

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS: AMPLIAÇÃO DAS INDICAÇÕES E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Ana Luiza Medeiros Vasconcelos Lima;
Cristiane Teixeira de Resende;
Flávio Moreira Figueredo;
Jéssica Wöehl; Letícia Muruci Ribeiro;
Monize Aparecida Gonçalves do Nascimento;
Rosangela Pereira Gomes;
Vicente Henrique Sansana;
José Coutinho do Rego Neto;
Flaviane Milhomens Leite

Resumo Os novos anticoagulantes orais (DOACs) têm revolucionado o manejo da anticoagulação na prática clínica, oferecendo alternativas eficazes e seguras em comparação aos anticoagulantes tradicionais, como a varfarina. Os DOACs, que incluem rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana, apresentam vantagens significativas, como uma farmacocinética previsível, menor risco de interações medicamentosas e a dispensa de monitoramento regular da coagulação, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento. A utilização dos DOACs se expandiu para diversas indicações além da fibrilação atrial e da profilaxia de trombose venosa profunda. Estudos demonstraram a eficácia desses agentes na prevenção de embolia pulmonar e na gestão de pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas e cardiológicas. Entretanto, a adoção dos DOACs na prática clínica não está isenta de desafios. A gestão de pacientes com função renal comprometida é uma preocupação significativa, uma vez que a eliminação dos fármacos pode ser afetada, aumentando o risco de hemorragias. As interações medicamentosas também representam um desafio, especialmente em pacientes polimedicados, que são comuns na prática clínica. A reversão rápida dos efeitos anticoagulantes em casos de hemorragia grave é outra questão crítica, embora novos agentes de reversão estejam sendo desenvolvidos. O conhecimento contínuo dos profissionais de saúde é fundamental para otimizar o uso dos DOACs e garantir que os benefícios superem os riscos. É importante se manter atualizado sobre as diretrizes mais recentes e as evidências emergentes para maximizar os resultados clínicos e a segurança do paciente. Os DOACs, portanto, representam um avanço significativo na anticoagulação, mas sua implementação clínica requer atenção cuidadosa às suas indicações e desafios associados.

Palavras-chave: Anticoagulantes orais. Fibrilação atrial. Trombose venosa profunda. Hemorragia. Farmacologia clínica.

1. INTRODUÇÃO

A trombose é a principal causa de morte no mundo e, em termos de prevalência, a primeira entre as doenças não contagiosas para as quais a Organização Mundial da Saúde (OMS) pretende reduzir a incidência. A doença é resultado de oclusão vascular e, nas clínicas, é causada, principalmente, por infarto do miocárdio (5 por 1000 indivíduos/ano), acidente vascular cerebral (1,3–4,1 por 1000 indivíduos/ano), ou tromboembolismo venoso (TEV, 1–3 por 1000 indivíduos/ano). Os medicamentos antiplaquetários são usados para tratar eventos trombóticos arteriais, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, enquanto o tromboembolismo venoso (TEV) é prevenido e curado com anticoagulantes¹⁻³.

Os anticoagulantes antagonizam a coagulação, ou seja, a hemostasia secundária, sendo hemostasia o processo fisiológico onde, em indivíduos saudáveis, as rupturas vasculares e os sangramentos resultantes de uma agressão externa são interrompidos com a formação de um coágulo sanguíneo. Em uma circunstância patológica, a coagulação impulsiona a formação de coágulos sanguíneos intravasculares indesejados, que são denominados trombos^{4,5}.

Os primeiros anticoagulantes para prevenir TEV, heparina não fracionada e varfarina, foram identificados por acaso no início do século XX. Posteriormente, eles foram otimizados para prevenir ou tratar TEV de forma mais eficiente. Nos últimos anos, uma nova geração de medicamentos anticoagulantes foi introduzida com o objetivo de atingir o fator de coagulação IIa

(trombina) e o fator de coagulação Xa (FXa), duas enzimas que são essenciais para a coagulação⁶⁻⁹.

Dependendo da indicação, hoje é possível prescrever diferentes anticoagulantes, considerando os mais adequados para as necessidades de seus pacientes. Embora os anticoagulantes sejam eficazes na prevenção de TEV, eles, no entanto, ainda apresentam restrições relacionadas à manobrabilidade e ao risco hemorrágico associado¹⁰.

2. BREVE HISTÓRIA DOS ANTICOAGULANTES

2.1 Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) foi o primeiro medicamento anticoagulante, descoberto, em 1916, por um estudante de medicina da Universidade Johns Hopkins, Jay McLean, enquanto estudava as supostas propriedades protrombóticas de extratos de fígado e coração de cães. O composto – hoje conhecido como heparina, já que foi identificado no fígado do cão – apresentou fortes efeitos anticoagulantes. Na década de 1930, vários laboratórios conseguiram purificar a HNF, e o composto foi aprovado para uso clínico. Nas duas décadas seguintes, a HNF foi usada para prevenir a coagulação em humanos, sem uma compreensão real do mecanismo de ação¹¹⁻¹³.

Foi somente na década de 1970 que se descobriu que a HNF é uma mistura de cadeias polissacarídicas polimórficas, obtidas após a purificação de órgãos de vertebrados. Essas cadeias de polissacarídeos aumentam a atividade do principal inibidor natural da coagulação, a antitrombina, que, em indivíduos saudáveis, é responsável pela maior parte de toda a anticoagulação natural. A antitrombina é um inibidor da serina protease que antagoniza principalmente a trombina e o FXa, atores principais da cascata da coagulação. Uma vez que a antitrombina se liga à trombina ou ao FXa, eles formam um complexo que é degradado pela circulação. A interação da HNF com a antitrombina é mediada por uma sequência única de pentassacarídeos, que é distribuída ao longo das cadeias de polissacarídeos. Como a HNF acelera o modo de ação da antitrombina quase 1000 vezes, ela funciona como um medicamento anticoagulante altamente eficiente¹⁴⁻¹⁸.

2.2 Antagonistas da vitamina K

Na década de 1930, o bioquímico Karl Paul Link foi responsável pela avaliação de um misterioso massacre de gado em várias fazendas ao redor de seu laboratório na Universidade de Wisconsin. Ele e sua equipe levaram vários anos para determinar que o feno fornecido ao gado estava estragado após uma série de verões chuvosos e que um dos principais constituintes desse feno, o trevo doce, continha um componente tóxico¹⁹. Em 1939, o dicumarol foi extraído e sendo um antagonista eficaz da vitamina K (AVK)^{20,21}.

Na corrente sanguínea, o dicumarol compete com a vitamina K epóxido redutase, uma enzima que recicla a vitamina K^{20,21}. Como resultado, os AVKs esgotam a vitamina K circulante ao longo do tempo. Vários fatores de coagulação dependem da vitamina K para sua conversão de zimogênios inativos em enzimas ativas²². Em contraste com as heparinas, os AVKs são adequados para admissão oral, evitando assim as injeções necessárias de heparina. Inicialmente, o dicumarol era usado para prevenir trombose e, a partir da década de 1960, seu derivado varfarina, nomeado em homenagem à Wisconsin Alumni Research Foundation, se tornou o tratamento de referência para eventos tromboembólicos⁷.

