

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

Isonção de responsabilidade

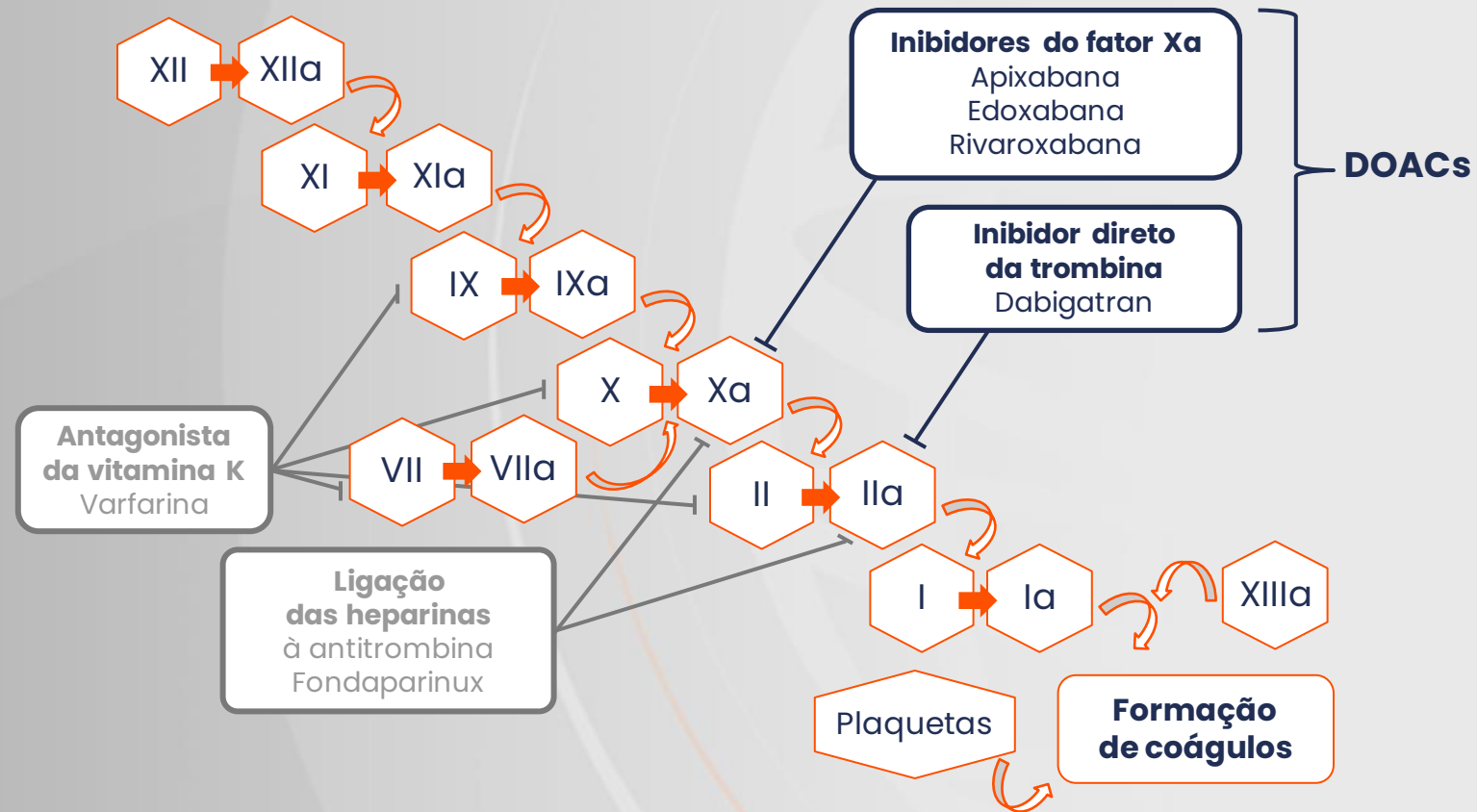
- *Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; estas situações podem refletir o status da aprovação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente apresentador foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que não sejam reveladas 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

