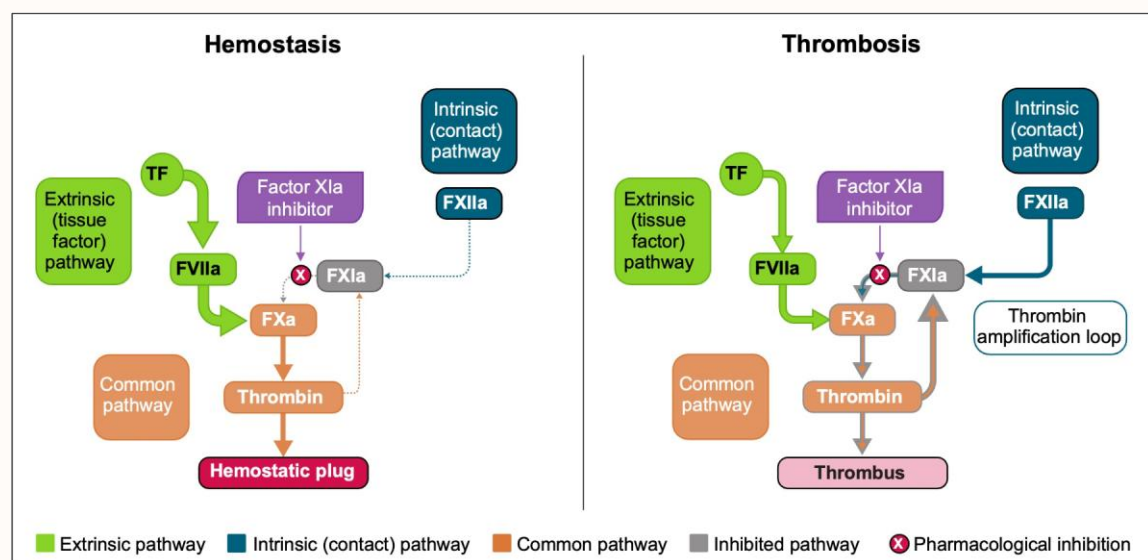


## Prevenção secundária do AVC: grandes necessidades não atendidas

- 12 milhões de AVCs ocorrem no mundo a cada ano
- Após um AVC isquêmico, a recorrência afeta ~1 em cada 10 sobreviventes em 1 ano e ~1 em cada 5 em 5 anos
- As estratégias atuais de prevenção secundária reduziram apenas modestamente as taxas de recorrência
- O risco de sangramento com a terapia antiplaquetária complica a prevenção no AVC isquêmico não cardioembólico e AIT
- O risco de AVC secundário imediatamente após um AVC isquêmico não cardioembólico/AIT permanece inaceitavelmente alto e persiste por anos, mesmo com as estratégias disponíveis
- Existe uma grande necessidade não atendida de terapias antitrombóticas mais seguras e direcionadas
- Estudos de randomização mendeliana sugerem que níveis geneticamente mais baixos de FXI estão associados a menor risco de AVC isquêmico sem aumento de sangramento maior
- Ao inibir o FXIa, há potencial para dissociar a trombose patológica da hemostasia

## Novo paradigma emergente: inibição do FXIa em combinação com terapia antiplaquetária

Inibidores do FXIa: desacoplam hemostasia e trombose ao prevenir a formação de trombos patológicos sem aumento significativo do sangramento maior.

