

Hemorragia intracraniana relacionada ao tratamento com anticoagulantes orais diretos: Novas evidências para estratégias de reversão



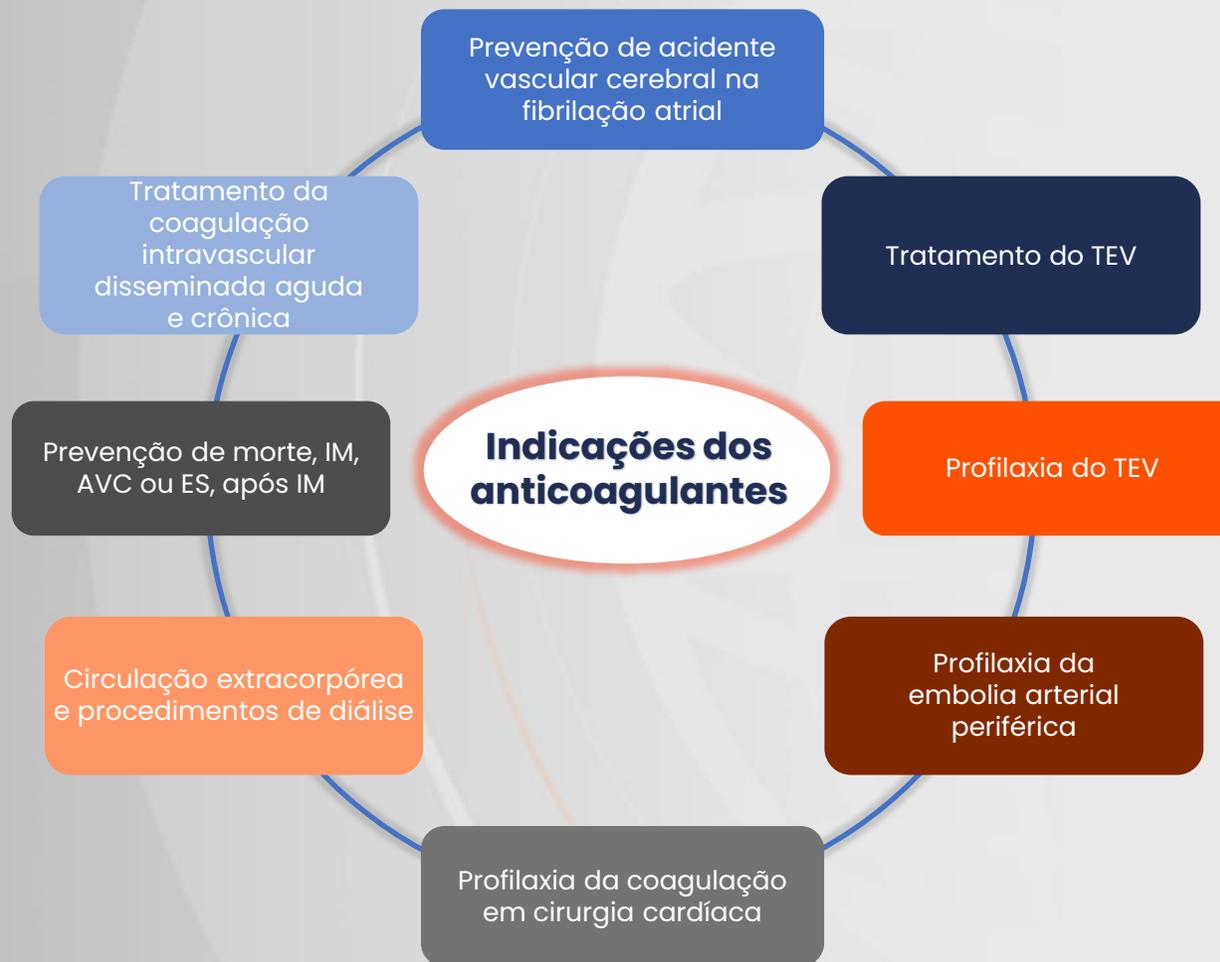
Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf
University Hospital Carl Gustav Carus Dresden,
Alemanha

Isenção de responsabilidade

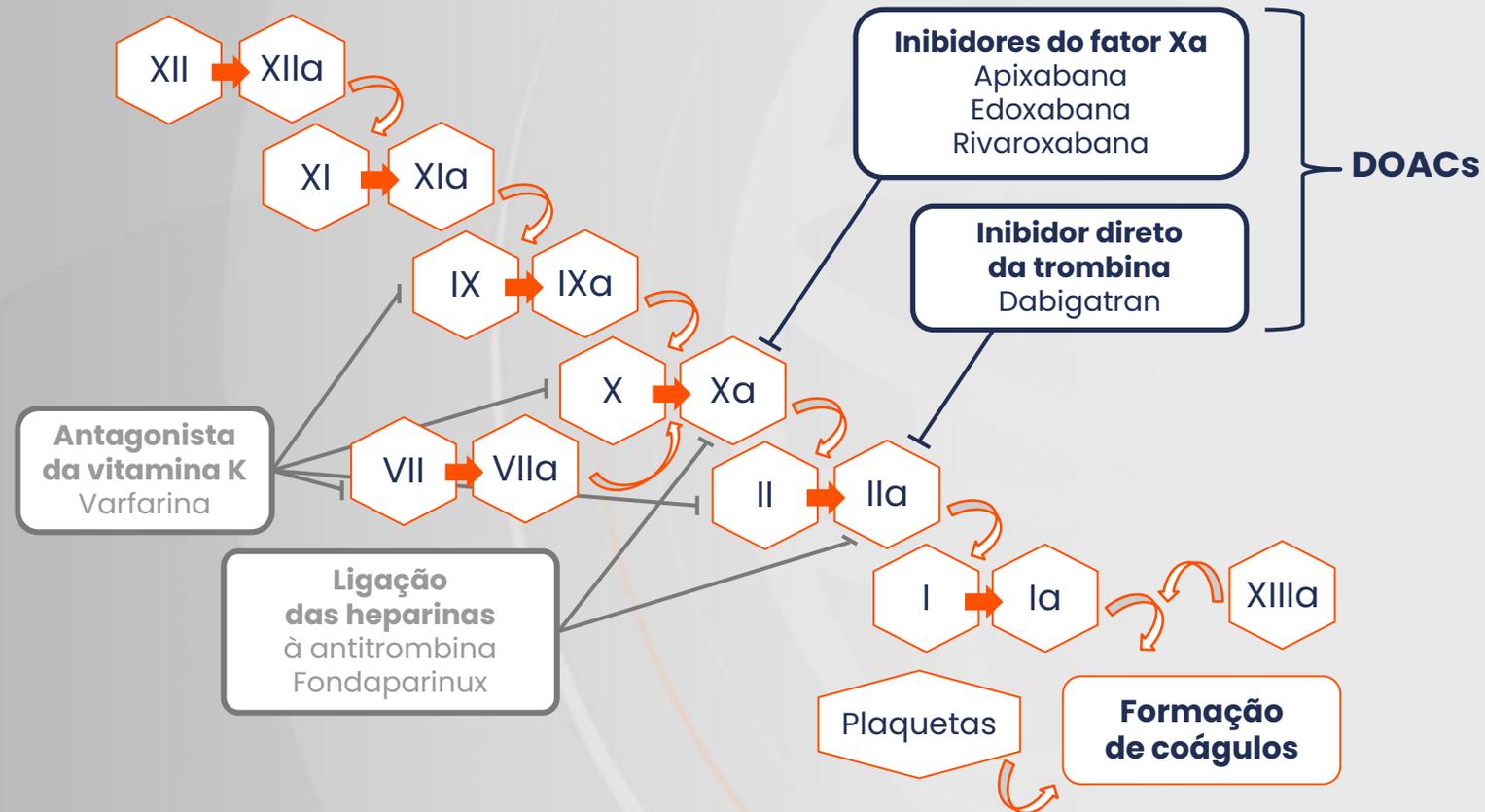
- *Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; estas situações podem refletir o status da aprovação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente apresentador foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que não sejam reveladas quaisquer referências feitas a uso não rotulado ou não aprovado*
- *Nenhum endosso da USF Health ou da touchIME para quaisquer produtos não aprovados ou usos não aprovados é feito ou implícito por menção desses produtos ou usos em atividades da USF Health ou da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Avaliação do risco: DOACs no mundo real

A administração via oral e parenteral de anticoagulantes é recomendada para várias indicações