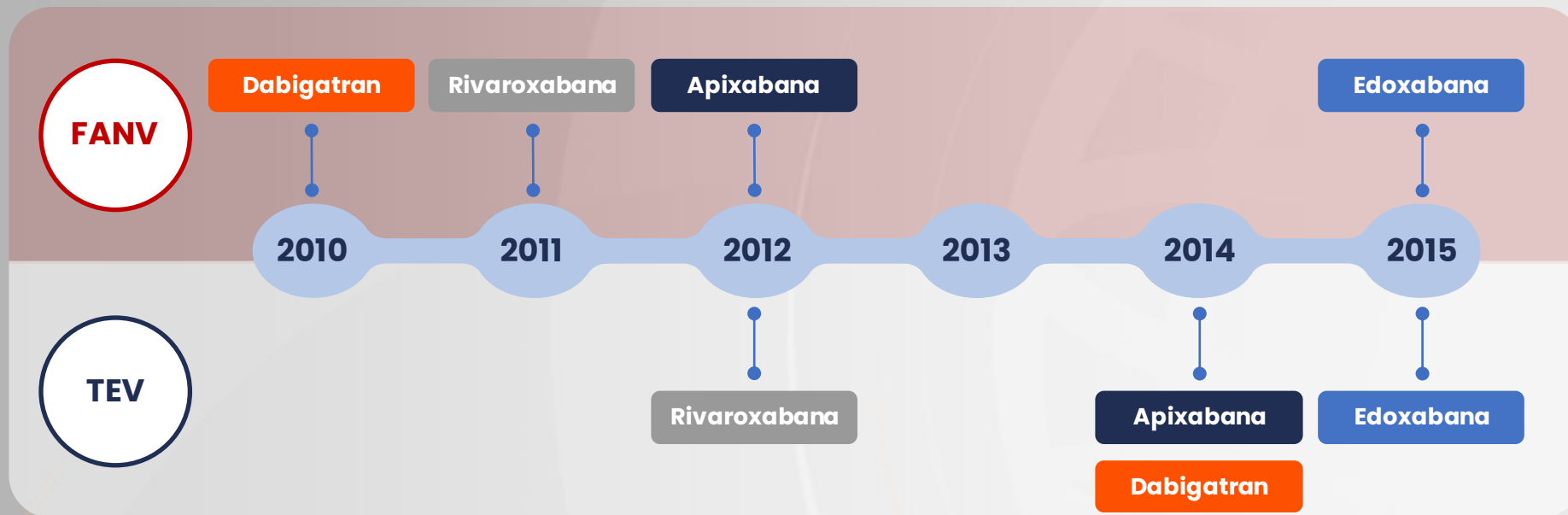


Os anticoagulantes têm como alvo vários componentes da cascata da coagulação^{1,2}



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, fibrilção 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 AVK/EES, mortalidade e TEV recorrente em comparação ao tratamento com AVK