2.3 Heparina de baixo peso molecular

Nas décadas de 1960 e 1970, o interesse mundial na pesquisa antitrombótica aumentou, devido à crescente conscientização sobre a contribuição significativa da trombose para doenças como acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM) e TEV²³. Durante esse período, os atores da cascata de coagulação foram identificados um por um, o que resultou em uma melhor compreensão mecanicista da sequência de eventos que levam a doenças tromboticas. Além da melhor compreensão, avanços em técnicas bioquímicas permitiram avanços no desenvolvimento de anticoagulantes²⁴.

Diferentes grupos de pesquisa na Europa e nos Estados Unidos começaram a trabalhar no desenvolvimento de uma subclasse de heparinas que são baseadas em UFH derivada de órgãos, as chamadas heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Elas são derivadas da UFH por divisão química, em aproximadamente um terço do tamanho original²⁴. O principal mecanismo de ação é semelhante para HNF e HBPM, mas as HBPM têm menos efeitos colaterais e produzem uma resposta anticoagulante mais previsível²⁵.

Logo após suas preparações terem sido padronizadas, os medicamentos foram testados em ensaios clínicos, e as HBPM, como a enoxaparina, substituíram a heparina para a maioria das indicações trombóticas^{26,27}. Por serem injetadas por via subcutânea em uma dose fixa, sem a necessidade de monitoramento anticoagulante consistente, as HBPM criaram oportunidades para o tratamento de alguns pacientes com TEV, a exemplo dos pacientes ambulatoriais, em vez de serem aplicadas^{28,29}.

2.4 Fondaparinux, argatroban e bivalirudina

Os rápidos avanços na biotecnologia permitiram desenvolver moléculas ou medicamentos com uma finalidade predeterminada³⁰. Para criar novos anticoagulantes, moléculas que antagonizam fatores de coagulação específicos podem ser geradas. Os químicos estruturais agora fabricam pequenas moléculas projetadas para se encaixarem no componente ativo das enzimas de coagulação, como uma chave em uma fechadura³¹. Devido a essa especificidade, os novos medicamentos coincidem com menos efeitos fora do alvo e interações medicamentosas³².

O fondaparinux, por exemplo, é uma molécula pequena com uma estrutura baseada no componente ativo das heparinas, sendo o primeiro de uma nova classe de inibidores seletivos de FXa dependentes de antitrombina³². Comparado à HNF e à HBPM, embora seja mais caro fabricar sua pequena molécula sintética, o fondaparinux tem uma farmacocinética mais previsível, que dispensa o monitoramento intensivo e o ajuste da dose. Argatroban, por sua vez, é derivado da L-arginina e capaz de bloquear especificamente o sítio ativo da trombina, funcionando assim independentemente da antitrombina³³.

O desenvolvimento de novos anticoagulantes é inspirado em toxinas anticoagulantes produzidas por uma variedade de animais. Proteínas anticoagulantes de insetos e animais, como carrapatos, sanguessugas, cobras e morcegos vampiros, podem ser estudadas, extraídas ou produzidas *in vitro*, geneticamente modificadas e usadas como medicamentos mediante síntese química em massa³⁴. Um medicamento sintético que utiliza essa base é a bivalirudina, uma molécula anticoagulante apoiada na estrutura da hirudina, uma substância anticoagulante encontrada em sanguessugas^{35,36}. Trata-se de um inibidor direto da trombina, introduzido como uma alternativa às heparinas, para tratar pacientes que sofrem de trombocitopenia induzida por heparina³⁷. Embora fondaparinux, argatroban e bivalirudina apresentem benefícios significativos sobre as heparinas devido à sua farmacocinética, eles continuam a depender da admissão parenteral³¹⁻³⁷.

2.5 Anticoagulantes orais diretos

A maior vantagem dos AVKs sobre as heparinas é sua admissão oral, embora o efeito anticoagulante possa ser retardado por dias, sendo necessário um monitoramento intenso. Portanto, até recentemente, os pacientes que necessitavam de anticoagulantes recebiam, ao serem admitidos em um hospital, heparinas por cinco a sete dias, período após o qual o efeito anticoagulante dos AVKs se instala. Durante esse período de transição, o risco de sangramento também aumenta, uma vez que dois medicamentos anticoagulantes estão presentes ao mesmo tempo na circulação do paciente³⁸. A mais nova geração de anticoagulantes orais diretos (DOACs) supera esses problemas, pois são administrados por via oral e têm um rápido modo de ação^{39,40}.

Desde sua introdução em 2010, os DOACs substituíram os AVKs na clínica, por não exigirem o período de transição da heparina. Tratam-se de pequenas moléculas que ocupam o sítio catalítico do FXa ou da trombina, impedindo sua capacidade de clivar e ativar seus substratos. Seu modo de ação permite uma janela terapêutica mais ampla e um monitoramento mais brando, com um risco menor de interação medicamentos⁴¹.

O inibidor direto da trombina ximelagatran foi o primeiro DOAC gerado com base em modelagem computacional⁴²⁻⁴⁴. Porém, na maioria dos ensaios clínicos em que ele foi testado, o tratamento coincidiu com elevações assintomáticas dos níveis de transaminases hepáticas por mecanismos desconhecidos. Por isso, o ximelagatran foi retirado do mercado, reforçando um dos principais problemas com os DOACs: sua toxicidade hepática, devido ao alto volume de distribuição⁴⁵.

Outro inibidor direto da trombina, o dabigatran, foi selecionado de um painel de produtos químicos, com uma estrutura semelhante ao α -NAPAP baseado em benzamidina (N-alfa-(2-naftilsulfonilglicil)-4-amidinofenilalanina piperidida), um composto pelo qual é conhecido desde a década de 1980 e que serve como um poderoso inibidor de várias serina proteases, incluindo a trombina⁴⁶. A adição de cadeias laterais hidrofóbicas de éster etílico e carbamida

hexiloxicarbonil ao α -NAPAP levou ao pró-fármaco absorvido oralmente dabigatrana, que é usado em clínicas atualmente⁴⁷.

Além de bloquear diretamente a trombina usando dabigatrana, a serina protease a montante da trombina na cascata de coagulação, FXa, parecia ser um alvo para DOACs^{48,49}. O FXa já foi identificado como um alvo promissor para o desenvolvimento de novos anticoagulantes no início da década de 1980, mas a viabilidade da inibição do FXa, para impedir a formação de trombose, não foi testada antes do final dessa década. Em 1987, o primeiro inibidor do FXa, o composto natural antistasina, foi isolado das glândulas salivares da sanguessuga mexicana, *Haementeria officinalis*⁵⁰. Este composto não passou nos ensaios clínicos, mas, na década de 2000, outros DOACs antagonistas do FXa, como rivaroxabana, apixabana e edoxabana, foram lançados⁵¹. Hoje, os DOACs FXa são amplamente utilizados e estão assumindo o papel dos AVKs e das heparinas como os principais medicamentos a serem prescritos para pacientes com TEV⁵².

3. UM POUCO MAIS SOBRE ESSA HISTÓRIA

Conforme mencionado anteriormente, o ritmo de desenvolvimento de novos anticoagulantes acelerou. A heparina e os antagonistas da vitamina K (AVKs) foram os únicos anticoagulantes disponíveis durante a maior parte do século XX, sendo a base da terapia anticoagulante por mais de 50 anos. Eles demonstraram a eficácia da anticoagulação para prevenção e tratamento de trombose. Enquanto a heparina e os AVKs têm múltiplos alvos na via de coagulação, a geração mais recente de medicamentos visa alvos únicos^{53,54}.