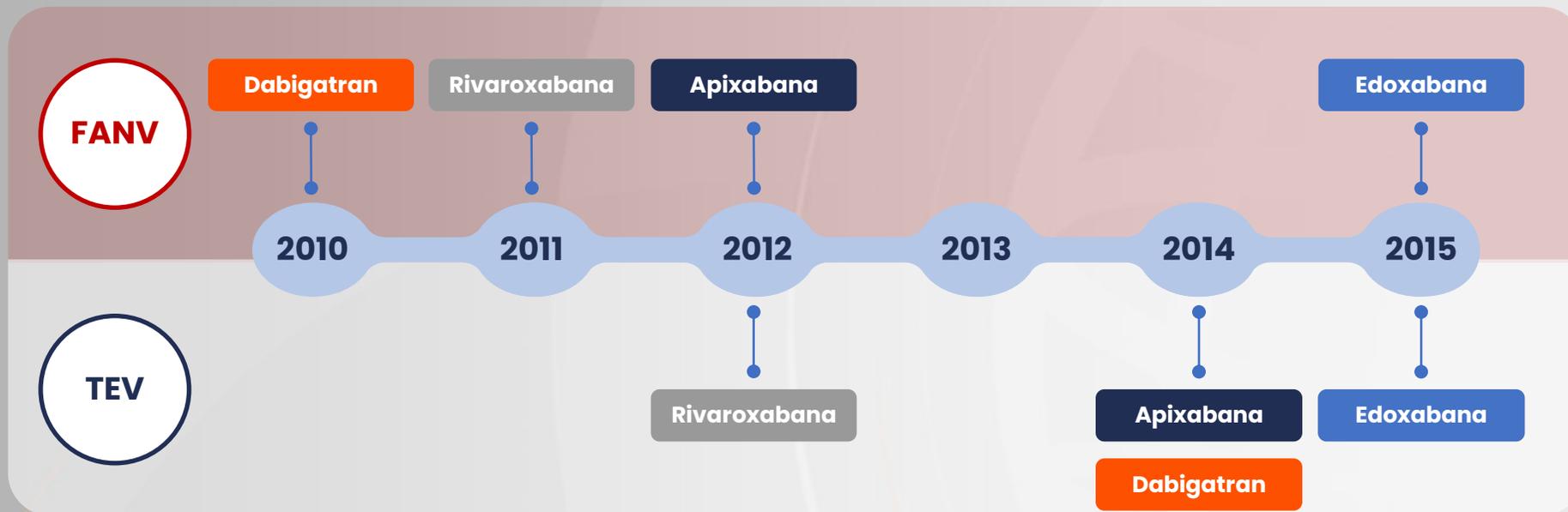


Os anticoagulantes têm como alvo vários componentes da cascata da coagulação^{1,2}



Os DOACs foram amplamente aprovados para várias indicações

Linha do tempo das principais aprovações da FDA para indicações dos DOACs¹



Outras indicações aprovadas:²⁻⁴

- Profilaxia da TVP após cirurgia de quadril e/ou joelho: apixabana, dabigatran, rivaroxabana
- Redução do risco cardiovascular em pacientes com DAC: rivaroxabana
- Tratamento pediátrico e profilaxia secundária do TEV: Dabigatran, rivaroxabana

DAC, doença arterial coronariana; DOAC, anticoagulante oral direto; FANV, fibrilação atrial não valvular; FDA, Food and Drug Administration dos EUA; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombose venosa profunda.

1. Arora P, et al. *Res Social Adm Pharm.* 2023;19:1424–31; 2. FDA. Apixabana PI. 2021. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202155s0341bl.pdf (acessado em 3 maio de 2024);

3. FDA. Dabigatran PI. 2023. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022512s0471bl.pdf (acessado em 3 maio de 2024);

4. FDA. Rivaroxabana PI. 2023. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022406s0411bl.pdf (acessado em 3 de maio de 2024).

Os DOACs oferecem uma série de benefícios em comparação a outros anticoagulantes

Os DOACs são mais eficazes na redução do risco de AVC/EES, mortalidade e TEV recorrente em comparação ao tratamento com AVK

População com FA¹

Composto de AVC/EES*



N=77.011
OR 0,85
(IC de 95% 0,75–0,98)

Todas as causas de mortalidade*



N=77.011
OR 0,86
(IC de 95% 0,82–0,91)

População com TEV²

TEV recorrente ou morte**



N=22.040
OR 0,88
(IC de 95% 0,75–1,03)

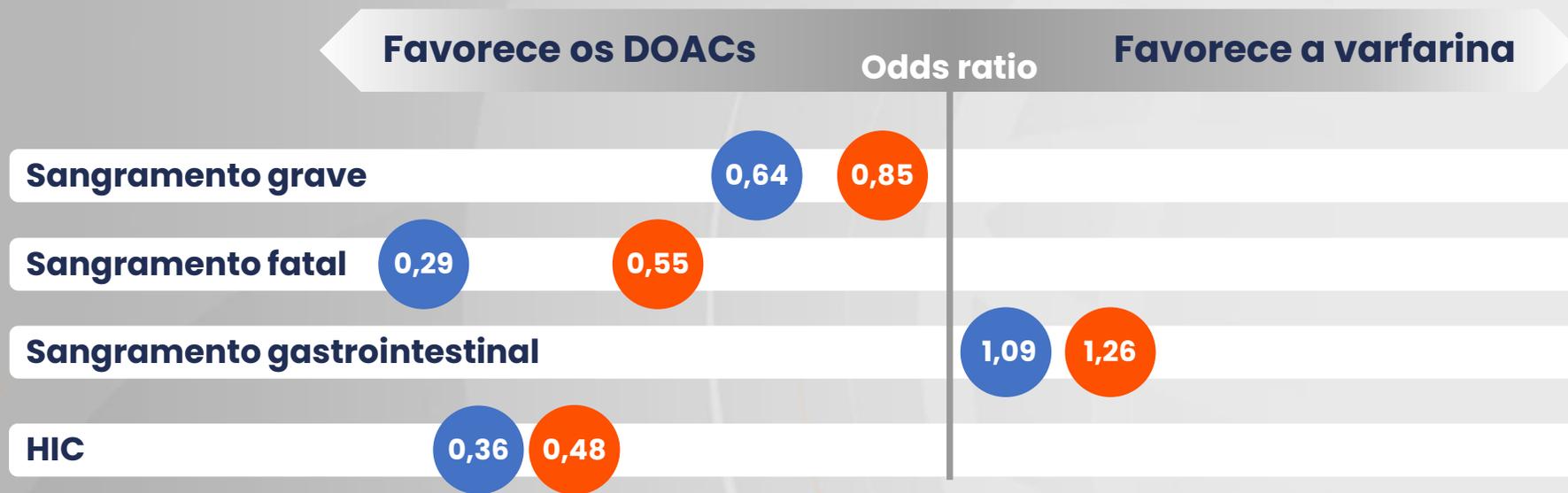
Vantagens práticas dos DOACs em comparação à varfarina e outros AVKs³

-  Dosagem fixa
-  Não há necessidade de monitoramento de rotina do nível de anticoagulação
-  Início rápido e meia-vida curta
-  Menos interações medicamentosas e com alimentos

*Dados da meta-análise de 12 estudos em pacientes com FA. **Dados da meta-análise de 5 estudos em pacientes com TEV agudo. AVK, antagonista da vitamina K; DOAC, anticoagulante oral direto; EES, evento embólico sistêmico; FA, fibrilação atrial; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio; TEV, tromboembolismo venoso.

1. Hicks T, et al. *Open Heart*. 2016;3:e000279; 2. Makam RCP, et al. *PLoS One*. 2018;13:e0197583; 3. Julia S, James U. *Eur Cardiol*. 2017;12:40–5.

As taxas de sangramento com os DOACs são geralmente mais baixas do que com a varfarina

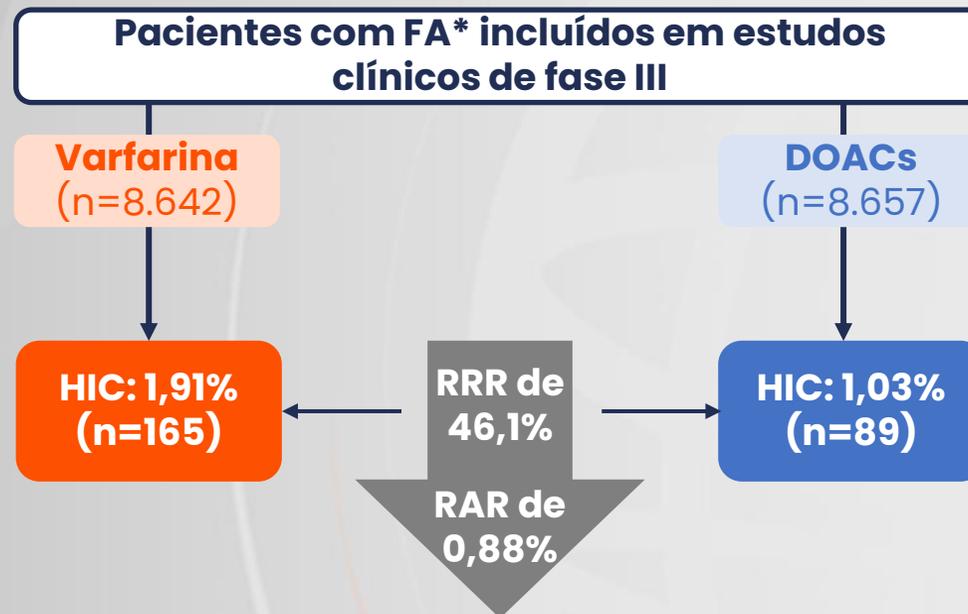


● Pacientes com TEV em estudos clínicos (N=22.040)

● Pacientes com FA em estudos clínicos (N=58.271)

A HIC é uma complicação importante em pacientes tratados com DOACs

Os DOACs são associados a uma menor incidência de HIC em comparação à varfarina¹



- Embora o risco de HIC seja menor com os DOACs em comparação ao tratamento com varfarina², esta continua sendo uma possível complicação importante
- É provável que a incidência de HIC aumente devido ao aumento do uso de DOACs e ao envelhecimento da população³

*Pacientes com FA e história de AVC/ataque isquêmico transitório.