População com FA¹

Composto de AVC/EES*

15%

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

Todas as causas de mortalidade*

14%

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

População com TEV²

TEV recorrente ou morte**

12%

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

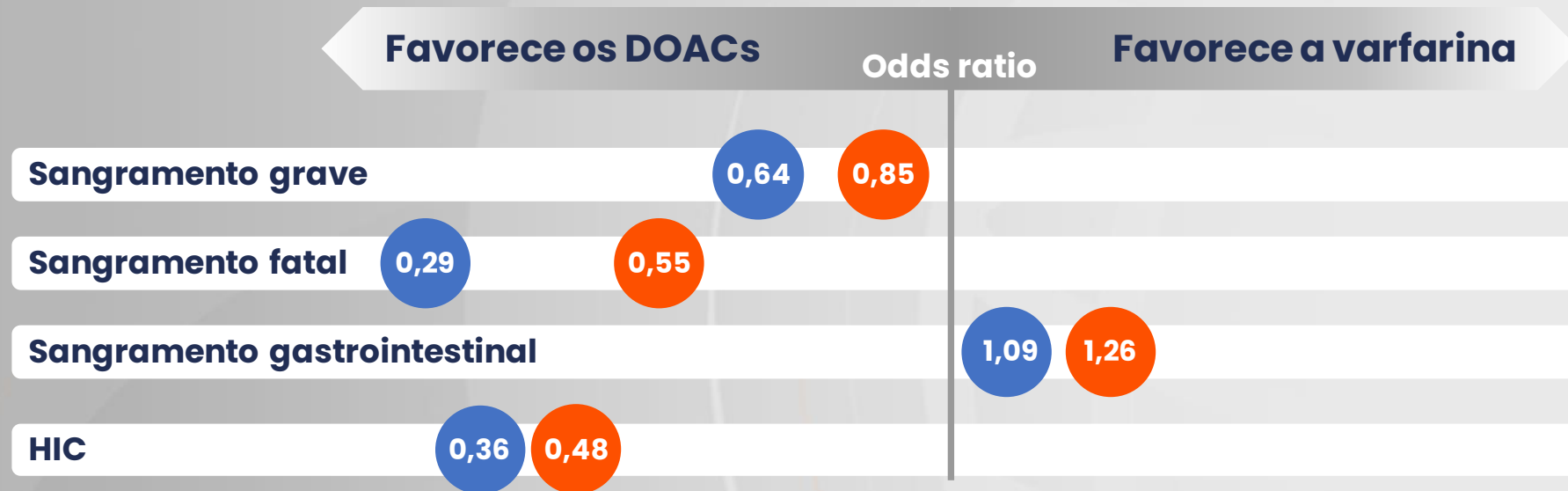


Menos interações medicamentosas e com alimentos

*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

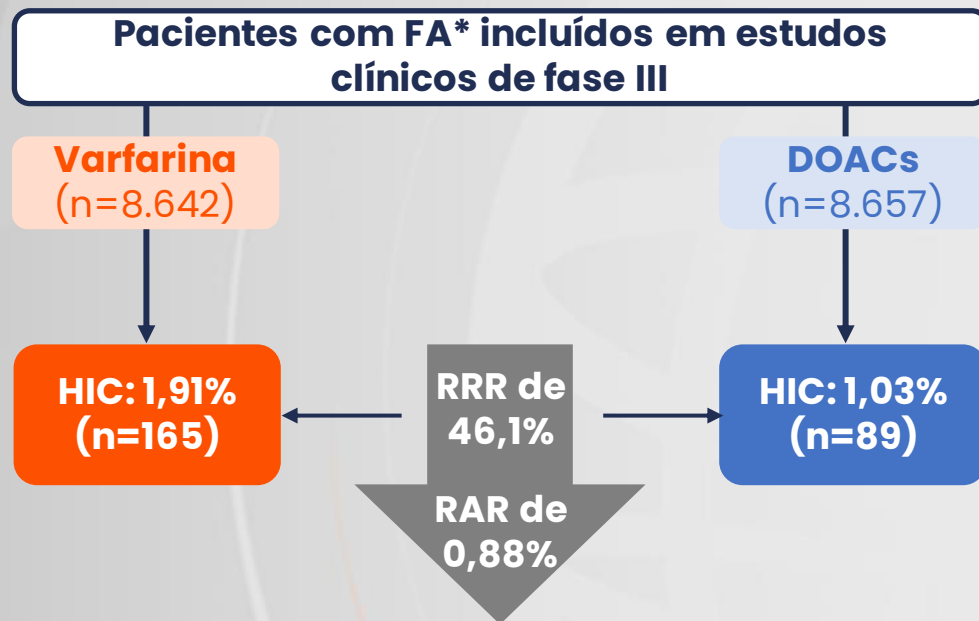


● Pacientes com TEV em estudos clínicos (N=22.040)

● 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

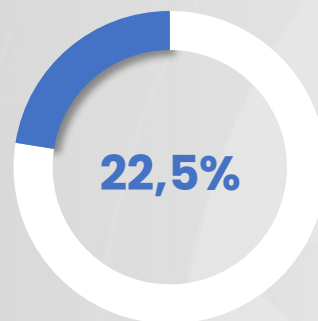


- Ferramentas como o sistema de avaliação de risco de sangramento HAS-BLED avaliam alguns desses fatores de risco e podem ser valiosos para a previsão do risco de HIC²

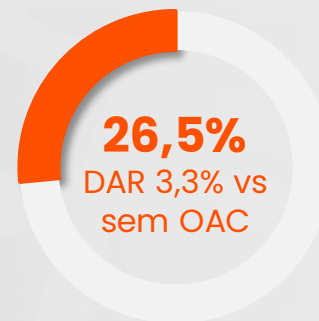
Os fatores de risco devem ser considerados para reduzir a mortalidade por HIC associada ao tratamento com DOAC

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



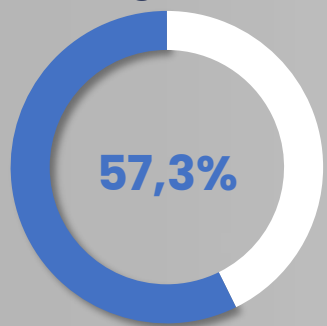
Varfarina

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

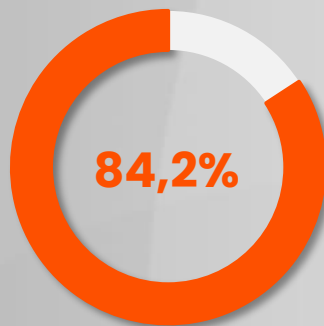


Os fatores de risco devem ser considerados para reduzir a morbidade na HIC associada ao tratamento com DOAC

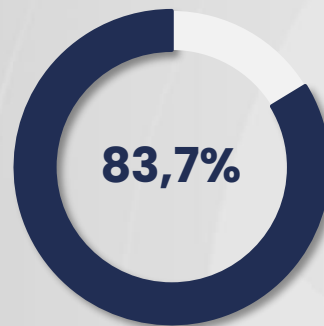
Proporção de pacientes com resultados funcionais insatisfatórios após a HIC, de acordo com o status do anticoagulante (N=916)^{1*}