Assim, a trombina e o fator (F) Xa se tornaram os alvos dos anticoagulantes introduzidos na virada do século⁵⁵. Hirudina, bivalirudina e argatroban foram desenvolvidos devido à sua especificidade para a trombina. Paralelamente, o refinamento adicional da heparina de baixo peso molecular (HBPM), que favorece o FXa em relação à trombina, levou ao desenvolvimento do fondaparinux, que inibe apenas o FXa. Esses anticoagulantes parenterais de segunda e terceira geração forneceram prova de conceito de que a inibição exclusiva da trombina ou do FXa é eficaz e segura^{55,56}.

A substituição de AVKs se manteve até que os avanços no design de medicamentos com base na estrutura e na triagem de alto rendimento permitiram o desenvolvimento de anticoagulantes orais diretos (DOACs), pequenas moléculas que inibem o sítio ativo da trombina ou FXa^{55,56}. Após a decepção inicial com o ximelagatran, DOACs que inibem o FXa foram lançados, a exemplo de dabigatran, que inibe a trombina, apixaban, betrixaban, edoxaban e rivaroxaban⁵⁷. Quando avaliados em ensaios de fase 3 que incluíram mais de 100.000 pacientes, os DOACs foram pelo menos tão eficazes quanto os AVKs para prevenção de AVC em fibrilação atrial (FA) ou para tratamento de tromboembolismo venoso (TEV) e foram associados a menos sangramento, principalmente menos hemorragia intracraniana⁵⁸.

Com eficácia semelhante, melhor segurança e a conveniência da administração de dose fixa sem a necessidade de monitoramento de coagulação de rotina, as diretrizes agora dão preferência aos DOACs em relação aos AVKs para muitas indicações². No entanto, assim como todos os anticoagulantes, o sangramento continua sendo o principal efeito colateral dos DOACs⁵⁹. O medo de sangramento provavelmente contribui para o subuso da profilaxia anticoagulante oral em pacientes elegíveis com FA e o uso excessivo inadequado de regimes de DOAC de baixa dosagem^{60,61}.

Além disso, os DOACs são contraindicados em pacientes com doença renal terminal (DRT) e em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. Por isso, ainda existe a necessidade de anticoagulantes com uma incidência reduzida de complicações hemorrágicas, pouca ou nenhuma depuração renal e com a capacidade de atenuar a coagulação desencadeada por dispositivos, como válvulas cardíacas mecânicas ou cateteres venosos centrais^{60,61}.

4. CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE CONTATO PARA A TROMBOSE

O sistema de contato é composto de FXII, pré-caliceína (PK) e cininogênio de alto peso molecular (HK). FXI também é considerado parte do sistema porque se liga a HK, é ativado por FXII ativado (FXIIa) e ativa FIX. Portanto, o FXI fornece uma ligação direta entre o sistema de contato e a via intrínseca^{62,63}.

O sistema de contato requer uma etapa de autoativação para iniciação. O FXII autoativa na presença de polianions, enquanto o FXIIa ativa PK ligado a HK, gerando caliceína (Ka). A Ka ativa reciprocamente o FXII, completando um loop de amplificação

cíclico. O FXIIa ativa o FXI, levando assim à ativação da via intrínseca. A conexão *upstream* com a via de coagulação distal serviu para reexaminar o papel de FXI na coagulação e levou a uma revisão do modelo básico de cascata de coagulação que foi estabelecido na década de 1960⁶⁴.

Ainda faltava, no entanto, conhecimento da contribuição do sistema de contato para a trombose. Essas informações vieram de três fontes: ciência básica, estudos epidemiológicos e descobertas de modelos animais de trombose.

4.1 Ciência básica

Por muitos anos, o sistema de contato foi considerado auxiliar à coagulação, pois os únicos ativadores conhecidos eram superfícies exógenas, como caulim, ácido elágico e sulfato de dextrana. Ao ligar FXII, FXI e HK, esses ativadores provaram ser essenciais para a iniciação eficiente do sistema de contato e formaram a base para o desenvolvimento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) como um ensaio de coagulação global. Estudos realizados nos últimos 10 anos revelam que polianions naturais também servem como ativadores potentes do sistema de contato. Esses polianions, que incluem DNA, RNA, polifosfatos e proteínas desnaturadas, criaram a oportunidade de reexaminar a parte do sistema de contato na hemostasia e trombose^{64,65}.

Como esses ativadores são gerados em locais de ativação celular ou plaquetária, inflamação ou infecção, eles também promovem uma ligação entre a coagulação e os mecanismos de defesa do hospedeiro⁶⁶. DNA, RNA, histonas e proteínas intracelulares compreendem armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que são extrudadas de neutrófilos ativados. As plaquetas liberam polifosfatos de seus grânulos densos após ativação. Como o sulfato de dextrano e a heparina, os ácidos nucleicos e os polifosfatos são ânions poliméricos. Portanto, agora existem processos biológicos pelos quais a via de contato pode ser ativada e participar da hemostasia e, mais importante, da trombose⁶⁷⁻⁶⁹.

4.2 Estudos epidemiológicos

Uma razão para a falta histórica de interesse no sistema de contato foi a ausência de uma diátese hemorrágica grave com deficiência de FXII ou FXI. Pacientes com deficiência de FXII não apresentam sangramento anormal e o paciente índice, John Hageman, morreu de embolia pulmonar. Da mesma forma, a deficiência de HK e PK não está associada a sangramento excessivo⁷⁰. Embora pacientes com deficiência congênita de FXI, que é denominada hemofilia C, tenham uma diátese hemorrágica leve, o sangramento espontâneo é raro⁷¹.

No entanto, o sangramento pode ocorrer com cirurgia ou trauma, mas o risco de sangramento é frequentemente mal correlacionado com os níveis de FXI⁷². Em contraste, os níveis de FXI se correlacionam com o risco de trombose. Assim, pacientes com deficiência de FXI apresentam menor risco de TEV e AVC isquêmico do que aqueles com níveis normais de FXI, enquanto pacientes com níveis elevados de FXI apresentam maior risco^{73,74}. Resultados mistos foram relatados com a correlação entre os níveis de FXI e infarto do miocárdio⁶².

O suporte epidemiológico para um papel do FXII na trombose é fraco, enquanto a evidência para um papel da PK é complicada por sua função crítica no sistema calicreína-kinina⁶³. Porém, estudos de associação em todo o genoma identificam uma forte correlação entre polimorfismos nos genes FXII e PK e prolongamento do TTPa. Portanto, há evidências epidemiológicas de que, pelo menos para o FXI, o sistema de contato está envolvido na trombose, um conceito apoiado pelos resultados em modelos animais de trombose⁷⁵.

4.3 Modelos animais

Camundongos deficientes em FXII ou FXI apresentam sangramento normal após amputação da ponta da cauda, mas exibem formação atenuada de coágulos em locais de lesão arterial ou venosa⁶². Da mesma forma, anticorpos direcionados contra FXII ou FXI anulam a trombose nesses modelos⁶³. Em modelos de primatas não humanos, anticorpos direcionados contra FXI reduzem a deposição de fibrina e plaquetas em enxertos vasculares, enquanto aqueles direcionados contra FXII são menos eficazes⁶².