AVC, acidente vascular cerebral; DOAC, anticoagulante oral direto; FA, fibrilação atrial; HIC, hemorragia intracraniana; RAR, redução absoluta do risco; RRR, redução relativa do risco.

1. Ntaios G, et al. *Int J Stroke*. 2017;12:589–96; 2. Wolfe Z, et al. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1296–306; 3. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019; 4:294–306.

Vários fatores prenunciam o risco de HIC em pacientes tratados com DOACs

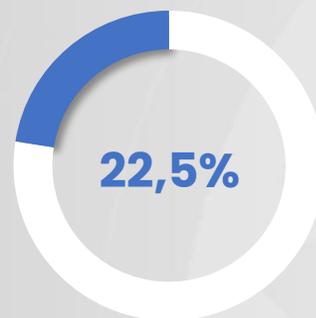


- Ferramentas como o sistema de avaliação de risco de sangramento HAS-BLED avaliam alguns desses fatores de risco e podem ser valiosos para a previsão do risco de HIC²

Os fatores de risco devem ser considerados para reduzir a mortalidade por HIC associada ao tratamento com DOAC

A mortalidade em pacientes hospitalizados após a HIC é menor com os DOACs vs varfarina, mas permanece alta¹

- Estudo retrospectivo de coorte baseado em registro
- Pacientes que apresentaram HIC (N=141.311)
- Análise baseada na exposição aos OACs no período de 7 dias antes da apresentação



Sem OAC



DOACs



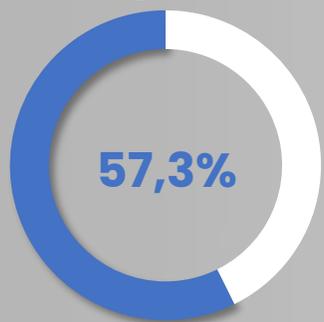
Varfarina

Foram identificados fatores de risco para mortalidade por 30 dias em pacientes com HIC em tratamento com OAC²

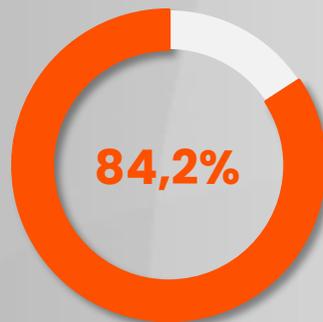


Os fatores de risco devem ser considerados para reduzir a morbidade na HIC associada ao tratamento com DOAC

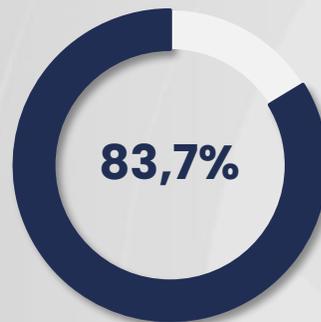
Proporção de pacientes com resultados funcionais insatisfatórios após a HIC, de acordo com o status do anticoagulante (N=916)^{1*}



Sem administração de tratamento antitrombótico



DOACs



AVK

Foram identificados fatores de risco para recorrência de HIC, incluindo:²



*Os resultados funcionais insatisfatórios foram definidos como uma pontuação de 4–6¹ na escala de Rankin modificada (incapacidade moderadamente grave ou superior, incluindo morte).

AVK, antagonista da vitamina K; DOAC, anticoagulante oral direto; HIC, hemorragia intracraniana.

1. Baharoglu MI, et al. *Front Neurol.* 2021;12:684476; 2. Grainger BT, et al. *J Tromb Haemost.* 2024;22:594–603.

Evidência de agentes de reversão do DOAC para o controle da HIC

Estudo de caso em HIC associada ao tratamento com DOAC



- Um homem de 76 anos chega ao pronto-atendimento às 8h00 com **suspeita de AVC isquêmico**, e **desenvolvimento dos sintomas nas últimas 2,5 horas**. Ele estava se sentindo bem e sem sintomas na noite anterior
- Ele tem **história de FA** e **a pressão arterial na chegada era de 190/120 mmHg**



A esposa do paciente explicou ao paramédico que ele estava tomando um **comprimido de anticoagulante duas vezes ao dia; ela não tinha certeza sobre qual era o anticoagulante e ele não tomou a dose da manhã**



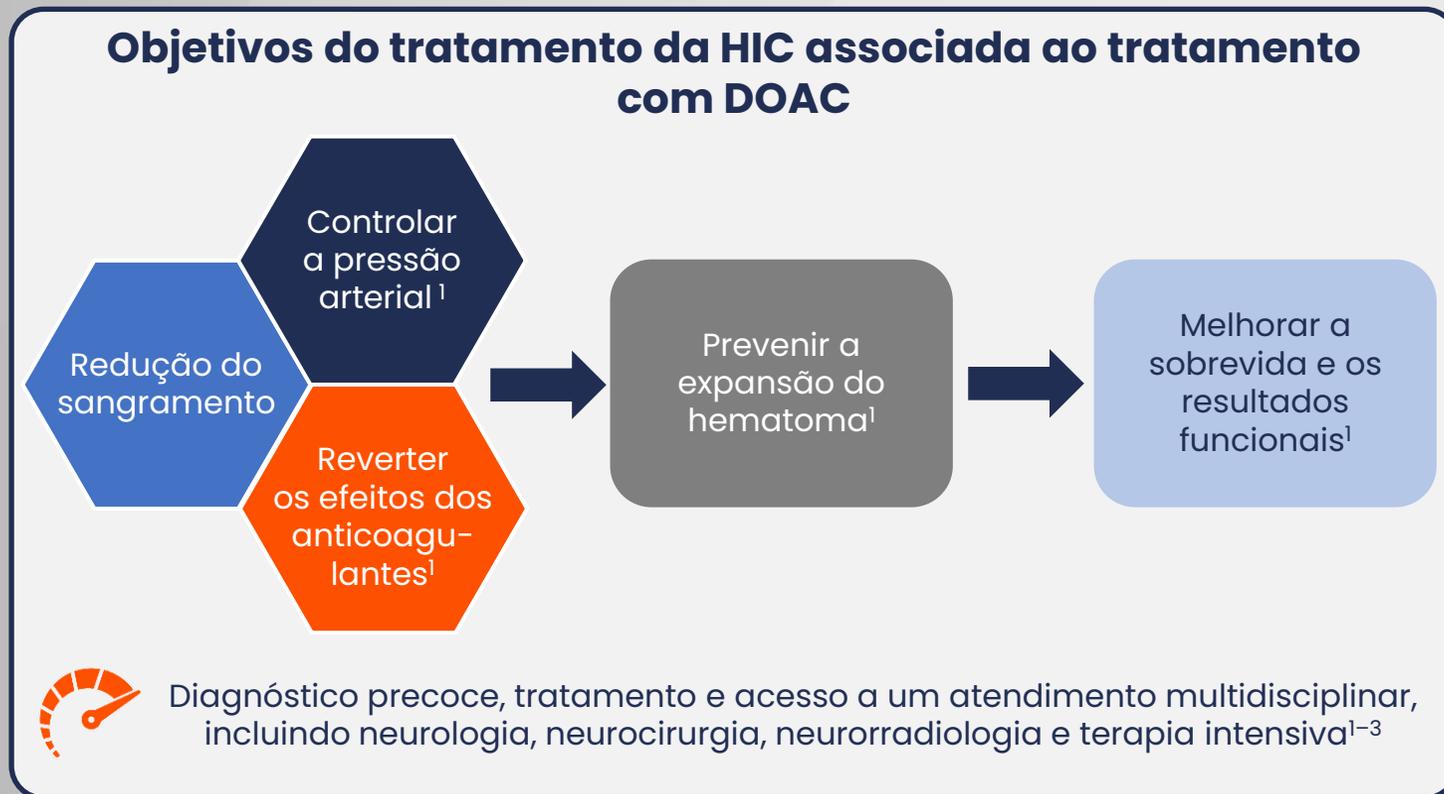
O que o médico do pronto-atendimento deverá fazer em seguida?