Sem administração de tratamento antitrombótico

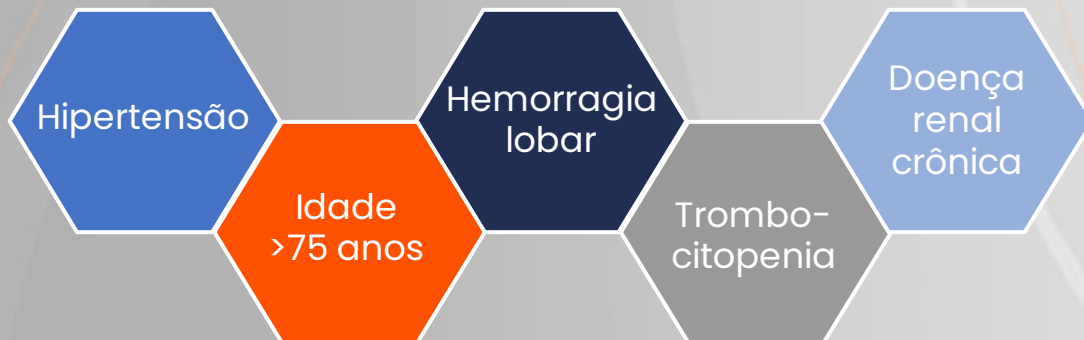


DOACs



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**



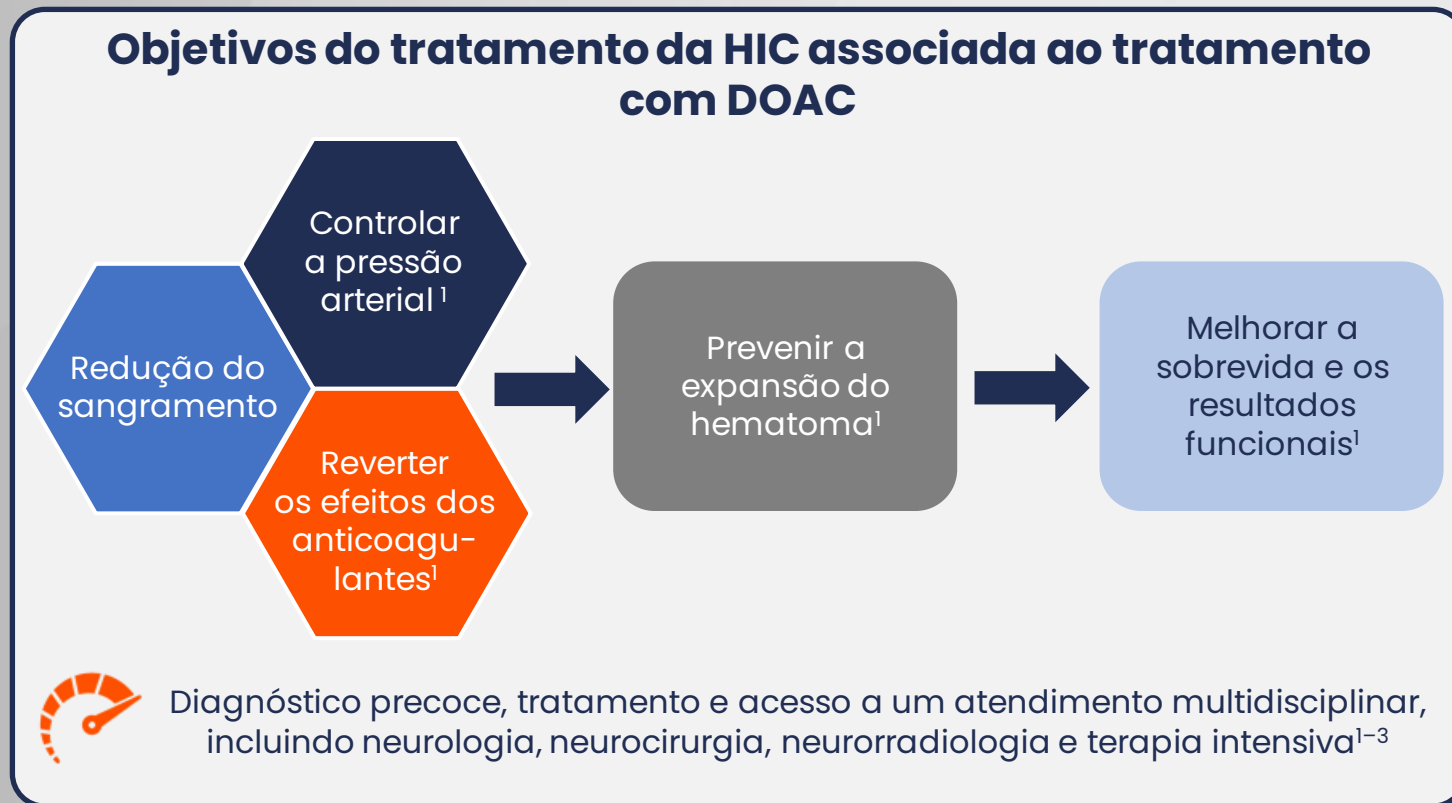
O que o médico do pronto-atendimento deverá fazer em seguida?



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

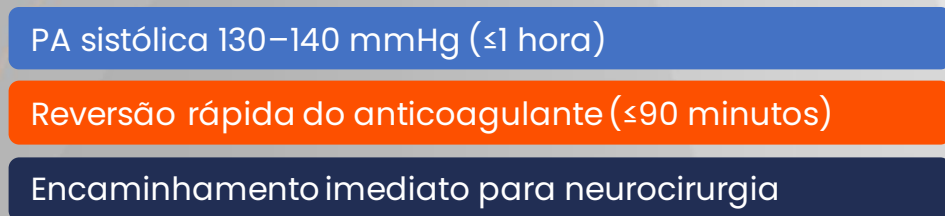
Um conjunto de boas práticas pode reduzir a morbimortalidade relacionada à HIC associada ao tratamento com DOAC