Da mesma forma, a redução dos níveis de FXI com um oligonucleotídeo antisense (ASO) reduz a trombose de derivação arteriovenosa em babuínos e a redução de FXII ou FXI atenua a trombose de cateter venoso central em coelhos. Assim, estudos em animais foram fundamentais para demonstrar uma contribuição potencial do sistema de contato para a trombose^{76,77}.

5. POTENCIALIZAR A SEGURANÇA DE NOVOS ANTICOAGULANTES

Inerente à busca por novos anticoagulantes está a minimização do risco de sangramento durante a terapia. O desafio em diferenciar hemostasia de trombose é que elas refletem resultados diferentes originados dos mesmos processos. Assim, é difícil atenuar a coagulação sem prejudicar a hemostasia. Porém, a inibição seletiva de FXa ou trombina resultou em um passo à frente. Assim, em comparação com AVKs, que reduzem os níveis funcionais de múltiplos fatores de coagulação, os DOACs estão associados a uma redução de 50% no risco de sangramento intracraniano. Mesmo com os DOACs, no entanto, a taxa anual de sangramento maior em pacientes idosos com FA é de aproximadamente 3% e a taxa anual de sangramento maior e não maior clinicamente relevante pode ser de até 10% a 12%⁷⁸.

6. NOVOS ANTICOAGULANTES

Com evidências de sua contribuição para a trombose e a escassez de complicações hemorrágicas, o sistema de contato surgiu como um alvo para o desenvolvimento de novos anticoagulantes⁶². A primeira consideração é se FXII ou FXI representam um alvo melhor⁷⁹. Os dados epidemiológicos que ligam os níveis do fator de coagulação com o risco de trombose são mais fortes para FXI do que para FXII. Por outro lado, FXII pode ser um alvo mais seguro do que FXI, devido à ausência de diátese hemorrágica com deficiência de FXII. A diferença no risco de sangramento reflete o fato de que FXI tem um papel direto na via intrínseca, decorrente de sua reativação pela trombina, enquanto FXII só contribui para a via intrínseca quando sofre autoativação mediante exposição a ativadores de contato. Com prós e contras para cada alvo, FXII e FXI receberam atenção como alvos para o desenvolvimento de novos anticoagulantes. Os agentes direcionados contra esses fatores incluem inibidores da biossíntese, anticorpos, pequenas moléculas e derivados de inibidores naturais⁶².

Uma conquista dos anticoagulantes de nova geração é a especificidade. A maioria dos agentes pesquisados é direcionada a moléculas únicas. Isso limita os efeitos não específicos e pode revelar qual alvo é mais apropriado para cada indicação. Atualmente, há mais agentes em desenvolvimento que têm como alvo o FXI do que o FXII^{80,81}. Esse desequilíbrio mostra a incerteza sobre o papel do FXII na trombose e a preocupação de que a ativação por feedback do FXI pela trombina pode ignorar o efeito dos inibidores do FXII. Oligonucleotídeos antisense (ASOs) direcionados contra o FXI demonstraram ser eficazes em vários modelos animais, incluindo modelos em camundongos, coelhos e babuínos^{76,77,82}.

Um ASO direcionado contra o FXI (Ionis 416858) reduz efetivamente os níveis plasmáticos de FXI em humanos⁸³. Vários anticorpos monoclonais direcionados contra o FXI estão sob investigação⁶². Os anticorpos O1A6 e 14E11, por sua vez, interferem na ativação do FXI pelo FXIIa e são eficazes em modelos de trombose em camundongos e primatas não humanos^{84,85}. Outros anticorpos, como DEF e osocimab (BAY1213790), são direcionados contra o FXIa e inibem sua atividade^{86,87}.

Possivelmente o maior interesse sejam os inibidores de pequenas moléculas do FXI, que são direcionados ao sítio ativo ou exossítios. O BMS-262084, BMS-654457 e ONO-8610539 são agentes parenterais direcionados contra o sítio ativo do FXIa, que demonstraram atenuar a trombose em modelos animais^{88,89}. Os inibidores de FXIa disponíveis por via oral incluem JNJ-70033093 (BMS-986177), BAY 2433334 e ONO-5450598. Os inibidores naturais de FXIa incluem derivados de nematoides (acaNAP10), cobras (fasxiator), morcegos (desmolaris) e carrapatos (boophilin)⁹⁰.

7. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS INIBIDORES DE FXI E FXII

As propriedades farmacológicas dos inibidores de FXI e FXII variam, o que pode limitar suas indicações. Primeiramente, ASOs, anticorpos e inibidores naturais requerem administração parenteral por injeção subcutânea ou intravenosa, enquanto pequenas moléculas podem ser administradas oralmente ou parenteralmente. Segundo fator, ASOs têm um início de ação lento, exigindo cerca de 4 semanas para atingir níveis terapêuticos, desqualificando-os para uso em cenários agudos. Por outro lado, anticorpos e pequenas moléculas têm um rápido início de ação, o que permite seu uso em cenários agudos e crônicos. E, por último, ASOs e anticorpos têm meias-vidas longas, o que pode permitir a administração uma vez por mês, mas pode necessitar do desenvolvimento de estratégias de reversão. A necessidade de agentes de reversão específicos pode ser menor com pequenas moléculas orais, que devem ter meias-vidas de <24 horas e serão administradas uma ou duas vezes ao dia, assim como DOACs⁸⁰.

8. INDICAÇÕES CLÍNICAS POTENCIAIS

A trombose é responsável por uma em cada quatro mortes no mundo e a carga da doença provavelmente aumentará com o envelhecimento da população. Os anticoagulantes são um pilar para a prevenção e tratamento da trombose, o que cria uma necessidade global de agentes eficazes e seguros. Porém, avanços recentes abordaram muitas das necessidades não atendidas. Assim, os DOACs substituíram os AVKs para prevenção de AVC na maioria dos pacientes com FA e para tratamento de TEV⁹¹⁻⁹³.

Além disso, a inibição da via dupla com rivaroxabana em baixa dose mais aspirina demonstrou reduzir os principais eventos adversos cardiovasculares e de membros em maior extensão do que a aspirina sozinha em pacientes com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP), criando assim outro nicho para os DOACs. Embora os DOACs sejam mais caros do que os AVKs, seu custo provavelmente diminuirá com a introdução de genéricos. Por isso, é nesse contexto que o desenvolvimento de novos anticoagulantes precisa ser considerado⁹¹⁻⁹³.

Apesar das muitas vantagens dos DOACs sobre os AVKs, ainda há problemas. Isso inclui mais sangramento de alguns locais anatômicos com DOACs do que com AVKs, e eficácia incerta dos DOACs em algumas populações de pacientes e falta de eficácia em outras. Por exemplo, sangramento gastrointestinal e geniturinário é mais comum com alguns DOACs do que com AVKs. Além disso, embora o risco de sangramento maior seja menor com DOACs do que com AVKs, o sangramento continua sendo o principal efeito colateral. O receio de sangramento leva ao subuso de DOACs em alguns pacientes com FA e ao uso inadequado de regimes de DOACs de baixa dosagem em outros⁹¹⁻⁹³.

