- 26 Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, Kuo CF. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Non valvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017; 318(13):1250-1259.
- 27 Lin G, Huang R, Zhang J, Li G, Chen L, Xi X. Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2020; 20(1): 487.

28 Posses CP, Lima EMD, Brasil GA, Cassaro KODS, Cruz MM, Rezende AMB, Andrade TUD. Clinical and humanistic outcomes in dyslipidemic patients served in public pharmacy before and after the implantation of pharmaceutical care. Res Soc Dev 2022; 11(8):14411830610.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos no presente estudo permitiram a compreensão de aspectos relacionados à recorrência de AVC e readmissão hospitalar. Considerando os objetivos e os resultados obtidos neste estudo, apresentam-se, a seguir, as conclusões:

- A maioria dos pacientes que tiveram o diagnóstico de AVC em decorrência de FA receberam alta hospitalar em uso de ACOD, sendo esses dabigatrana ou rivaroxabana de acordo com os critérios para uso de cada medicamento. A prescrição dessa classe de medicamentos só foi possível devido o Estado fornecer esses medicamentos pelo SUS por meio da farmácia cidadã estadual.
- Ao extrair o relatório de readmissão hospitalar, foi identificado que as readmissões são mais frequentes no grupo de pacientes sem CF.
- A adesão ao tratamento foi obtida através de relatos no momento da readmissão e registrados no prontuário dos pacientes. Não foi utilizado nenhum método validado para identificar a adesão ao tratamento, porém, prontuários médicos são documentos com registros que incluem conversas e relatos de pacientes, que podem gerar viés, assim como testes de adesão ao tratamento validados.
- A pesquisa de interações medicamentosas em site que são usados rotineiramente nos forneceu dados de risco de interações medicamentosas dos pacientes que afirmaram ser aderentes ao tratamento, em seguida identificamos algumas evidências científicas de que algumas interações de fato podem ter acontecido e em consequência ocasionado um novo AVC.
- Para contribuir com os dados do trabalho, foi feita uma análise de custo de readmissão hospitalar que nos trouxe uma idéia do quanto se gasta por dia com a readmissão de pacientes.
- Evidencia-se por meio desse estudo que o cuidado farmacêutico contribuiu para não readmissão hospitalar por AVC garantindo aos pacientes melhor adesão ao tratamento.
- Espera-se que esse estudo possa contribuir para que farmacêuticos sejam incluídos em equipes multidisciplinares no cuidado ao paciente com AVC,

melhorando a adesão ao tratamento com ACODs e reduzindo custos por readmissões hospitalares.

APÊNDICE A - TEMPO E CUSTO DA READMISSÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO

Tabela analítica de tempo e custo da readmissão dos pacientes do estudo.

TEMPO DE INTERNAÇÃO (DIAS)	TOTAL DE PACIENTES	TEMPO TOTAL DE INTERNAÇÃO (DIAS)	TOTAL DO CUSTO DE INTERNAÇÃO	CUSTO MÉDIO POR PACIENTE
1	2	2	R\$ 2.084,58	R\$ 1.042,29
2	3	6	R\$ 2.317,42	R\$ 772,47
3	5	15	R\$ 5.218,71	R\$ 1.043,74
4	15	60	R\$ 13.367,64	R\$ 891,18
5	5	25	R\$ 5.040,72	R\$ 1.008,14
6	3	18	R\$ 5.372,29	R\$ 1.790,76
7	4	28	R\$ 14.522,73	R\$ 3.630,68
8	5	40	R\$ 14.782,81	R\$ 2.956,56
9	2	18	R\$ 2.384,54	R\$ 1.192,27
10	3	30	R\$ 2.825,76	R\$ 941,92
11	1	11	R\$ 2.736,42	R\$ 2.736,42
12	3	36	R\$ 19.050,83	R\$ 6.350,28
13	3	39	R\$ 9.930,22	R\$ 3.310,07
14	7	98	R\$ 37.409,10	R\$ 5.344,16
15	1	15	R\$ 2.140,30	R\$ 2.140,30
16	1	16	R\$ 1.172,97	R\$ 1.172,97
17	3	51	R\$ 18.681,12	R\$ 6.227,04
18	1	18	R\$ 1.349,14	R\$ 1.349,14
20	2	40	R\$ 15.757,00	R\$ 7.878,50
46	1	46	R\$ 23.906,84	R\$ 23.906,84
Total	70	612	R\$ 200.051,14	
<i>Desvio padrão</i>			<i>R\$ 9.616,48</i>	<i>R\$ 5.196,64</i>
<i>Média</i>			<i>R\$ 2.857,87</i>	<i>R\$ 3.784,29</i>
<i>Valor mínimo</i>			<i>R\$ 1.172,97</i>	<i>R\$ 772,47</i>
<i>Valor máximo</i>			<i>R\$ 37.409,10</i>	<i>R\$ 23.906,84</i>

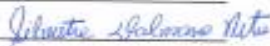
APÊNDICE B - Termo de Compromisso de Utilização de dados (TCDU)



TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCDU

Eu **Tadeu Uggere de Andrade** (pesquisador responsável) e **Silvestre Dalmazo Neto** (pesquisador participante), abaixo assinado(s), pesquisador(es) envolvido(s) no projeto de título: **Avaliação da reinternação de pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos para profilaxia de acidente vascular cerebral em hospital de referência público**, me (nos) comprometo (emos) a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos do Hospital Estadual Central - Benício Tavares Pereira, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Informo (amos) que os dados a serem coletados dizem respeito a internação de pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral: **a partir do ano de 2012 e até o ano de 2022.**

Nome do Pesquisador	RG	Vila Velha, 13 de dezembro de 2022. Assinatura
<u>TADEU UGGERE DE ANDRADE</u>	<u>1.008.318/SPTCES</u>	<u></u>
<u>SILVESTRE DALMAZO NETO</u>	<u>56.514.375/SSPSP</u>	<u></u>

Observação importante:

TODOS OS PESQUISADORES QUE TERÃO ACESSO AOS DOCUMENTOS DO ARQUIVO DEVERÃO TER O SEU NOME e RG INFORMADO E TAMBÉM DEVERÃO ASSINAR ESTE TERMO. SERÁ VEDADO O ACESSO AOS DOCUMENTOS A PESSOAS CUJO NOME E ASSINATURA NÃO CONSTAREM NESTE DOCUMENTO.