Considere o seguinte:

- Reduzir a pressão arterial
- Verificar qual anticoagulante foi tomado
- Fazer uma tomografia computadorizada
- Definir se o AVC é isquêmico ou hemorrágico

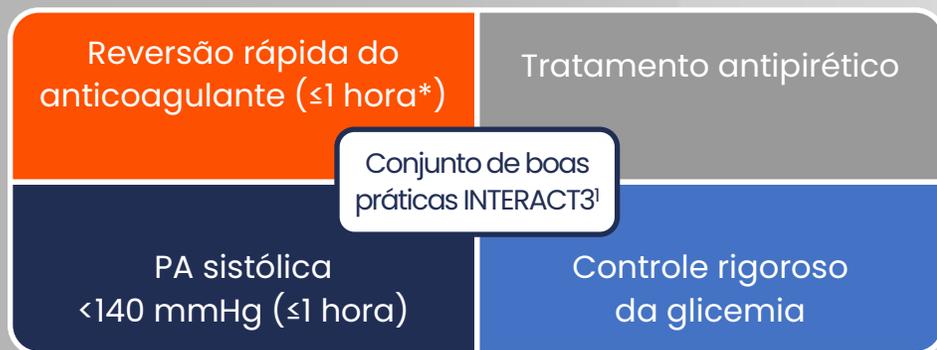
Um atendimento rápido e um tratamento direcionado o mais rápido possível são cruciais na HIC associada ao tratamento com DOAC



- A demora na identificação e no tratamento da HIC está associada a um mau prognóstico⁴

Um conjunto de boas práticas pode reduzir a morbimortalidade relacionada à HIC associada ao tratamento com DOAC

Um conjunto de boas práticas que combine estratégias de tratamento pode melhorar os resultados da HIC^{1,2}



Em um ECR que incluiu **6.255 pacientes com HIC** em 121 hospitais, o uso do **conjunto de boas práticas INTERACT3** vs o atendimento habitual levou a uma **redução de 14% nos resultados funcionais insatisfatórios** ($p=0,015$)¹

Conjunto de boas práticas ABC-ICH²

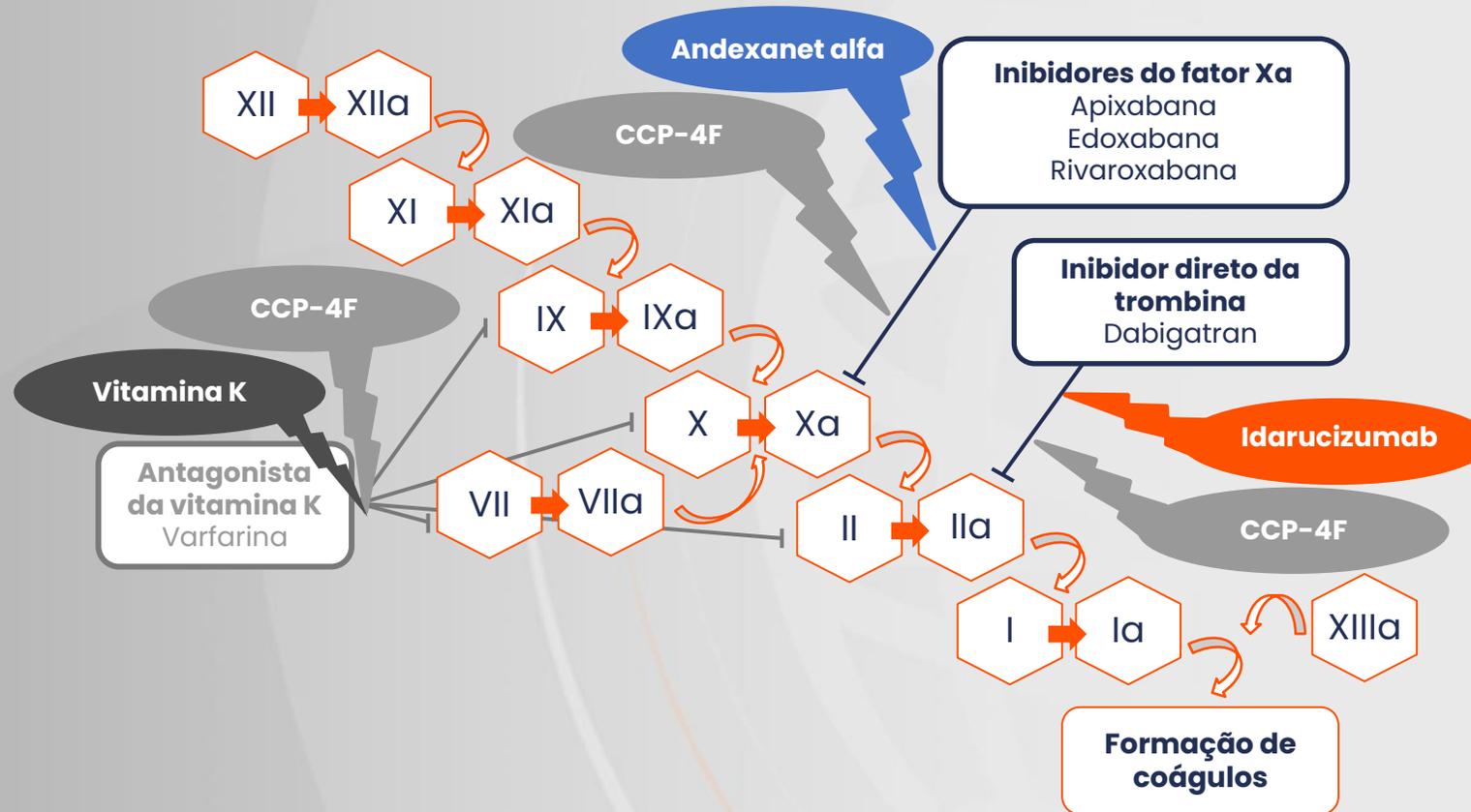
- PA sistólica 130–140 mmHg (≤ 1 hora)
- Reversão rápida do anticoagulante (≤ 90 minutos)
- Encaminhamento imediato para neurocirurgia

A implementação do **ABC-HIC** em **pacientes com HIC** levou a uma **redução de 38% na mortalidade em 30 dias** em comparação aos níveis anteriores à implementação ($p=0,03$)^{†2}

*INR alvo $< 1,5$. Mais de 266 pacientes do grupo de hospitalizados durante o período de implementação do ABC-HIC; 353 pacientes do grupo de hospitalizados antes da implementação. DOAC, anticoagulante oral direto; ECR, estudo clínico randomizado; HIC, hemorragia intracraniana; INR, razão normalizada internacional; PA, pressão arterial.
1. Ma L, et al. *Lancet*. 2023;402:27–40; 2. Parry-Jones AR, et al. *Ann Neurol*. 2019;86:495–503.



Foram desenvolvidos agentes de reversão direcionados aos anticoagulantes orais



Os agentes de reversão da HIC associada ao tratamento com DOAC apresentam características únicas

	CCP	Idarucizumab	Andexanet alfa
DOACs direcionados^{1,2}	Não específico	Dabigatran	Apixabana Rivaroxabana Edoxabana*
Status da aprovação¹ (relacionado ao DOAC)	Não aprovado para reversão do DOAC	Aprovado	Aprovado*
Indicações	Sangramento com risco de vida ou não controlado (se agentes de reversão específicos não estiverem disponíveis) ^{1,3}	Sangramento com risco de vida ou não controlado; cirurgia de emergência ou procedimentos de urgência ⁴	Sangramento com risco de vida ou não controlado ⁵
Mecanismo de ação	Não específico; eleva os níveis do fator e "sobrecarrega" o DOAC ^{1,2}	Ligação rápida e específica ao Dabigatran (<5 minutos) ^{2,6}	Ligação rápida e específica aos inibidores do fator Xa (2 a 5 minutos) ^{2,7}
Meia-vida terminal²	É provável que os fatores de coagulação permaneçam elevados por pelo menos 24 horas	4 a 8 horas	5 a 7 horas
Contra-indicações	Consulte o compêndio local de características do produto/informações sobre prescrição		

*O andexanet alfa não foi aprovado fora do Japão para pacientes tratados com edoxabana.^{5,8,9} CCP, concentrado de complexo protrombínico; DOAC, anticoagulante oral direto; HIC, hemorragia intracraniana.
 1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hemato.* 2019;94:697–709; 3. Hoffman M, et al. *Int J Emerg Med.* 2018;11:55;
 4. FDA. Idarucizumab PI. 2015. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf (acessado em 16 maio de 2024); 5. FDA. Fator de coagulação Xa (recombinante) PI. 2024. Disponível em: www.fda.gov/media/113279/download (acessado em 16 maio de 2024); 6. Schiele F, et al. *Blood.* 2013;121:3554–62; 7. Heo YA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:507–12; 8. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2023;158:89–100; 9. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponível em: <https://bit.ly/3WFrRjH> (acessado em 16 de maio de 2024).

Dados de meta-análise corroboram o uso de CCPs no controle da HIC associada ao tratamento com DOAC

Metanálise de estudos em 967 adultos com HIC associada ao tratamento com DOAC



23 estudos (21 retrospectivos, 2 prospectivos)



CCP-4F

77%

Taxa de reversão da anticoagulação

O idarucizumab reverte efetivamente a anticoagulação do Dabigatran

Estudo clínico RE-VERSE AD¹

Estudo multicêntrico, prospectivo e aberto



- Pacientes tratados com Dabigatran com sangramento não controlado (n=301) ou devido a um procedimento de urgência (n=202)
- Entre os pacientes com **sangramento não controlado, 33% apresentou HIC associada ao tratamento com DOAC**



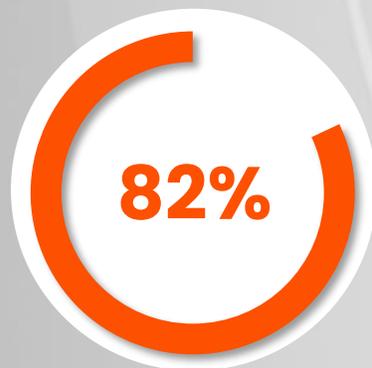
Idarucizumab 5 g IV



100%

Porcentagem máxima mediana de reversão do Dabigatran no período de 4 horas*

Dados de meta-análise em 340 pacientes com HIC associada ao tratamento com DOAC²



Taxa de reversão da anticoagulação

*Resultado de 461 pacientes incluídos na análise de eficácia primária.

DOAC, anticoagulante oral direto; HIC, hemorragia intracraniana; IV, intravenoso.

1. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41; 2. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2240145.