O risco de sangramento com DOACs e AVKs é maior em pacientes com insuficiência renal do que naqueles com função renal normal. Em contraste com os AVKs, os DOACs são eliminados pelos rins, o que representa um risco de acúmulo de fármaco e sangramento em pacientes com disfunção renal grave. Embora as informações de dosagem para apixabana e rivaroxabana sejam fornecidas para pacientes com DRT em hemodiálise nos Estados Unidos, elas são baseadas apenas em dados farmacocinéticos derivados de uma pequena coorte de indivíduos⁹¹⁻⁹³.

Um estudo retrospectivo relatou menos sangramento grave com apixabana do que com varfarina em pacientes com FA em hemodiálise, mas nenhuma redução no risco de sangramento intracraniano ou gastrointestinal com apixabana. Além disso, o risco de AVC foi menor apenas com apixabana do que com varfarina em pacientes que receberam dose mais alta de apixabana⁹⁴. Sem informações mais robustas sobre eficácia e segurança, muitos profissionais ainda relatam em usar DOACs para prevenção de AVC em pacientes com FA e DRT⁹¹⁻⁹³.

Populações especiais nas quais os DOACs são contraindicados incluem pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e aqueles com síndrome antifosfolípida (SAF), que são triplo-positivos para anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina e anti- β 2 -glicoproteína I. O aviso contra o uso de DOACs em pacientes com válvulas cardíacas mecânicas decorre de um estudo comparando dabigatrana com varfarina, que mostrou uma tendência para mais eventos tromboembólicos e hemorrágicos com dabigatrana⁹⁵.

Da mesma forma, a recomendação contra o uso de DOACs na SAF surgiu de estudos que indicaram maiores taxas de trombose recorrente com rivaroxabana do que com AVKs nesses pacientes^{96,97}. Consequentemente, os AVKs continuam sendo os únicos anticoagulantes orais disponíveis para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas e SAF. Por isso, há uma necessidade de anticoagulantes mais seguros, particularmente agentes com depuração renal mínima e capacidade de atenuar a coagulação induzida por dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais, válvulas cardíacas, dispositivos de assistência cardíaca e circuitos extracorpóreos⁹⁵⁻⁹⁷.

A avaliação clínica de novos anticoagulantes geralmente começa em pacientes submetidos à cirurgia de substituição articular, pois esses pacientes apresentam alto risco de tromboembolismo venoso pós-operatório, principalmente trombose venosa profunda (TVP) assintomática, que pode ser detectada na venografia de rotina. Como consequência, a resposta à dose para eficácia pode ser determinada pela quantificação da taxa de TVP em relação à de um comparador como HBPM ou um DOAC. Uma vez que as doses eficazes são identificadas, elas podem ser avaliadas em outras indicações. Além da coagulação associada a dispositivos médicos, essas indicações podem incluir prevenção secundária de AVC em pacientes com AVC não cardioembólico, prevenção de eventos cardíacos ou de membros adversos importantes em pacientes com DAC ou DAP e proteção vascular em pacientes com DRC, dos quais metade das mortes são de origem cardiovascular⁹⁸.

9. ENSAIOS CLÍNICOS COM INIBIDORES DE FXI E FXII

Os agentes que inibem os fatores de contato estão em vários estágios de desenvolvimento e testes em humanos. Nenhum atingiu a avaliação de fase 3. Há mais estudos com inibidores de FXI do que com inibidores de FXII.

9.1 Oligonucleotídeos antisense

O medicamento que mais progrediu foi o IONIS-FXI Rx (IONIS416858), um ASO direcionado contra FXI. Em um estudo de fase 1 em voluntários saudáveis, o IONIS-FXI Rx subcutâneo reduziu os níveis de FXI de maneira dependente da concentração. As reduções máximas ocorreram após 3 a 4 semanas de tratamento e a restauração do FXI aos níveis basais foi adiada por várias semanas após a interrupção do tratamento⁹⁹.

Em um estudo de fase 2, este ASO foi comparado com enoxaparina para tromboprofilaxia pós-operatória em 300 pacientes submetidos a artroplastia eletiva do joelho. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de IONIS-FXI Rx, em doses de 200 ou 300 mg, começando 35 dias antes da cirurgia. Essas doses foram escolhidas, pois, no estudo de fase 1, elas reduziram os níveis de FXI em cerca de 60% e 80%, respectivamente. A venografia realizada de 8 a 12 dias após a cirurgia demonstrou uma incidência comparável de 30% e 27% de TEV com enoxaparina e a dose de 200 mg de IONIS-FXI Rx, respectivamente. Por outro lado, a incidência de TEV foi reduzida para 4% com a dose de 300 mg de IONIS-FXI Rx. A incidência de sangramento maior ou não maior clinicamente relevante foi de 3% com ambas as doses de IONIS-FXI Rx e 8% com enoxaparina, diferenças que não foram estatisticamente significativas. O principal efeito colateral de IONIS-FXI Rx são reações no local da injeção, que não parecem ser graves⁸³.

O IONIS-FXI Rx foi posteriormente avaliado em um estudo piloto duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em 43 pacientes com DRT, recebendo hemodiálise (NCT02553889). O objetivo foi entender a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento em pacientes com DRT, que foram randomizados para receber 200 ou 300 mg de IONIS-FXI Rx ou placebo por 12 semanas. Os tratamentos foram administrados por via subcutânea, duas vezes por semana na primeira semana e uma vez por semana depois. Na semana 13, as doses de 200 e 300 mg de IONIS-FXI Rx reduziram a atividade média do FXI em 56% e 71%, respectivamente, em comparação com uma redução de 4% com placebo. A inspeção visual das armadilhas de ar e membranas de diálise revelou menos coagulação com IONIS-FXI Rx do que com placebo, embora todos os pacientes tenham recebido heparina durante a diálise¹⁰⁰.

Esse estudo piloto foi seguido por um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de fase 2 em 213 pacientes com DRT (NCT03358030). Os pacientes foram randomizados para receber doses subcutâneas semanais de 200, 250 ou 300 mg de IONIS-FXI Rx ou placebo durante 26 semanas. Embora os resultados não tenham sido publicados, um estudo de fase 2b com IONIS-FXI-LRx (IONIS 954793), um ASO de segunda geração com um conjugado de N-acetil galactosamina, foi concluído recentemente, mas os resultados ainda não estão disponíveis (NCT03582462). Ao se ligar ao receptor de asialoglicoproteína no fígado, o ASO conjugado ao ligante é mais potente do que seu predecessor não conjugado. Isso permite a administração mensal de doses mais baixas, reduzindo assim o potencial de reações no local da injeção¹⁰¹.

9.2 Osocimabe (BAY 1213790)

Anticorpo monoclonal de imunoglobulina G (IgG)1 totalmente humano, gerado usando exibição de fagos, o osocimabe se liga ao domínio catalítico do FXIa e bloqueia sua atividade. Quando administrado como um único bolus intravenoso a voluntários saudáveis, o osocimabe prolongou o TTPa de maneira dependente da concentração e não teve efeito no tempo de sangramento. A meia-vida tendeu a aumentar com doses mais altas para cerca de 30 a 44 dias¹⁰².