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



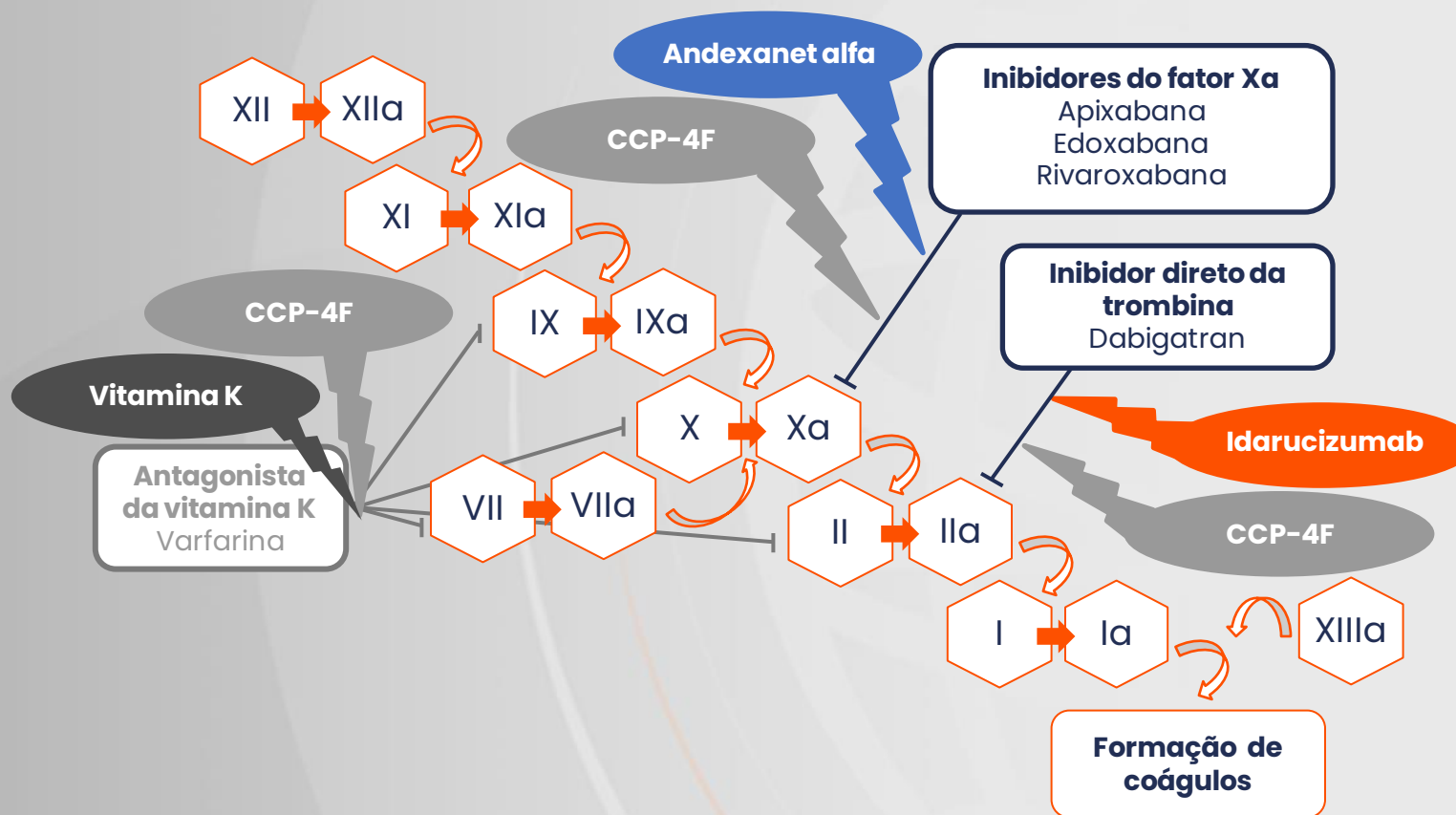
A implementação do **ABC-HIC** em **pacientes com HIC** levou a uma **redução de 38% na mortalidade em 30 dias** em comparação aos níveis anteriores à implementação ($p=0,03$)^{†2}

*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/3WFrRH> (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**



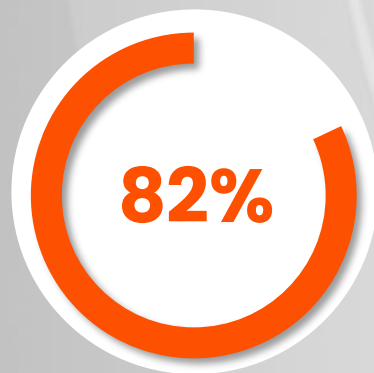
Idarucizumab 5 g IV



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



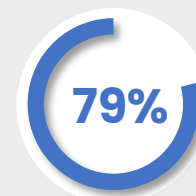
Pacientes com sangramento agudo grave dentro do período de 18 horas após a administração do inibidor de FXa (n=349*)



Dose baixa ou alta de andexanet alfa



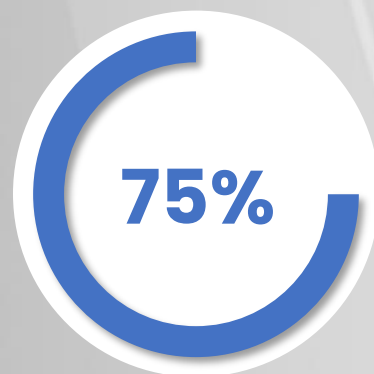
Coorte de HIC (n=246)



Taxa de reversão da anticoagulação

Os dados do **estudo clínico ANNEXA-1** 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