O andexanet alfa reverte efetivamente a anticoagulação do inibidor do FXa

Estudo clínico ANNEXA-4¹

Estudo de coorte, multicêntrico, prospectivo, fase IIIb/IV



Pacientes com sangramento agudo grave dentro do período de 18 horas após a administração do inibidor de FXa (n=349*)



Dose baixa ou alta de andexanet alfa



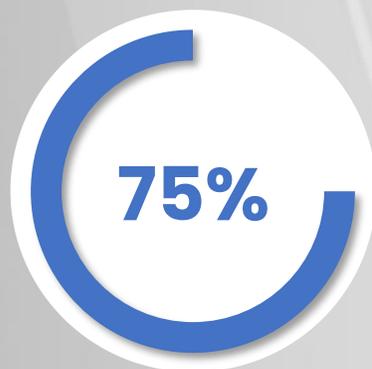
Coorte de HIC (n=246)



Taxa de reversão da anticoagulação

Os dados do **estudo clínico ANNEXA-I** corroboram esses achados em pacientes com HIC associada ao tratamento com DOAC; na análise intermediária pré-especificada após a randomização de 450 pacientes, o DSMB recomendou o encerramento do estudo devido à eficácia superior²

Dados da meta-análise em 525 pacientes com HIC associada ao tratamento com DOAC³



Taxa de reversão da anticoagulação

*População de eficácia.

DOAC, anticoagulante oral direto; DSMB, Data and Safety Monitoring; FXa, fator Xa; HIC, hemorragia intracraniana.

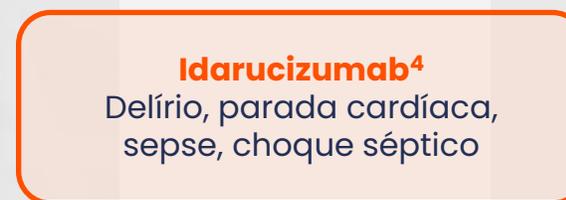
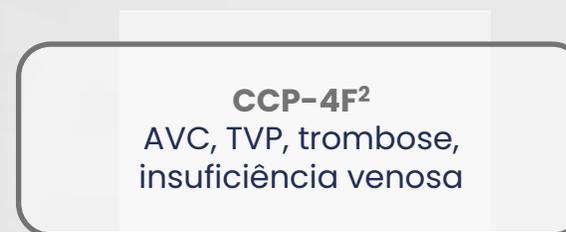
1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Supl. 3):422. LBO004/#2806; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

Os eventos adversos devem ser considerados ao usar agentes de reversão da HIC associada ao tratamento com DOAC

Dados de meta-análise:
Mortalidade por todas as causas e eventos TE^{1*}



Os eventos adversos sérios incluem:



*Dados baseados em meta-análise, utilizando diferentes períodos para avaliações dos resultados; as comparações entre agentes são indiretas e podem estar sujeitas a vieses devido a diferenças nos desenhos dos estudos e nas populações.

AVC, acidente vascular cerebral; CCP-4F, concentrado de complexo protrombínico de quatro fatores; DOAC, anticoagulante oral direto; HIC, hemorragia intracraniana; TE, tromboembólico; TVP, trombose venosa profunda.

1. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145; 2. FDA. Concentrado de complexo protrombínico (humano) Pl. 2023. Disponível em: www.fda.gov/media/85512/download (acessado em 7 em abril de 2024); 3. Heo YA. *Drugs Ther Perspect*. 2018;34:507-12; 4. Pollack CV Jr, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.

Vários fatores influenciam o uso seguro e effective dos agentes reversores do DOAC



DOAC, anticoagulante oral direto.

1. White K, et al. *Br J Cardiol.* 2022;29:1; 2. Cuker A, et al. *Am J Hematol.* 2019;94:697–709; 3. Greenberg SM, et al. *Stroke.* 2022;53:e282–361;

4. Milling TJ, Pollack CV. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–903.

Vários fatores influenciam o uso seguro e effective dos agentes reversores dos DOACs

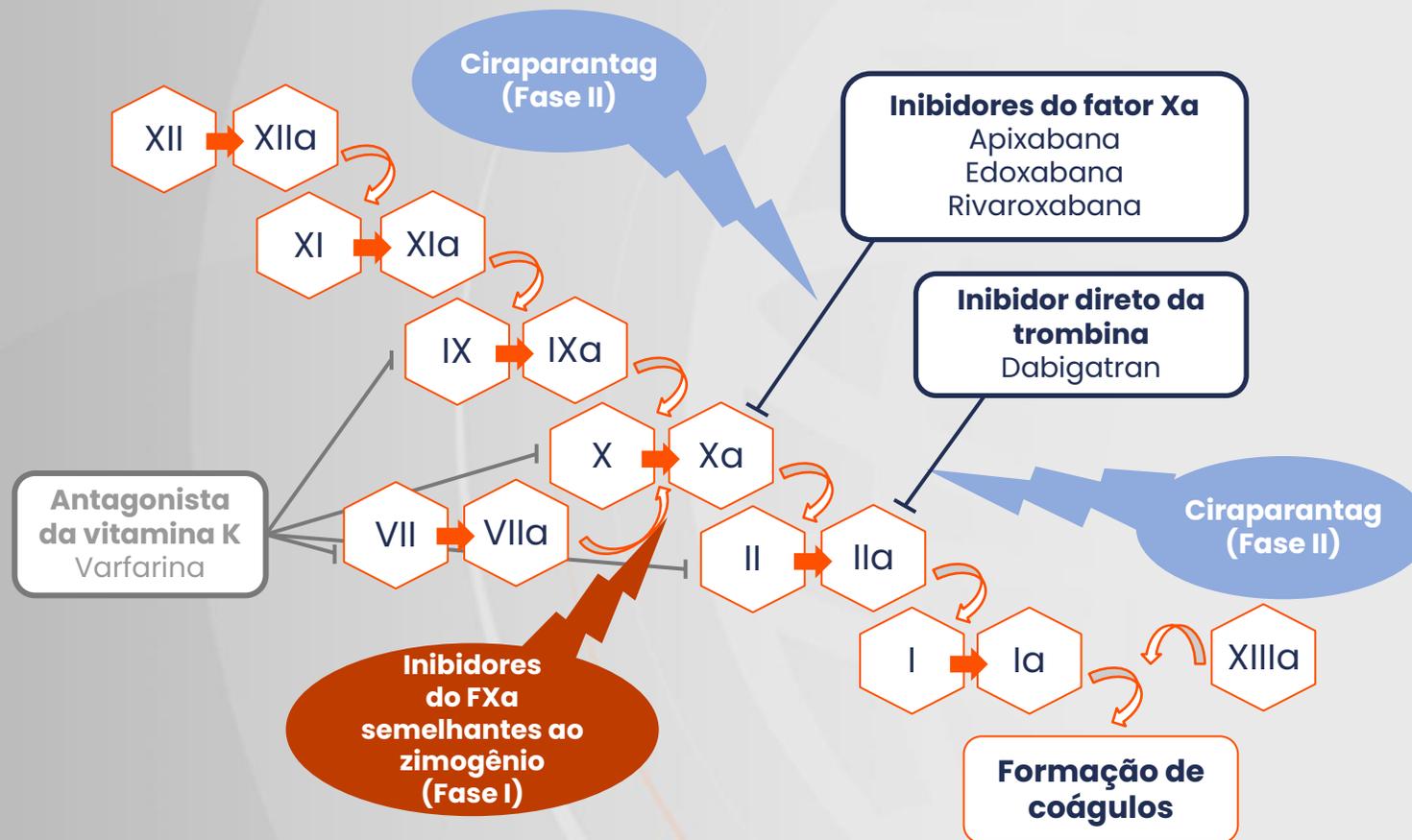
- Os pacientes com sangramento associado a um DOAC também apresentam um **maior risco** de desenvolver **eventos trombóticos subsequentemente**, sendo que os pacientes com HIC apresentam maior risco¹
- A reversão do tratamento com DOAC expõe os pacientes ao **risco de trombose pela doença subjacente**¹⁻³



É necessário implementar estratégias para reduzir o risco e identificar os pacientes com maior risco de tromboembolismo⁴

Avaliação do risco de tromboembolismo³

Novos agentes de reversão estão em desenvolvimento clínico^{1,2}



Estudos clínicos com agentes novos e já existentes para reversão dos DOACs estão em andamento

Agentes usados atualmente



CCP-4F

- Avaliação na HIC associada ao tratamento com DOAC (NCT06096051)
- Estudo de fase III de doses baixas e altas em pacientes com sangramento agudo grave em tratamento com DOAC (NCT04867837)

Andexanet alfa

- ASTRO-DE: Estudo não intervencionista do impacto no volume da HIC em pacientes em tratamento com apixabana ou rivaroxabana (NCT05127941)
- Estudo retrospectivo do mundo real dos resultados em pacientes hospitalizados (NCT05898412)

Idarucizumab

- Nenhum estudo clínico em andamento identificado

Novos agentes



Ciraparantag

- Os dados das Fases I/II demonstram a restauração da coagulação em voluntários saudáveis tratados com DOAC^{1,2}
- Bem tolerado em idosos saudáveis²
- Estudo clínico de fase II em andamento em adultos saudáveis (NCT04593784)

Outros

- A maioria está em desenvolvimento clínico inicial³
- Dados necessários em contextos de reversão do DOAC