Em um estudo de não inferioridade de fase 2, o osocimabe foi comparado com enoxaparina e apixabana para tromboprofilaxia em pacientes submetidos à artroplastia eletiva do joelho. Um total de 813 pacientes foram randomizados para doses únicas intravenosas de osocimabe pós-operatórias de 0,3, 0,6, 1,2 ou 1,8 mg/kg; doses únicas pré-operatórias de osocimabe de 0,3 ou 1,8 mg/kg; ou 40 mg de enoxaparina subcutânea uma vez ao dia ou 2,5 mg de apixabana oral duas vezes ao dia até a venografia¹⁰³.

TEV – detectado por venografia bilateral e eventos sintomáticos – em 10 a 13 dias de pós-operatório ocorreu em 23,7% dos pacientes que receberam 0,3 mg/kg; 15,7% que receberam 0,6 mg/kg; 16,5% que receberam 1,2 mg/kg; e 17,9% que receberam 1,8 mg/kg de osocimabe no pós-operatório, em 29,9% que receberam 0,3 mg/kg e 11,3% que receberam 1,8

mg/kg de osocimabe no pré-operatório; e em 26,3% que receberam enoxaparina e 14,5% que receberam apixabana. Sangramento maior ou clinicamente relevante não maior foi observado em até 4,7% dos que receberam osocimabe, 5,9% que receberam enoxaparina e 2% que receberam apixabana. Todos os eventos de sangramento foram limitados ao local cirúrgico e não houve sangramento intracraniano ou sangramento em outro local crítico¹⁰³.

Administradas no pós-operatório, as doses de 0,6, 1,2 e 1,8 mg/kg de osocimabe atenderam aos critérios de não inferioridade, em comparação com a enoxaparina na margem de não inferioridade pré-especificada de 5%. Embora a dose pré-operatória de 1,8 mg/kg de osocimabe atendesse aos critérios de superioridade em comparação com a enoxaparina, a taxa de 4,7% de sangramento clinicamente relevante identificou as doses de 0,6 e 1,2 mg/kg como as mais promissoras para investigação futura¹⁰³.

9.3 Abelacimabe (MAA868)

O abelacimabe é um anticorpo IgG1 totalmente humano, que se liga ao domínio catalítico do FXI com alta afinidade e o bloqueia na conformação do zimogênio. Uma vez ligado ao FXI, o abelacimabe inibe sua ativação pelo FXIIa e pela trombina; o abelacimabe também inibe o FXIa. Em um estudo de fase 1, doses únicas subcutâneas de abelacimabe, variando de 5 a 240 mg, foram comparadas com placebo em voluntários saudáveis, com peso corporal normal e em indivíduos obesos saudáveis. O medicamento foi bem tolerado, sem eventos de sangramento, reações de hipersensibilidade ou reações no local da injeção. Houve um aumento dependente da dose na exposição, com tempo médio para concentração máxima variando de 7 a 21 dias e meia-vida média de eliminação terminal variando de 20 a 28 dias. O abelacimabe prolongou o TTPa de maneira dependente da dose até uma dose de 150 mg. Não houve prolongamento adicional do TTPa com doses mais altas, mas a duração do prolongamento do TTPa foi maior¹⁰⁴.

9.4 Garadacimabe (CSL312)

Uma variante de afinidade amadurecida de 3F7, o garadacimabe, um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano, inibe a via calicreína-cinina no FXIIa, e pode desempenhar um papel protetor na prevenção da progressão da COVID-19. Um estudo de fase 2 avaliou a eficácia e a segurança de garadacimabe mais tratamento padrão (SOC) versus placebo mais SOC em pacientes com COVID-19 grave. Nesse caso, pacientes hospitalizados com COVID-19 foram randomizados para uma dose intravenosa única de garadacimabe (700 mg) mais SOC ou placebo mais SOC. Nos resultados não foi observada diferença na incidência de intubação traqueal ou morte ou mortalidade por todas as causas¹⁰⁵.

O garadacimabe foi associado a uma menor incidência de eventos adversos emergentes do tratamento e menos eventos adversos graves versus placebo. Não foram relatadas mortes ou eventos hemorrágicos relacionados ao garadacimabe, incluindo 45,9% dos pacientes que receberam heparina concomitante. O tempo de TTPa e níveis aumentados do fator de coagulação XII (FXII) foram observados com garadacimabe versus placebo até o dia 14, enquanto a atividade da calicreína mediada por FXIIa (FXIIa-mKA) foi suprimida até o dia 28¹⁰⁵.

Com isso, os autores concluíram que em pacientes com COVID-19 grave, o garadacimabe não conferiu um benefício clínico sobre o placebo. O prolongamento transitório do TTPa e o FXIIa-mKA suprimido mostraram engajamento alvo do garadacimabe que não foi associado a eventos de sangramento, mesmo com uso concomitante de anticoagulante¹⁰⁵.

9.5 Xisomabe (AB203)

Uma versão humanizada do 14E11, um anticorpo que se liga ao domínio apple 2 do FXI, o xisomabe inibe a ativação do FXI mediada por FXIIa, mas não pela trombina. Embora se ligue ao FXI, o xisomabe não tem efeito na atividade do FXIa, mas age como inibidor do FXIIa. Em um estudo de fase 1, o xisomabe prolongou o TTPa de forma dependente da dose. Ele tem uma meia-vida curta com doses baixas, o que provavelmente reflete sua rápida ligação ao FXI. Uma vez que o FXI está saturado, a meia-vida do xisomabe aumenta, refletindo uma depuração mais lenta do complexo anticorpo-FXI¹⁰⁶.

9.6 Milvexian

Um inibidor de molécula pequena potente e seletivo de FXIa, o milvexian se liga reversivelmente ao sítio ativo de FXIa e inibe sua atividade, o milvexian é um inibidor oral do fator XIa. Em estudo de fase 2 de grupos paralelos, 1242 pacientes, aleatoriamente selecionados, foram submetidos à artroplastia de joelho para receber um dos sete regimes pós-operatórios de

milvexian (25 mg, 50 mg, 100 mg ou 200 mg duas vezes ao dia ou 25 mg, 50 mg ou 200 mg uma vez ao dia) ou enoxaparina (40 mg uma vez ao dia). O desfecho primário de eficácia foi TEV, sendo composto de trombose venosa profunda assintomática, tromboembolia venosa sintomática confirmada ou morte por qualquer causa. O principal desfecho de segurança foi sangramento.

Os resultados mostraram que entre os pacientes que receberam milvexian duas vezes ao dia, a tromboembolia venosa se desenvolveu em 21% tomando 25 mg; 11% tomando 50 mg; 9% tomando 100 mg; e 8% tomando 200 mg. Entre aqueles que receberam milvexian uma vez ao dia, a tromboembolia venosa se desenvolveu 25% tomando 25 mg, em 24% tomando 50 mg e em 7% tomando 200 mg, em comparação com 21% tomando enoxaparina.

A relação dose-resposta com milvexian duas vezes ao dia foi significativa e a incidência de 12% de tromboembolismo venoso com milvexian duas vezes ao dia foi significativamente menor do que o parâmetro de referência pré-especificado de 30%. Sangramento de qualquer gravidade ocorreu em 4% tomando milvexian e em 4% tomando enoxaparina. O sangramento maior ou clinicamente relevante não maior ocorreu em 1% e 2%, respectivamente; e eventos adversos graves foram relatados em 2% e 4%, respectivamente. Os autores consideraram a inibição pós-operatória do fator Xla com milvexian oral, em pacientes submetidos à artroplastia de joelho, eficaz para a prevenção de tromboembolia venosa, sendo associada a um baixo risco de sangramento¹⁰⁷.