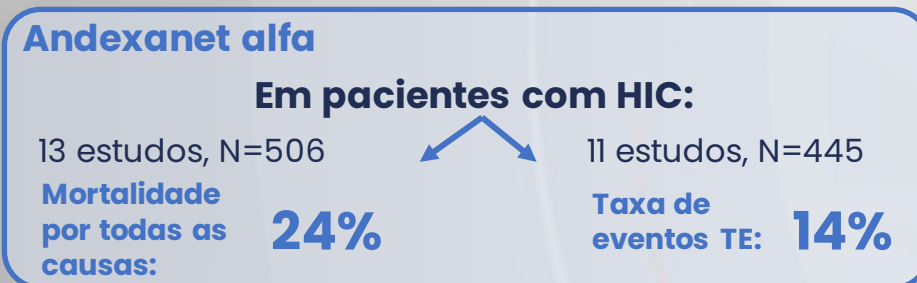
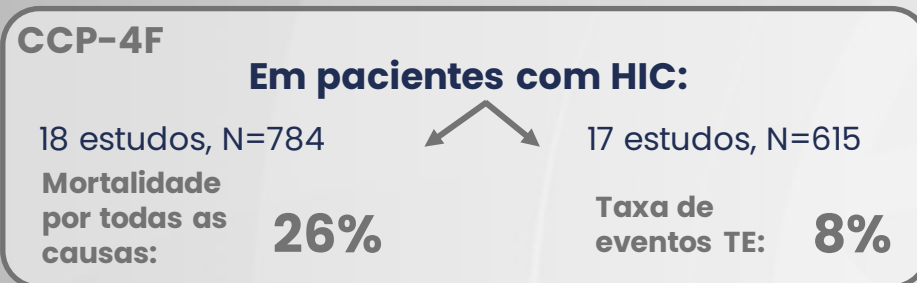
*População de eficácia.

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

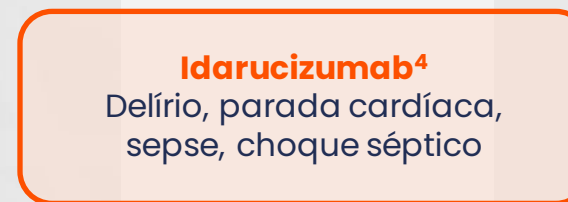
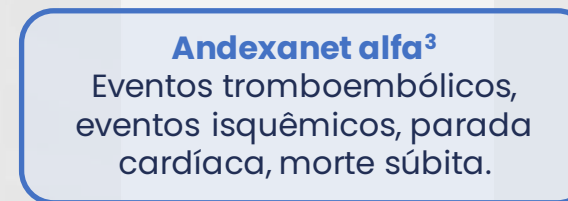
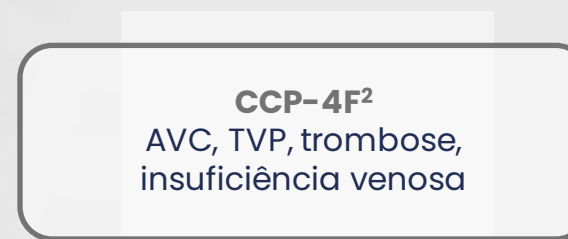
1. Milling TJ Jr, et al. *Circulation*. 2023;147:1026-38; 2. Connolly S. *Int J Stroke*. 2023;18(Supl. 3):422. LBO004/#2806; 3. Chaudhary R, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240145.

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) PI. 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