**Controle da HIC associada ao tratamento com
DOAC: o que as diretrizes determinam?**

As diretrizes sobre HIC associada ao tratamento com DOAC são diversas e possivelmente desatualizadas

ASA/AHA 2022¹

Foco nos EUA

Recomendações sobre o tratamento de pacientes com HIC espontânea

APSC 2021²

Foco na Ásia-Pacífico

Recomendações de consenso sobre o gerenciamento do risco de trombose e hemorragia em pacientes com FA em tratamento com DOACs

ACC 2020³

Foco nos EUA

Decisão por consenso de especialistas sobre o tratamento do sangramento em pacientes em tratamento com anticoagulantes orais

ESO 2019⁴

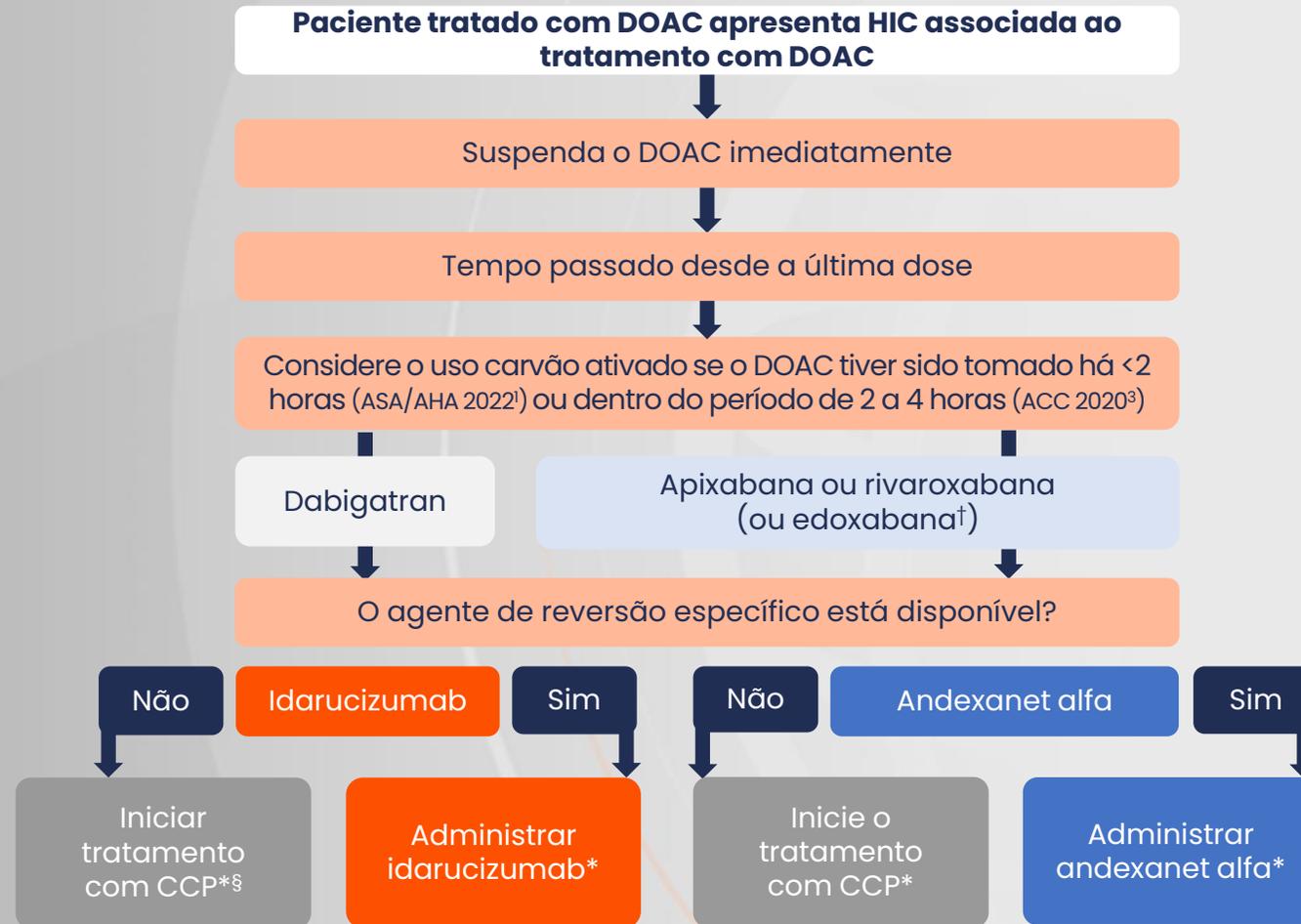
Foco na Europa

Recomendações sobre a reversão do AVK e DOACs em pacientes com HIC aguda

Diretrizes de outras regiões e organizações estão disponíveis, mas estão possivelmente desatualizadas ou não se concentram na IHIC associada ao tratamento com DOAC

- Japanese Circulation Society (2020)⁵
- National Heart Foundation of Australia e Cardiac Society of Australia and New Zealand (2018)⁶
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016)⁷

Agentes de reversão específicos são recomendados para o tratamento de HIC associada ao uso de DOAC, quando disponíveis¹⁻⁴



*As recomendações de tratamento são comuns nas diretrizes da ASA/AHA 2022¹, APSC 2021², ACC 2020³ e ESO 2019⁴

†O andexanet alfa não foi aprovado para pacientes tratados com edoxabana fora do Japão.^{5,6,7} §ASA/AHA 2022: o tratamento de substituição renal pode ser considerado para reduzir a concentração de Dabigatran.¹ ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; APSC, Asian Pacific Society of Cardiology, American Stroke Association; CCP, concentrado do complexo protrombínico; DOAC, anticoagulante oral direto; ESO, American Stroke Association; HIC, hemorragia intracraniana. 1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282–361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594–622; 4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294–306; 5. Yajima T, et al. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2023;158:89–100; 6. FDA. Fator de coagulação Xa (recombinante) Pl. 2024. Disponível em: www.fda.gov/media/113279/download (acessado em 13 maio de 2024); 7. EMA. Andexanet alfa SmPC. 2023. Disponível em: <https://bit.ly/3WFrRjH> (acessado em 13 de maio de 2024).

Há fatores cruciais a serem considerados ao usar diretrizes sobre reversão de anticoagulantes na HIC associada ao tratamento com DOAC

1º

As **diretrizes atuais** são consistentes na defesa do uso do tratamento de primeira linha com andexanet alfa ou idarucizumab, quando disponível¹⁻⁴



Agentes de reversão específicos devem ser usados imediatamente em pacientes com HIC associada ao tratamento com DOAC¹



A intensidade das recomendações varia devido à falta de inclusão de estudos recentes em algumas diretrizes¹⁻⁷



Nos últimos anos, **foram disponibilizados dados que podem ainda não ter sido incorporados às diretrizes**, por exemplo, dados dos estudos clínicos ANNEXA-1⁸ e ANNEXA-4⁹ sobre oandexanet alfa

DOAC, anticoagulante oral direto; HIC, hemorragia intracraniana.

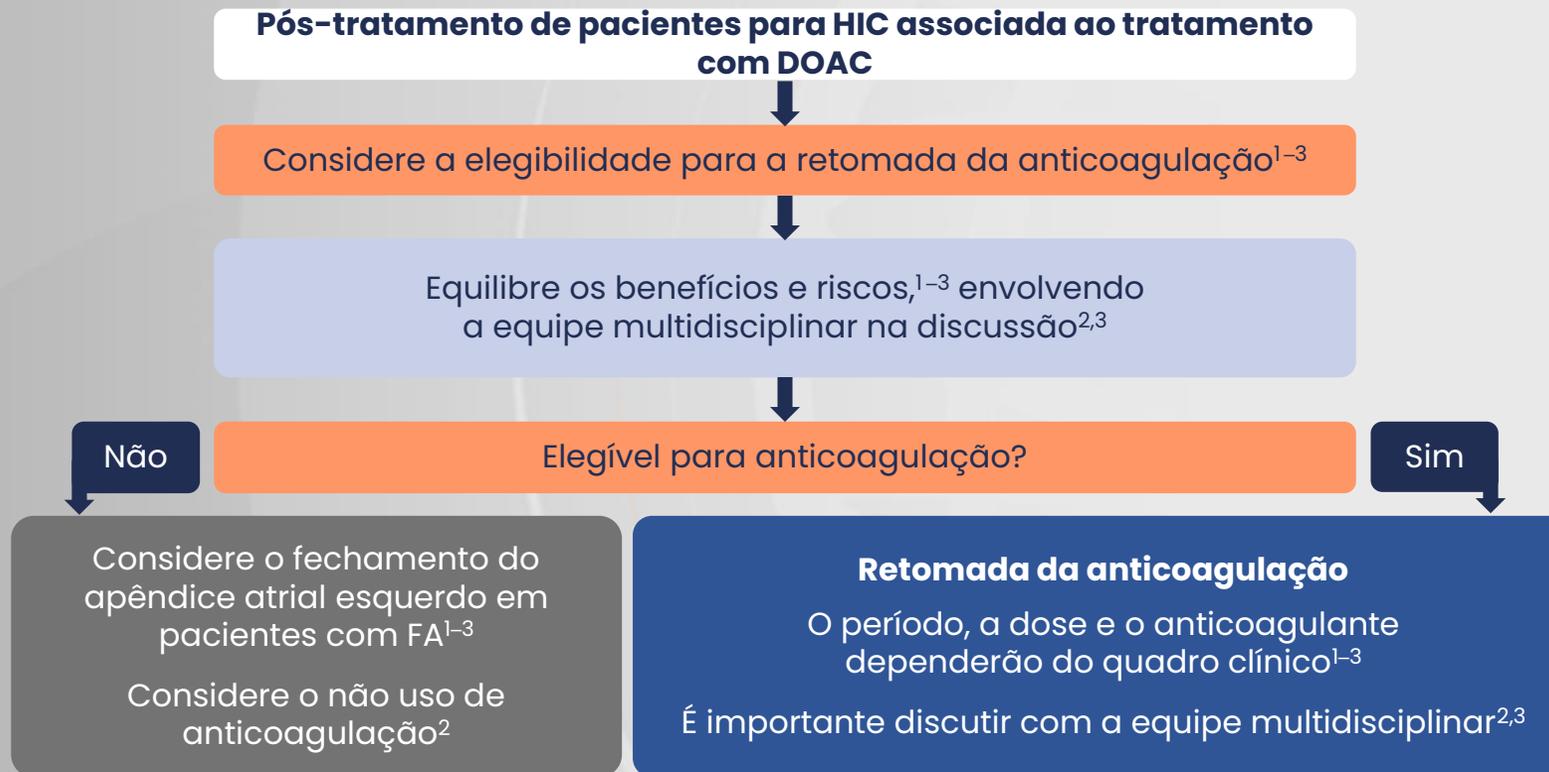
1. Greenberg SM, et al. *Stroke*. 2022;53:e282-361; 2. Chong DT, et al. *Eur Cardiol*. 2021;16:e23; 3. Tomaselli GF, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:594-622;