9.7 Asundexian

O uso de anticoagulante oral de ação direta para prevenção de AVC em fibrilação atrial é limitado por preocupações com sangramento. Inibidor oral de fator de coagulação Xla (FXla) ativado por molécula pequena, o asundexian busca reduzir a trombose com efeito mínimo na hemostasia. Para determinar a dose ideal de asundexian e comparar a incidência de sangramento com a de apixabana, em pacientes com fibrilação atrial, o estudo PACIFIC-AF, randomizado, duplo-cego, de fase 2, comparou asundexian 20 mg ou 50 mg uma vez ao dia com apixabana 5 mg duas vezes ao dia em pacientes com 45 anos ou mais com fibrilação atrial, uma pontuação CHA2DS2 -VASc de pelo menos 2 em homens ou pelo menos 3 em mulheres e risco aumentado de sangramento.

Conduzido em 93 locais em 14 países, incluindo 12 países europeus, Canadá e Japão, o estudo designou aleatoriamente 755 pacientes para tratamento. Dois pacientes (designados para asundexian 20 mg) nunca tomaram nenhum medicamento do estudo, resultando em 753 pacientes incluídos na análise (249 receberam asundexian 20 mg, 254 receberam asundexian 50 mg e 250 receberam apixabana). A idade média dos participantes foi de 73,7 anos, sendo 41% mulheres, 29% com doença renal crônica e a pontuação média CHA2DS2 -VASc de 3,9 (1,3).

Os resultados indicaram que o asundexian 20 mg registrou 81% de inibição da atividade do FXla em concentrações mínimas e 90% de inibição em concentrações máximas; o asundexian 50 mg resultou em 92% de inibição em concentrações mínimas e 94% de inibição em concentrações máximas. As proporções de incidência para o desfecho primário foram 0,50 para asundexian 20 mg (3 eventos), 0,16 para asundexian 50 mg (1 evento) e 0,33 para asundexian combinado (4 eventos) versus apixabana (6 eventos). A taxa de ocorrência de qualquer evento adverso foi semelhante nos três grupos de tratamento: 47% com asundexian 20 mg, 47% com asundexian 50 mg e 49% com apixabana. Com isso, foi considerado que o asundexian, em doses de 20 mg e 50 mg, uma vez ao dia, resultou em menores taxas de sangramento em comparação com a dosagem padrão de apixabana, com inibição quase completa de FXla in vivo, em pacientes com fibrilação atrial.

REFERÊNCIAS

1. Fang J, Alderman MH. Dissociation of hospitalization and mortality trends for myocardial infarction in the United States from 1988 to 1997. *Am J Med*. 2002;113:208–14.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: A review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003;2:43–53.
3. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:I-4–I-8.

4. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: New targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:333–52.
5. Ten Cate H, Hackeng TM, de Frutos PG. Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2017;117:1265–71.
6. McLean J. The Discovery of Heparin. *Circulation.* 1959;19:75–8.
7. Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicol Sci.* 2002;66:4–6.
8. Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Research.* 2017;6:985.
9. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood.* 2014;124:1020–8.
10. Pollack CV, Peacock FW, Bernstein RA, Clark CL, Douketis J, Fermann GJ, et al. The safety of oral anticoagulants registry (SOAR): A national, ED-based study of the evaluation and management of bleeding and bleeding concerns due to the use of oral anticoagulants. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1163–70.
11. Oates JA, Wood AJJ, Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324:1565–74.
12. Couch NP. About heparin, or... Whatever happened to Jay McLean? *J Vasc Surg.* 1989;10:1–8.
13. Abildgaard U. Highly Purified Antithrombin III with Heparin Cofactor Activity Prepared by Disc Electrophoresis. *Scand J Clin Lab Investig.* 1968;21:89–91.
14. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Investig.* 1984;74:1–6.
15. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *J Thromb Haemost.* 2020;18:3142–53.
16. Huntington JA. Serpin structure, function and dysfunction: Serpin structure, function and dysfunction. *J Thromb Haemost.* 2011;9:26–34.
17. Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay J, Lormeau JC, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and ¹³C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J.* 1981;197:599–609.
18. Damus PS, Hicks M, Rosenberg RD. Anticoagulant Action of Heparin. *Nature.* 1973;246:355–7.
19. Link KP. The Discovery of Dicumarol and Its Sequels. *Circulation.* 1959;19:97–107.
20. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: Significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry.* 1978;17:1371–7.
21. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: Anticoagulants and the vitamin K–epoxide cycle. *Fed Proc.* 1978;37:2599–604.
22. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K Dependent Modifications of Glutamic Acid Residues in Prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974;71:2730–3.
23. Sackett DL. Clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:1161–6.

24. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Perez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR, et al. Four heparin preparations: Anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost.* 1976;35:586–91.
25. Fareed J, Kumar A, Walenga JM, Emanuele RM, Williamson K, Hoppensteadt D. Antithrombotic actions and pharmacokinetics of heparin fractions and fragments. *Nouv Rev Fr d'Hematol.* 1984;26:267–75.
26. Colombus Investigators. Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997;337:657–62.
27. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 1997;337:663–9.
28. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996;334:677–81.
29. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:682–7.
30. Zhou SF, Zhong WZ. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. *Molecules.* 2017;22:279.
31. Anderson AC. The Process of Structure-Based Drug Design. *Chem Biol.* 2003;10:787–97.
32. Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise XF, Bick RL, Fareed J. Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:397–407.
33. Fitzgerald D, Murphy N. Argatroban: A synthetic thrombin inhibitor of low relative molecular mass. *Coron Artery Dis.* 1996;7:455–8.
34. Oliveira AL, Viegas MF, da Silva SL, Soares AM, Ramos MJ, Fernandes PA. The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nat Rev Chem.* 2022;6:451–69.
35. Nowak G. Pharmacology of Recombinant Hirudin. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:415–24.
36. Fenton JW. Leeches to hirulogs and other thrombin-directed antithrombotics. *Hematol Oncol Clin N Am.* 1992;6:1121–9.
37. Bain J, Meyer A. Comparison of bivalirudin to lepirudin and argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015;72:S104–S109.
38. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation.* 2012;126:1630–9.
39. Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017559.
40. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:2049–58.
41. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015;95:389–404.