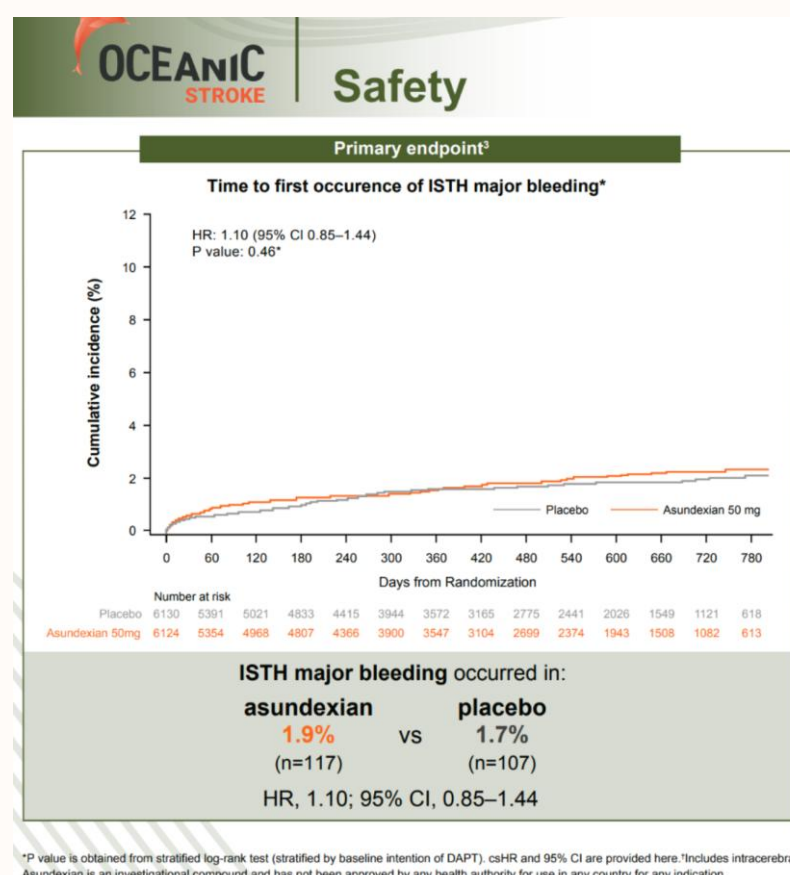
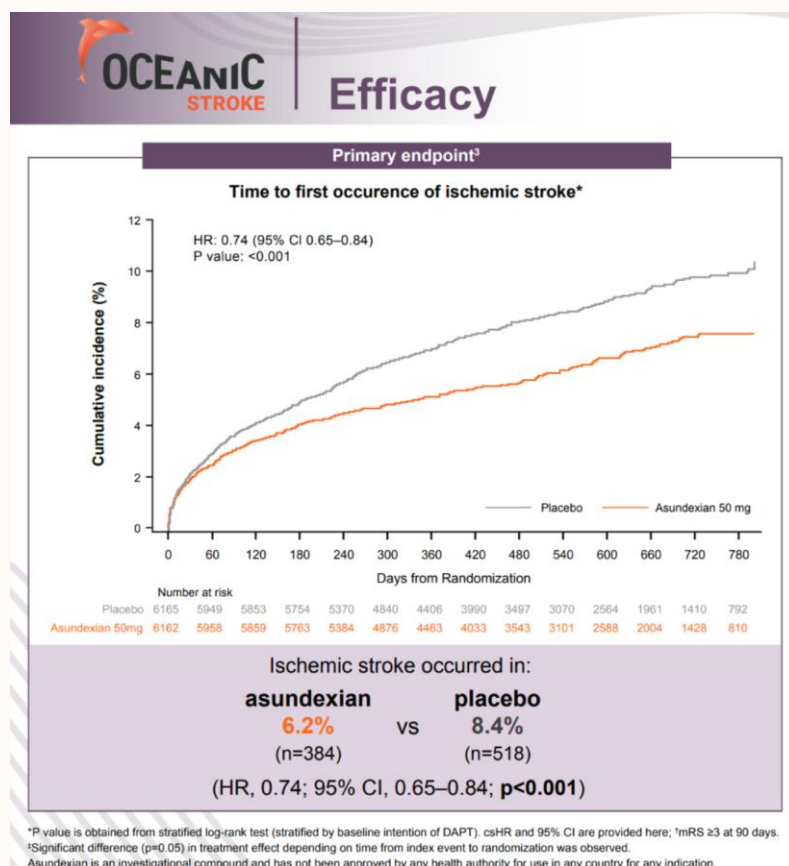


- O crescimento do trombo patológico ocorre por meio da ativação do FXI em FXIa via trombina e um ciclo de retroalimentação positiva
- O papel do FXIa na hemostasia e na formação do tampão hemostático é menor, por fazer parte da via intrínseca
- Esse mecanismo se aplica independentemente da aterosclerose subjacente

- Evidências pré-clínicas e 2 estudos de Fase II indicam que os inibidores do FXIa têm o potencial de prevenir o AVC isquêmico sem aumento significativo do risco de sangramento
- Asundexian (PACIFIC-STROKE) e milvexian (AXIOMATIC-SSP) foram associados a um número numericamente menor de AVCs isquêmicos em comparação ao placebo
- Não houve aumento significativo de sangramentos maiores com asundexian ou milvexian em comparação ao placebo quando utilizados em combinação com terapia antiplaquetária.

## Estudos de Fase 3: OCEANIC-STROKE e LIBREXIA-STROKE

Existem dois estudos clínicos de Fase III investigando a inibição do FXIa em combinação com antiplaquetários após AVC isquêmico não cardioembólico ou AIT na prevenção secundária do AVC: OCEANIC-STROKE demonstrando superioridade ao placebo, e LIBREXIA-STROKE em andamento.



- Asundexian 50 mg significantly reduced ischemic stroke by 26% (HR 0.74, 95% CI 0.65–0.84, P<0.001).
- A primary outcome event of ischemic stroke occurred in 384 (6.2%) patients assigned to asundexian and 518 (8.4%) patients assigned to placebo.
- Asundexian 50 mg once-daily in combination with antiplatelet therapy provided early, sustained, and consistent benefit across prespecified subgroups.

- There was no significant increase in the risk of ISTH major bleeding compared to placebo.
- Asundexian 50 mg once daily, in combination with antiplatelet therapy had similar rates of bleeding vs placebo across all secondary safety endpoints.

### Referências principais:

Sharma M, et al. N Engl J Med. 2026 Apr 16;394(15):1467-1479.  
 Sharma M, et al. European Stroke Journal. 2026;11(1):aakaf017.  
 Piccini JP, et al. Lancet. 2022;399(10333):1383–90; Shoamanesh A, et al. Lancet. 2022;400(10357):997–1007;  
 Eikelboom JW, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;83(6):669–78.