4. Christensen H, et al. *Eur Stroke J*. 2019;4:294-306; 5. Nakamura M, et al. *Circ J*. 2020;84:831-65; 6. Brieger D, et al. *Heart Lung Circ*. 2018;27:1209-66;

7. Magalhães LP, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:501-8; 8. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Supl. 3):422. LBO004/#2806; 9. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38.

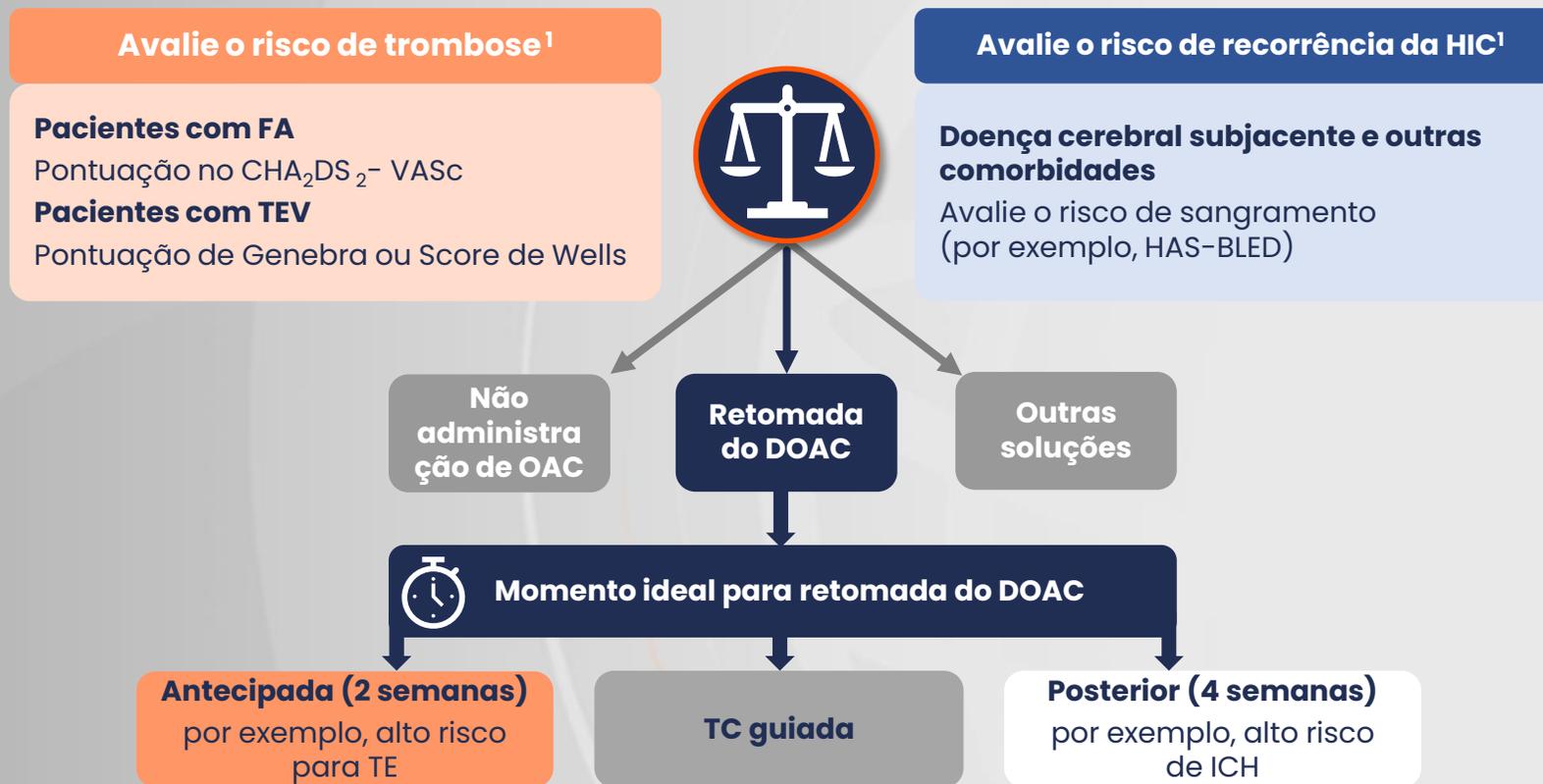
As diretrizes referentes à retomada da anticoagulação após a HIC associada ao tratamento com DOAC variam, mas têm alguns princípios comuns

Baseado nas recomendações das diretrizes da **ASA/AHA**,¹ **APSC**² e **ACC**³:



Não h recomendações sobre a retomada da anticoagulação nas diretrizes da ESO 2019⁴

A retomada da anticoagulação após uma HIC associada ao tratamento com DOAC requer uma avaliação de risco



- Avalie os fatores de risco modificáveis em todos os contatos com o paciente^{1,2}
- Marque avaliações com maior frequência e faça o acompanhamento de pacientes de alto risco¹

Estudo de caso em HIC associada ao tratamento com DOAC



- Um homem de 76 anos chega ao pronto-atendimento às 8h da manhã com **suspeita de AVC isquêmico**, tendo **desenvolvido os sintomas nas últimas 2,5 horas**. Ele estava se sentindo bem e sem sintomas na noite anterior
- Ele tem **história de FA** e a **pressão arterial na chegada era de 190/120 mmHg**



A esposa dele explicou ao paramédico que ele estava tomando um **comprimido de anticoagulante duas vezes ao dia; ela não tinha certeza sobre qual era o anticoagulante e ele não tomou a dose da manhã**



- A TC **confirmou HIC**
- **A apixabana foi identificada** como o anticoagulante (comprimido administrado duas vezes ao dia)
- O nível do **fator anti-Xa** era de **112 ng/mL**



- Foi iniciada a administração de uma dose baixa de **andexanet alfa**
- A pressão arterial caiu
- **Depois de 7 dias, o paciente foi encaminhado** para unidade de neuroreabilitação para tratamento de comprometimentos residuais
- **Decisão** a ser tomada **sobre reiniciar ou não a anticoagulação**

Resumo



Embora os DOACs sejam geralmente associados a taxas de sangramento mais baixas e sejam cada vez mais usados com preferência à terapia com AVK, eles também estão associados a um risco de HIC



Agentes de reversão específicos são efetivos, com um perfil aceitável de segurança, no tratamento da HIC associada ao uso de DOAC



As diretrizes concordam com o uso de agentes de reversão específicos, quando disponíveis

Atualizações de dados

Evidências mais recentes sobre a eficácia de andexanet alfa em casos de ACOD-HIC

O andexanet alfa resultou em um melhor controle da expansão do hematoma do que os cuidados habituais em casos de ACOD-HIC

Nos pacientes do ANNEXA-I, vários fatores predizem a expansão do hematoma

ANNEXA-I¹

Subanálise do ANNEXA-I²

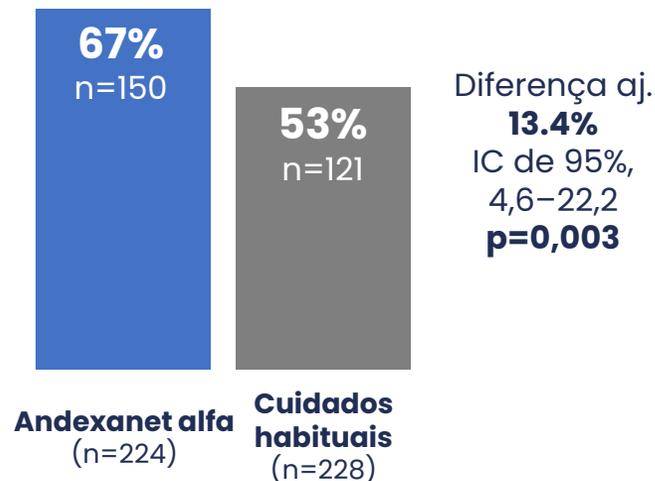


- Pacientes que tomaram inibidores de FXa no prazo de 15 horas antes de HIC aguda
- Randomizados para andexanet alfa (n=263) ou cuidados habituais (n=267; dos quais 230 receberam CCP)