42. Eriksson H, Wåhlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S, Thrive Investigators. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost.* 2003;1:41–7.
43. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. Comparison of Ximelagatran with Warfarin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. *N Engl J Med.* 2003;349:1703–12.
44. Schulman S, Wåhlander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med.* 2003;349:1713–21.
45. Cully M. Ximelagatran sets the stage for NOACs. *Nat Rev Cardiol.* 2017.
46. Svendsen L, Brogli M, Lindeberg G, Stocker K. Differentiation of thrombin- and factor Xa-related amidolytic activity in plasma by means of a synthetic thrombin inhibitor. *Thromb Res.* 1984;34:457–62.
47. Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen J, Wienen W. Structure-Based Design of Novel Potent Nonpeptide Thrombin Inhibitors. *J Med Chem.* 2002;45:1757–66.
48. Milling TJ, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:86–90.
49. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz A, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:61–75.
50. Nutt E, Gasic T, Rodkey J, Gasic GJ, Jacobs JW, Friedman PA, et al. The amino acid sequence of antistasin. A potent inhibitor of factor Xa reveals a repeated internal structure. *J Biol Chem.* 1988;263:10162–7.
51. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther.* 2011;130:46–58.
52. Bertolotti L, Gusto G, Khachatryan A, Quignot N, Chaves J, Moniot A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism: A Nationwide Comparative Cohort Study in France. *Thromb Haemost.* 2022;122:1384–96.
53. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: achievements and disappointments. *Eur J Intern Med.* 2019;70:1-7.
54. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: past, present and future. *Thromb Haemost.* 2017;117:1283-1288.
55. Lin L, Zhao L, Gao N, et al. From multi-target anticoagulants to DOACs, and intrinsic coagulation factor inhibitors. *Blood Rev.* 2020;39:100615.
56. Nar H. The role of structural information in the discovery of direct thrombin and factor Xa inhibitors. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33:279-288.
57. Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ. Current and emerging direct oral anticoagulants: State-of-the-art. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:490-501.
58. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: role of the direct oral anticoagulants. *Circ Res.* 2016;118:1409-1424.
59. Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G. Safety of direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulants in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48:439-453.

60. Chan NC, Eikelboom JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood*. 2019;133:2269-2278.
61. Hirsh Raccach B, Rottenstreich A, Zacks N, et al. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing and its relation to drug levels in atrial fibrillation patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47: 550-557.
62. Tillman BF, Gruber A, McCarty OJT, Gailani D. Plasma contact factors as therapeutic targets. *Blood Rev*. 2018;32:433-448.
63. Grover SP, Mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:331-338.
64. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 1991;253:909-912.
65. Maas C, Oschatz C, Renne T. The plasma contact system 2.0. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:375-381.
66. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost*. 2016;14:28-39.
67. Spronk H, Padro T, Siland J, et al. Atherothrombosis and thromboembolism: position paper from the second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018;118(02):229-250.
68. Sorvillo N, Cherpokova D, Martinod K, Wagner DD. Extracellular DNA NET-Works with dire consequences for health. *Circ Res*. 2019;125:470-488.
69. Baker CJ, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate in thrombosis, hemostasis, and inflammation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:18-25.
70. Wheeler AP, Gailani D. The intrinsic pathway of coagulation as a target for antithrombotic therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:1099-1114.
71. Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: an update. *Sem Thromb Hemost*. 2013;39:621-631.
72. Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;167:304-326.
73. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000;342:696-701.
74. Yang DT, Flanders MM, Kim H, Rodgers GM. Elevated factor XI activity levels are associated with an increased odds ratio for cerebrovascular events. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:411-415.
75. Houlihan LM, Davies G, Tenesa A, et al. Common variants of large effect in F12, KNG1, and HRG are associated with activated partial thromboplastin time. *Am J Hum Genet*. 2010;86:626-631.
76. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood*. 2010;116:4684-4692.

77. Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits. *Blood*. 2014;123:2102-2107.
78. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, 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. *Lancet*. 2014;383:955-962.
79. Weitz JI, Fredenburgh JC. Factors XI and XII as targets for new anticoagulants. *Front Med*. 2017;4:19.
80. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, Weitz JI. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:333-352.
81. Al Horani RA. Targeting factor XI(a) for anticoagulation therapy: a patent landscape. *Pharm Pat Anal*. 2020;9:39-55.
82. Crosby JR, Marzec U, Revenko AS, et al. Antithrombotic effect of antisense factor XI oligonucleotide treatment in primates. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1670-1678.
83. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232-240.
84. Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood*. 2010;116:3981-3989.
85. Tucker EI, Marzec UM, White TC, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood*. 2009;113:936-944.
86. David T, Kim YC, Ely LK, et al. Factor XIa-specific IgG and a reversal agent to probe factor XI function in thrombosis and hemostasis. *Sci Transl Med*. 2016;8:353ra112.
86. Schaefer M, Buchmueller A, Dittmer F, Straßburger J, Wilmen A. Allosteric inhibition as a new mode of action for BAY 1213790, neutralizing antibody targeting the activated form of coagulation factor XI. *J Mol Biol*. 2019;431:4817-4833.
87. Schumacher WA, Seiler SE, Steinbacher TE, et al. Antithrombotic and hemostatic effects of a small molecule factor XIa inhibitor in rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;570:167-174.
88. Wong PC, Quan ML, Watson CA, et al. In vitro, antithrombotic and bleeding time studies of BMS-654457, a small-molecule, reversible and direct inhibitor of factor XIa. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:416-423.
89. Sakimoto S, Hagio T, Yonetomi Y, et al. Abstract WP286: ONO- 8610539, an injectable small-molecule inhibitor of blood coagulation factor XIa, improves cerebral ischemic injuries associated with photothrombotic occlusion of rabbit middle cerebral artery. *Stroke*. 2017;48:AWP286-AWP.
90. Sachetto ATA, Mackman N. Modulation of the mammalian coagulation system by venoms and other proteins from snakes, arthropods, nematodes and insects. *Thromb Res*. 2019;178:145-154.
91. Weitz JI, Chan NC. Advances in antithrombotic therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:7-12.
92. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
93. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:219-229.

94. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529.
95. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
96. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171:685-694.
97. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365-1371.
98. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339-352.
99. Liu Q, Bethune C, Dessouki E, Gundy J, Monia BP, Bhanot S. ISISFXI- Rx, a novel and specific antisense inhibitor of factor XI, caused a significant reduction in FXI antigen and activity and increased aPTT without causing bleeding in healthy volunteers. *Blood*. 2011;118: 209.
100. Bethune C, Walsh M, Jung B, Yu R, Geary RS, Bhanot S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ionis-FXIRx, an antisense inhibitor of factor XI, in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Blood*. 2017;130:1116.
101. Prakash TP, Graham MJ, Yu J, et al. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:8796-8807.
102. Thomas D, Thelen K, Kraff S, et al. BAY 1213790, a fully human IgG1 antibody targeting coagulation factor XIa: first evaluation of safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:242-253.
103. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: The FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130-139.
104. Koch AW, Schiering N, Melkko S, et al. MAA868, a novel FXI antibody with a unique binding mode, shows durable effects on markers of anticoagulation in humans. *Blood*. 2019;133:1507-1516.
105. Papi A, Stapleton RD, Shore PM, Bica MA, Chen Y, Larbig M, Welte T. Efficacy and Safety of Garadacimab in Combination with Standard of Care Treatment in Patients with Severe COVID-19. *Lung*. 2023;201(2):159-170.
106. Lorentz CU, Verbout NG, Wallisch M, et al. Contact activation inhibitor and factor XI antibody, AB023, produces safe, dose-dependent anticoagulation in a phase 1 first-in-human trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2019;39:789-809.
107. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, Mahaffey KW, Notani RS, Roberts R, Segers A, Raskob GE; AXIOMATIC-TKR Investigators. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2161-2172.
108. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399(10333):1383-1390.