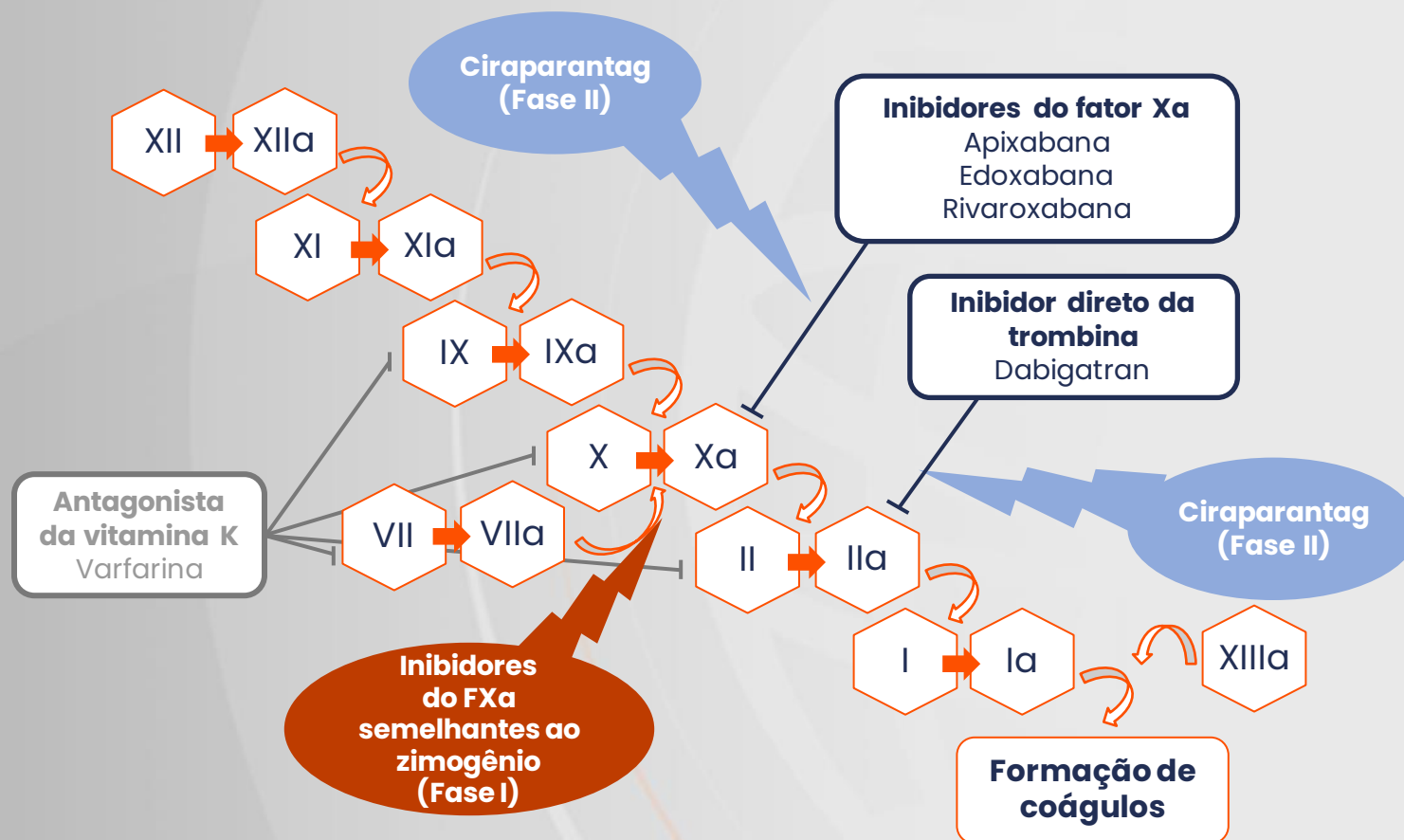
- Os pacientes com sangramento associado a um DOAC também apresentam um **maior risco** de desenvolver **eventos trombóticos subsequentemente**, sendo que os pacientes com HIC apresentam maior risco¹
- A reversão do tratamento com DOAC expõe os pacientes ao **risco de trombose pela doença subjacente**¹⁻³



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

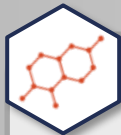
Avaliação do risco de tromboembolismo³

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

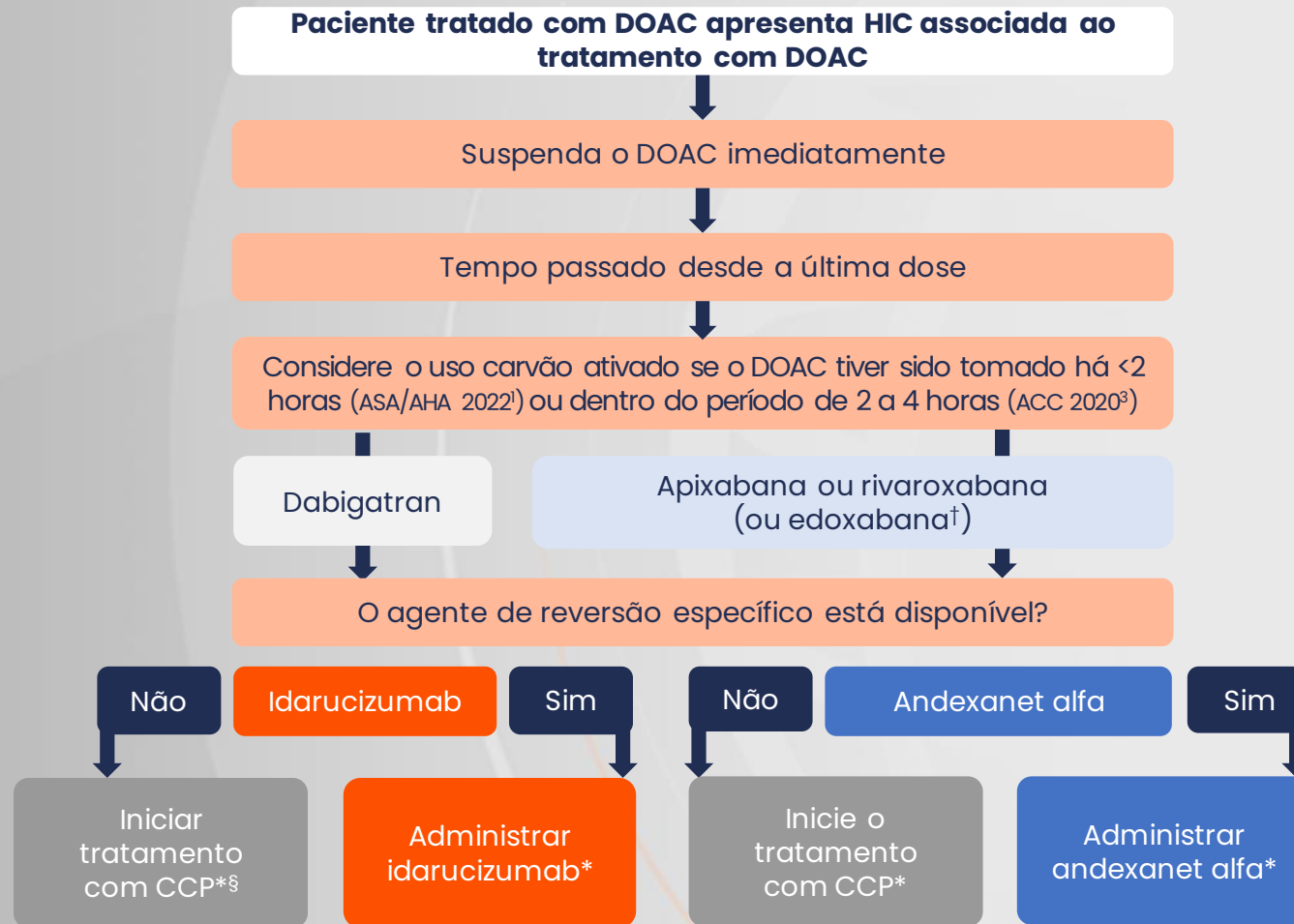
Foco na Europa

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. ¹ACC, 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) PI. 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 o andexanet 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.

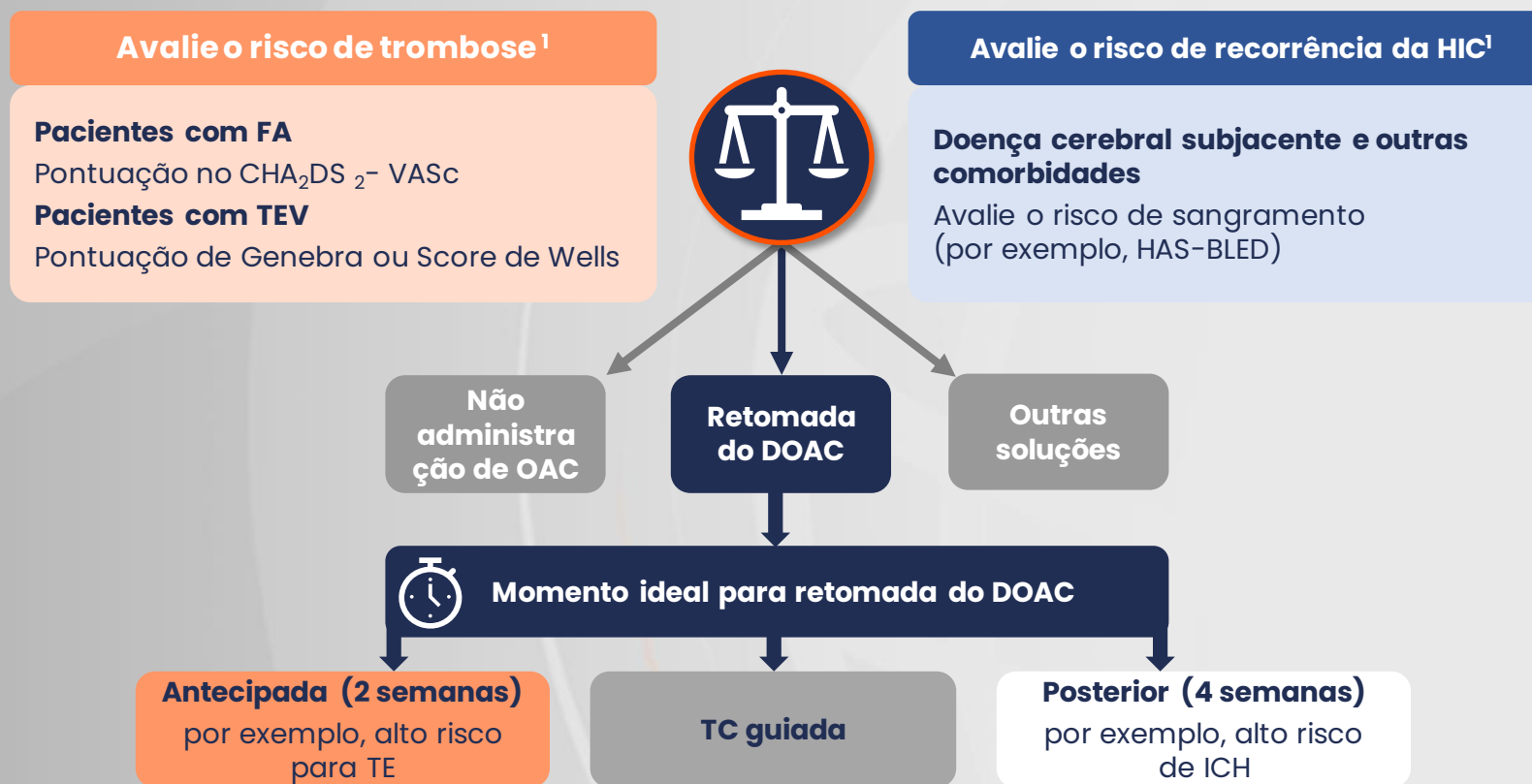
As diretrizes referentes à retomada da anticoagulação após a HIC associada ao tratamento com DOAC variam, mas têm alguns princípios comuns

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