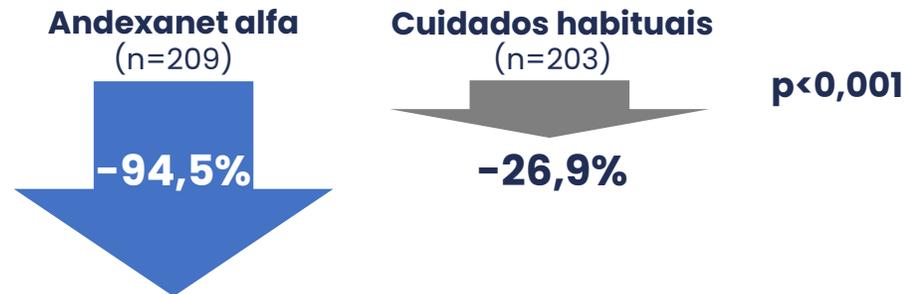


- O objetivo era identificar pacientes no ANNEXA-I com maior risco de expansão de hematoma e maior probabilidade de se beneficiarem do andexanet alfa

Eficácia hemostática*



Alteração na atividade anti-FXa (da LB ao nadir de 1-2 hr)†



ET e AVC isquêmico

- ET:** andexanet alfa, 10,3%; CH, 5,6% (**p=0,048**)
- AVC isquêmico:** andexanet alfa, 6,5%; CH, 1,5%‡

Risco de expansão do hematoma às 12 horas

Parâmetro	RP (IC de 95%)	p
Andexanet vs CH	0,45 (0,30–0,71)	<0,001
Início dos sintomas até o tratamento, hrs	0,72 (0,62–0,83)	<0,001
Atividade anti-FXa por 100 ng/mL	1,19 (1,00–1,43)	0,056
Volume do hematoma, mL	1,01 (1,00–1,02)	0,025

- Diminuição geral na taxa de expansão do hematoma com andexanet alfa vs CH por 100 pacientes: **-13,7%****

*Endpoint primário A eficácia hemostática foi alcançada quando todos os critérios abaixo foram atendidos: uma alteração no volume do hematoma de 20% ou menos (excelente) ou de 35% ou menos (bom) no prazo de 12 horas após a linha de base; um aumento de <7 pontos na pontuação NIHSS às 12 horas; e não recebimento de terapias de resgate ou cirurgia para descomprimir o hematoma no prazo de 3 a 12 horas após a randomização. †Endpoint secundário. ‡Diferença, 5,0%; IC de 95%, 1,5–8,8; **IC de 95%, de -22,2 a -5,2. A diminuição com andexanet por 100 pacientes é estimada com base na diferença da proporção, e os ICs de 95% são ICs de Wald. ACOD, anticoagulante oral direto; Aj., ajustada; CCP, concentrado de complexo de protrombina; CH, cuidados habituais; ET, eventos trombóticos; FXa, Fator Xa; hr, hora(s); HIC, hemorragia intracraniana; IC, intervalo de confiança; LB, linha de base; NIHSS, Escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (National Institutes of Health Stroke Scale); RP, rácio de probabilidade. 1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1745–55; 2. Shoamanesh A, et al. Apresentado na International Stroke Conference; 7–9 de fevereiro de 2024; Phoenix, Arizona, EUA. Resumo LB19.

Evidências mais recentes da importância do controle precoce da pressão arterial em casos de HIC

A redução pré-hospitalar da pressão arterial pode reduzir o risco de resultados funcionais insatisfatórios em casos de HIC

INTERACT4: Estudo EPRAC multicêntrico, avaliação na ambulância¹



- 2404 pacientes na China com suspeita de AVC agudo (causando déficit motor) e PAS ≥ 150 mmHg, **avaliados na ambulância ≤ 2 horas após o início dos sintomas**



- 1:1 randomizado para terapia imediata de redução de PAS (**meta: 130–140 mmHg no prazo de 30 minutos**) ou o gerenciamento habitual da PA
- AVC hemorrágico confirmado em 1041* pacientes; dos quais **1029 (99%) sofreram uma HIC**

- Início dos sintomas até a randomização: mediana de **61 minutos**
- Início dos sintomas até a chegada ao hospital: mediana de **75–80 minutos**

PAS média:

- Na randomização: **178 mmHg** (ambos os grupos)
- Na chegada ao hospital:
 - Intervenção precoce, **159 mmHg**; Cuidados habituais, **170 mmHg**
- Às 24 horas: **140 mmHg** (ambos os grupos)

Redução pré-hospitalar da PA associada à redução do risco de maus resultados funcionais[†] em pacientes com AVC hemorrágico (RPC de 0,75; CI de 95%, 0,60–0,92)[‡]

Sem risco reduzido de maus resultados funcionais **gerais** (RPC 1,00; CI de 95%, 0,87–1,15) e **maior risco** em pacientes com **isquemia cerebral** (RPC 1,30; CI de 95%, 1,06–1,60)[‡]

O início precoce do tratamento para redução da pressão arterial pode reduzir a probabilidade de crescimento de hematomas em casos de HIC

Análise agrupada de quatro ensaios INTERACT²



- Efeitos da diminuição da PA na redução do crescimento do hematoma de acordo com o momento da terapia em 2921 pacientes com HIC



- Resultados: crescimento do hematoma após 24 horas; absoluto (≥ 6 mL) e relativo ($\geq 33\%$)

- Interação entre o tempo até o início da terapia para redução da PA e o crescimento relativo do hematoma: **$p=0,007^{**}$**
 - O efeito só é significativo quando a pontuação da HIC é 0 ($p=0,007$)
- **Tratamento precoce** associado a uma **menor probabilidade de crescimento do hematoma** (até um limite de 2,5 horas)
- **O tratamento precoce é mais eficaz em casos de HIC aguda mais leve**

*Incluindo 12 pacientes com hemorragia subaracnóidea; [†]Pontuação na escala de Rankin Modificada aos 90 dias; [‡]A análise deste subgrupo não fazia parte de um plano estatístico hierárquico; portanto, não é possível fazer inferências causais sobre essas associações; ^{**}Interação para crescimento absoluto do hematoma, $p=0,77$.

EPRAC, endpoint prospectivo, randomizado, aberto e cego; HIC, hemorragia intracraniana; IC, intervalo de confiança; PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica;

RPC, rácio de probabilidade comum.

1. Li G, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:1862–72; 2. Wang X, et al. Apresentado na Conferência da Organização Europeia do AVC, 15–17 de maio de 2024; Basileia, Suíça. Resumo 519.

Evidências mais recentes da utilidade da cirurgia juntamente com o gerenciamento médico em casos de HIC

A evacuação do hematoma pode resultar em melhores resultados funcionais do que apenas o gerenciamento médico em casos de HIC¹

- **ENRICH:** ECR multicêntrico em 300 pacientes com HIC aguda
- Avaliação da remoção cirúrgica* do hematoma no prazo de 24 horas juntamente com gerenciamento médico orientado por diretrizes (GMOD) (n=150) vs apenas GMOD (n=150)
- Endpoint primário: pontuação média na escala de Rankin modificada (ponderada pela utilidade) aos 180 dias
- Limiar pré-especificado para probabilidade de superioridade posterior $\geq 0,975$



Mortes em 30 dias

Diferença **-8,7%**
Probabilidade de superioridade **0,987**



A craniectomia descompressiva pode ser superior ao gerenciamento médico isolado em casos de HIC profunda grave²

- **SWITCH:** Ensaio multicêntrico, randomizado e aberto em 197 pacientes com HIC grave
- Avaliou se a craniectomia descompressiva juntamente com o melhor tratamento médico (MTM) (n=96) melhora o resultado aos 6 meses vs apenas MTM (n=101)
- Endpoint primário: uma pontuação de 5–6 na Escala de Rankin modificada aos 180 dias



*Cirurgia minimamente invasiva.

ECR, ensaio clínico randomizado; eRM, escala de Rankin modificada; GMOD, gerenciamento médico orientado por diretrizes; HIC, hemorragia intracraniana; hr, hora(s); IC, intervalo de confiança; MTM, melhor tratamento médico; RRa, rácio de risco ajustado.

1. Pradilla G, et al. *N Engl J Med.* 2024;390:1277–89; 2. Beck J, et al. *Lancet.* 2024;403:2395–404.

A diretriz ESO-EANS sobre HIC deverá ser publicada em 2024

As diretrizes visam incluir as evidências mais recentes, inclusive de:

Estudo	Referência
ANNEXA-I	Connolly SJ, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1745–55.
ENRICH	Pradilla G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1277–89.
INTERACT-4	Li G, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024;390:1862–72.
RICH-2	Zhao W, et al. <i>Eur Stroke J.</i> 2024;9(Suppl. 1):648–705. Resumo 4001.
STOP-MSU	Yassi N, et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2024;23:577–87.
SWITCH	Beck J, et al. <i>Lancet.</i> 2024;403:2395–404.

As diretrizes cobrirão:

