

## CAPÍTULO 58

### ARTIGO DE REVISÃO

# NOVAS PERSPECTIVAS NA INIBIÇÃO DOS FATORES XI E XII E A EVOLUÇÃO DA ANTICOAGULAÇÃO

**Autor Principal****Letícia Alves Boni Fonseca****Coautores**Carolina Yamaguti Chaud  
Simone Carvalho Simonini  
Ana Paula Ruthes  
Joice Pereira Soares  
Roberto Ferrari Junior

**Resumo** A gestão de eventos trombóticos permanece como um dos maiores desafios da medicina, visto que a trombose se configura como a principal causa de mortalidade global e uma das metas prioritárias da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle de doenças não transmissíveis. Historicamente, a anticoagulação dependeu de agentes com múltiplos alvos, como a heparina e os antagonistas da vitamina K, que, apesar de eficazes, impunham limitações severas devido à necessidade de monitoramento constante e ao risco inerente de hemorragias graves. Nas últimas décadas, a introdução dos anticoagulantes orais diretos, conhecidos pela sigla DOACs, marcou uma mudança profunda na prática clínica ao oferecerem farmacocinética previsível e maior conveniência terapêutica em indicações como fibrilação atrial e tromboembolismo venoso. Porém, a persistência de complicações hemorrágicas e as restrições de uso em pacientes com insuficiência renal terminal ou válvulas mecânicas evidenciam que a busca pelo anticoagulante ideal — capaz de prevenir a trombose sem comprometer a hemostasia fisiológica — ainda não foi concluída. Nesse cenário, o sistema de contato, composto pelos fatores XI e XII, surgiu como um alvo promissor para o desenvolvimento de terapias de nova geração. Estudos epidemiológicos e modelos animais demonstraram que a deficiência desses fatores confere proteção contra a formação de trombos patológicos sem acarretar diáteses hemorrágicas significativas, sugerindo a possibilidade de dissociar o risco de sangramento da eficácia antitrombótica. Atualmente, diversas classes de agentes, incluindo oligonucleotídeos antisense, anticorpos monoclonais e pequenas moléculas, estão em fases avançadas de investigação clínica. Estes novos fármacos visam preencher as lacunas deixadas pelos tratamentos tradicionais, prometendo uma abordagem mais segura para populações de alto risco e para a anticoagulação associada a dispositivos médicos. O conhecimento profundo da fisiopatologia molecular desses alvos é, portanto, indispensável para que o profissional de saúde consiga otimizar os desfechos clínicos e garantir a segurança do paciente em um panorama terapêutico em rápida evolução.

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

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO E IMPACTO SISTÊMICO DA TROMBOSE

A trombose vascular não é apenas um evento mecânico de obstrução, mas a manifestação final de um complexo desequilíbrio nos processos de hemostasia secundária que repercute em altas taxas de morbidade e mortalidade em escala mundial. Na rotina das unidades de terapia intensiva e enfermarias cardiológicas, a incidência desses eventos é alarmante, manifestando-se principalmente por meio do infarto do miocárdio, que atinge cerca de 5 em cada 1.000 indivíduos anualmente, e do acidente vascular cerebral, com prevalência estimada entre 1,3 e 4,1 por 1.000 pessoas. O tromboembolismo venoso (TEV), englobando a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, completa esse quadro crítico, afetando de 1 a 3 indivíduos por 1.000 a cada ano.

A distinção entre o tratamento arterial e venoso fundamenta-se na natureza biológica do trombo formado. Enquanto a oclusão arterial é majoritariamente dependente da ativação plaquetária, exigindo o uso de antiplaquetários, os eventos venosos decorrem da formação de redes de fibrina impulsionadas pela cascata de coagulação, o que torna os anticoagulantes as ferramentas fundamentais tanto para a profilaxia quanto para o tratamento. Em um indivíduo saudável, a hemostasia funciona como um mecanismo de proteção que interrompe sangramentos após agressões vasculares por meio da formação controlada de coágulos. Entretanto, em circunstâncias patológicas, esse sistema é ativado de forma indesejada no interior dos vasos, resultando em trombos que podem levar à isquemia tecidual e falência orgânica.

## 2. A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA TERAPIA ANTICOAGULANTE

### 2.1 A descoberta e a purificação da heparina

A trajetória dos anticoagulantes iniciou-se de forma acidental no começo do século XX, mudando permanentemente o manejo clínico das doenças vasculares. Em 1916, Jay McLean, um estudante de medicina da Universidade Johns Hopkins, identificou propriedades anticoagulantes potentes ao isolar extratos de fígado de cães. O composto, posteriormente denominado heparina devido à sua origem hepática, demorou quase duas décadas para ser purificado de forma a permitir o uso seguro em humanos.

A compreensão do mecanismo de ação da heparina não fracionada (HNF) só foi alcançada na década de 1970, quando se revelou que ela não agia diretamente nos fatores de coagulação, mas sim como um acelerador de um inibidor natural do corpo: a antitrombina. A antitrombina é uma serina protease que antagoniza principalmente o fator Xa (FXa) e a trombina (fator IIa). Quando a HNF, composta

por cadeias polissacarídicas polimórficas, se liga à antitrombina através de uma sequência específica de pentassacarídeos, ela potencializa a atividade desse inibidor em quase 1.000 vezes. O complexo formado degrada os fatores de coagulação ativos e os remove da circulação, interrompendo a formação do coágulo de forma altamente eficaz.

## 2.2 Antagonistas da vitamina K

Paralelamente aos avanços com a heparina, a década de 1930 trouxe outra descoberta fundamental motivada por um fenômeno observado na pecuária. O bioquímico Karl Paul Link investigou a morte súbita de gado que consumia feno estragado de trevo doce, descobrindo que o apodrecimento da planta produzia um componente tóxico. Em 1939, foi extraído o dicumarol, o primeiro antagonista da vitamina K (AVK).

O mecanismo de ação dos AVKs é fundamentalmente diferente do mecanismo das heparinas. Na corrente sanguínea, essas substâncias competem com a enzima vitamina K epóxido redutase, responsável pela reciclagem da vitamina K. Como diversos fatores de coagulação (II, VII, IX e X) são zimogênios inativos que dependem da vitamina K para se transformarem em enzimas ativas, a depleção dessa vitamina circulante impede a produção de fatores funcionais. A grande vantagem inicial dos AVKs, especialmente da varfarina (introduzida na década de 1960), foi a possibilidade de administração oral, o que permitiu o tratamento prolongado e domiciliar de eventos tromboembólicos. Abaixo, a Tabela 1 apresenta uma comparação estrutural e funcional entre essas duas classes pioneiras.

**Tabela 1** – Comparação entre anticoagulantes de primeira geração

<b>Critério de Comparação</b>	<b>Heparina Não Fracionada (HNF)</b>	<b>Antagonistas da Vitamina K (Ex.: Varfarina)</b>
<b>Via de Administração</b>	Parenteral (Intravenosa ou Subcutânea)	Oral
<b>Início de Ação</b>	Imediato	Lento (depende da meia-vida dos fatores)
<b>Mecanismo Primário</b>	Ativação da Antitrombina	Inibição da Vitamina K Epóxido Redutase
<b>Alvos Principais</b>	Trombina (IIa) e Fator Xa	Fatores II, VII, IX e X

<b>Critério de Comparação</b>	<b>Heparina Não Fracionada (HNF)</b>	<b>Antagonistas da Vitamina K (Ex.: Varfarina)</b>
<b>Necessidade de Monitoramento</b>	Sim (TTPa)	Sim (RNI/TP)
<b>Principais Riscos</b>	Sangramento, Trombocitopenia (HIT)	Sangramento, Teratogenicidade

A Tabela 1 sintetiza as divergências fundamentais entre os primeiros agentes disponíveis, destacando que, enquanto a heparina oferece rapidez necessária em ambientes de internação, os AVKs proporcionaram a base para a terapia de longo prazo, apesar de seus desafios de manejo.

### **2.3 O refinamento das heparinas: do fracionamento químico à previsibilidade clínica**

A evolução tecnológica na área da hematologia, ocorrida entre as décadas de 1960 e 1970, foi impulsionada por uma compreensão crescente sobre o papel devastador da trombose em patologias como o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio e o tromboembolismo venoso. Esse período de intensa investigação permitiu a identificação individual dos componentes da cascata de coagulação, o que proporcionou uma base mecanicista sólida para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse cenário, diversos grupos de pesquisa na Europa e nos Estados Unidos dedicaram-se ao aprimoramento da heparina não fracionada, buscando reduzir suas limitações biológicas.

O resultado desse esforço foi a criação das heparinas de baixo peso molecular (HBPM), obtidas por meio do fracionamento ou divisão química da heparina convencional. Essas moléculas possuem aproximadamente um terço do tamanho original, o que altera significativamente sua interação com os componentes do sangue. Embora o mecanismo de ação primordial permaneça vinculado à ativação da antitrombina, as HBPM apresentam uma resposta anticoagulante consideravelmente mais previsível e um perfil de segurança superior, com menor incidência de efeitos colaterais.

A padronização dessas preparações e a realização de ensaios clínicos robustos permitiram que agentes como a enoxaparina substituíssem a heparina não fracionada na maioria das indicações clínicas. A possibilidade de administração por via subcutânea em doses fixas, sem a necessidade de monitoramento laboratorial constante, transformou o manejo do paciente com tromboembolismo venoso. Essa praticidade terapêutica viabilizou, pela primeira vez, o tratamento de pacientes em regime ambulatorial, evitando internações prolongadas e reduzindo os custos para o sistema de saúde.

## 2.4 A era da especificidade molecular: inibidores sintéticos e alvos seletivos

O avanço exponencial da biotecnologia permitiu que o desenvolvimento de fármacos deixasse de ser um processo de descoberta acidental para se tornar uma engenharia de precisão. Químicos estruturais passaram a projetar moléculas capazes de se acoplar especificamente ao sítio ativo de enzimas da coagulação, funcionando em um modelo de encaixe perfeito. Essa alta seletividade é responsável pela redução de efeitos indesejados e pela diminuição de interações medicamentosas complexas.

Um exemplo notável dessa evolução é o fondaparinux, uma pequena molécula sintética baseada na sequência de pentassacarídeos da heparina, que atua como o primeiro inibidor seletivo do fator Xa dependente da antitrombina. Diferente das heparinas derivadas de fontes biológicas, o fondaparinux possui uma farmacocinética altamente estável, o que dispensa ajustes de dose frequentes e monitoramento intensivo. No campo dos inibidores diretos, o argatroban, derivado da L-arginina, demonstrou capacidade de bloquear o sítio ativo da trombina de forma independente da antitrombina, oferecendo uma alternativa crucial para o manejo da anticoagulação.

A natureza também serviu como fonte de inspiração para a biotecnologia farmacêutica, por meio do estudo de toxinas presentes em animais hematófagos, como carrapatos, cobras e sanguessugas. A bivalirudina, por exemplo, é um análogo sintético da hirudina, substância encontrada na saliva de sanguessugas. Este fármaco atua como um inibidor direto da trombina e foi introduzido na prática clínica como uma opção segura e eficaz para pacientes que desenvolvem trombocitopenia induzida por heparina. Apesar de todos esses benefícios técnicos, agentes como o fondaparinux, o argatroban e a bivalirudina ainda apresentam a restrição de exigirem a via parenteral para sua administração. Para sintetizar essas propriedades, a Tabela 2 apresenta os principais inibidores de segunda e terceira geração que pavimentaram o caminho para a moderna terapia antitrombótica.

**Tabela 2 – Propriedades dos inibidores parenterais seletivos**

Agente	Origem / Natureza	Alvo Principal	Dependência de Antitrombina	Indicação Principal
<b>Enoxaparina</b>	Derivado Biológico (HBPM)	FXa e IIa (proporção 3:1)	Sim	Profilaxia e tratamento de TEV
<b>Fondaparinux</b>	Sintético	Fator Xa	Sim	Alternativa à HBPM em TEV

<b>Agente</b>	<b>Origem / Natureza</b>	<b>Alvo Principal</b>	<b>Dependência de Antitrombina</b>	<b>Indicação Principal</b>
<b>Argatroban</b>	Derivado de L-arginina	Trombina (IIa)	Não	Anticoagulação na HIT
<b>Bivalirudina</b>	Análogo da Hirudina	Trombina (IIa)	Não	Intervenção Coronária e HIT

Conforme detalhado na Tabela 2, a transição para agentes mais específicos permitiu o manejo de condições clínicas complexas, embora a dependência de injeções continuasse a ser um limitador para o tratamento crônico.

### **2.5 A revolução dos anticoagulantes orais diretos (DOACs)**

A busca por uma alternativa que unisse a conveniência da via oral dos antagonistas da vitamina K com a rapidez e previsibilidade das heparinas culminou no desenvolvimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs). Antes dessa inovação, os pacientes admitidos com quadros trombóticos necessitavam de uma transição complexa de cinco a sete dias com heparina parenteral até que o efeito dos AVKs se estabilizasse, período no qual o risco de sangramento era elevado devido à sobreposição de fármacos.

Os DOACs superaram esse obstáculo ao oferecerem um início de ação rápido e uma janela terapêutica mais ampla, dispensando o monitoramento laboratorial de rotina. Desde sua introdução em 2010, esses agentes substituíram progressivamente a varfarina na prática clínica. O primeiro fármaco dessa classe a ser testado, o ximelagatran, foi desenvolvido por meio de modelagem computacional. No entanto, sua trajetória foi interrompida devido à toxicidade hepática observada em ensaios clínicos, manifestada pela elevação assintomática de transaminases, o que levou à sua retirada do mercado e alertou para a necessidade de rigorosa avaliação de segurança.

Posteriormente, o dabigatran foi desenvolvido como um potente inibidor direto da trombina, utilizando uma estrutura química que permite sua absorção oral eficiente na forma de pró-fármaco. Simultaneamente, o fator Xa foi identificado como um alvo estratégico por estar posicionado em um ponto de convergência crucial da cascata de coagulação. A partir dessa premissa, surgiram inibidores do fator Xa como a rivaroxabana, a apixabana e a edoxabana, que hoje dominam o cenário das prescrições médicas para o tratamento do tromboembolismo venoso e a prevenção de AVC na fibrilação atrial.

### 3. EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E OS DESAFIOS DA PRÁTICA CONTEMPORÂNEA

O ritmo acelerado de desenvolvimento desses novos agentes transformou a base da terapia anticoagulante, que permaneceu estática por mais de meio século. Enquanto os tratamentos tradicionais possuíam múltiplos alvos, a nova geração foca em inibições únicas e específicas, proporcionando maior segurança. Ensaios clínicos de fase 3, que envolveram mais de 100.000 participantes, consolidaram os DOACs como agentes pelo menos tão eficazes quanto os AVKs, com o benefício adicional de reduzirem significativamente o risco de hemorragias fatais, como a hemorragia intracraniana.

Apesar do sucesso clínico, a utilização dos DOACs não é isenta de riscos, sendo o sangramento ainda o seu efeito colateral mais preocupante. Esse temor frequentemente resulta no subuso da profilaxia em pacientes elegíveis com fibrilação atrial ou no uso inadequado de doses reduzidas, o que pode comprometer a eficácia do tratamento. Além disso, persistem populações nas quais o uso de DOACs é contraindicado ou carece de evidências, como pacientes com doença renal terminal e portadores de válvulas cardíacas mecânicas. Existe, portanto, uma necessidade contínua de novos anticoagulantes que apresentem menor depuração renal e capacidade de mitigar a coagulação desencadeada por dispositivos médicos, como cateteres e próteses valvulares.

### 4. A CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE CONTATO PARA A PATOGÊNESE DA TROMBOSE

A compreensão dos mecanismos que desencadeiam a formação de trombos patológicos passou por uma revisão profunda com a reavaliação do sistema de contato. Este sistema é estruturalmente composto pelo fator XII (FXII), pela pré-caliceína (PK) e pelo cininogênio de alto peso molecular (HK). Embora historicamente tenha sido considerado um componente auxiliar da coagulação, o fator XI (FXI) é atualmente integrado a este grupo por sua capacidade de se ligar ao HK, ser ativado pelo fator XII ativado (FXIIa) e, subsequentemente, ativar o fator IX. Essa interação estabelece uma conexão direta e funcional entre o sistema de contato e a via intrínseca da cascata de coagulação.

O processo de iniciação desse sistema requer uma etapa de autoativação, que ocorre de forma eficiente na presença de poliânions. Uma vez que o FXII se autoativa, ele promove a ativação da pré-caliceína ligada ao cininogênio de alto peso molecular, resultando na geração de caliceína (Ka). A caliceína, por sua vez, exerce uma retroalimentação positiva ao ativar reciprocamente o FXII, consolidando um ciclo de amplificação que impulsiona a resposta trombótica. O FXIIa resultante desse ciclo ativa o FXI, conduzindo a sinalização para a via distal da coagulação e forçando uma revisão do modelo básico de cascata estabelecido na década de 1960.

#### 4.1 Mecanismos de ativação biológica e poliânions naturais

Por muito tempo, a relevância clínica do sistema de contato foi subestimada porque seus únicos ativadores conhecidos eram superfícies exógenas, como o caulim e o ácido eláico, utilizados primordialmente em ensaios laboratoriais para determinar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). No entanto, investigações recentes demonstraram que poliânions naturais presentes no microambiente vascular servem como potentes ativadores biológicos. Esses compostos incluem fragmentos de DNA e RNA, polifosfatos liberados pelos grânulos densos das plaquetas ativadas e proteínas que sofreram processos de desnaturação.

Esses mediadores são gerados em sítios de inflamação, infecção ou intensa ativação celular. Um exemplo crítico reside nas armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que consistem em redes de DNA, histonas e proteínas intracelulares expelidas por neutrófilos ativados para combater patógenos, mas que acabam por fornecer uma superfície aniônica para a ativação da via de contato. Dessa forma, processos biológicos intrínsecos permitem que a via de contato participe ativamente tanto da homeostasia quanto, de forma mais proeminente, da trombose patológica. Para organizar a função de cada componente discutido, a Tabela 3 detalha as funções biológicas no sistema de contato.

**Tabela 3** – Componentes e funções do sistema de contato na coagulação

<b>Componente</b>	<b>Papel Funcional Principal</b>	<b>Mecanismo de Interação</b>
<b>Fator XII (FXII)</b>	Iniciador do sistema de contato	Autoativação em superfícies aniônicas e ativação da PK.
<b>Pré-caliceína (PK)</b>	Amplificador do ciclo	Convertida em caliceína para ativar reciprocamente o FXII.
<b>Cininogênio (HK)</b>	Cofator de ligação	Facilita a ancoragem da PK e do FXI às superfícies de ativação.
<b>Fator XI (FXI)</b>	Elo com a via intrínseca	Ativado pelo FXIIa ou pela trombina para impulsionar a geração de fibrina.

A Tabela 3 evidencia como a interação entre esses fatores cria um mecanismo de resposta rápida à lesão vascular ou à inflamação, servindo como base para novas intervenções farmacológicas.

## 4.2 Evidências epidemiológicas e modelos experimentais

A ausência de distúrbios hemorrágicos graves em indivíduos com deficiências congênitas de FXII, HK ou PK foi, durante décadas, um motivo para o desinteresse clínico por esses fatores. Pacientes sem FXII não apresentam sangramentos anormais, e o próprio paciente índice dessa descoberta, John Hageman, faleceu em decorrência de uma embolia pulmonar, o que reforça a natureza pró-trombótica, e não hemostática, dessa via. No caso do fator XI, a deficiência congênita, conhecida como hemofilia C, resulta em uma tendência hemorrágica leve e raramente espontânea, ocorrendo geralmente após traumas significativos ou procedimentos cirúrgicos.

Por outro lado, os níveis circulantes de FXI apresentam uma correlação direta com o risco de eventos isquêmicos. Indivíduos com deficiência de FXI possuem menor incidência de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral isquêmico, enquanto níveis elevados deste fator estão associados a um aumento no risco dessas patologias. Estudos de associação genômica também confirmam que polimorfismos nos genes que codificam o FXII e a PK estão ligados ao prolongamento do TTPa, reforçando o envolvimento desses elementos na estabilidade do coágulo.

A validação definitiva veio de modelos animais, onde camundongos deficientes em FXII ou FXI exibem um tempo de sangramento normal após amputação da cauda, mas mostram uma formação de trombos significativamente atenuada em locais de lesão arterial ou venosa. O uso de anticorpos direcionados contra esses fatores ou a redução de seus níveis por meio de oligonucleotídeos antisense (ASO) demonstrou eficácia na prevenção de oclusões em enxertos vasculares e cateteres venosos centrais em modelos de primatas e coelhos.

## 5. ESTRATÉGIAS PARA POTENCIALIZAR A SEGURANÇA ANTITROMBÓTICA

O maior desafio na busca por novos anticoagulantes reside na dificuldade de dissociar a hemostasia fisiológica, necessária para evitar hemorragias, do processo de trombose patológica. Embora os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tenham reduzido o risco de hemorragia intracraniana em 50% em comparação aos antagonistas da vitamina K, a taxa anual de sangramentos maiores em pacientes idosos com fibrilação atrial ainda se mantém próxima a 3%.

Neste cenário, o sistema de contato surgiu como o alvo ideal para uma nova geração de fármacos. A escolha entre focar no FXI ou no FXII envolve considerações distintas de eficácia e segurança. O FXI parece ser um alvo mais robusto devido aos fortes dados epidemiológicos que ligam seus níveis ao risco de trombose. Por outro lado, o FXII poderia oferecer um perfil de segurança ainda mais elevado, dada a completa ausência de risco hemorrágico em sua deficiência. Essa diferença reside no fato de que o FXI possui um papel direto na via intrínseca através de sua

reativação pela trombina, enquanto o FXII atua primordialmente em resposta a ativadores de contato externos ou patológicos.

### 5.1 Diversidade de agentes e propriedades farmacológicas

Atualmente, o desenvolvimento de novos anticoagulantes abrange diversas classes farmacológicas, cada uma com propriedades específicas que determinam sua aplicabilidade clínica. Há uma concentração maior de agentes direcionados ao FXI, motivada pela preocupação de que a ativação do FXI pela própria trombina pudesse anular o efeito terapêutico de um inibidor exclusivo do FXII. As principais classes em investigação são detalhadas na Tabela 4, focando em suas características farmacocinéticas e vias de administração.

**Tabela 4** – Propriedades farmacológicas das novas classes de anticoagulantes

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Exemplo de Agente</b>	<b>Via de Admissão</b>	<b>Início de Ação</b>	<b>Meia-vida</b>
<b>Oligonucleotídeos Antisense (ASO)</b>	IONIS-FXI Rx	Subcutânea	Lento (3-4 semanas)	Longa (semanas)
<b>Anticorpos Monoclonais</b>	Osocimabe	Intravenosa / Subcutânea	Rápido	Longa (20-40 dias)
<b>Pequenas Moléculas</b>	Milvexian / Asundexian	Oral / Parenteral	Rápido	Curta (<24 horas)

## 6. PERSPECTIVAS CLÍNICAS E LACUNAS TERAPÊUTICAS NO CENÁRIO ATUAL

A carga global das doenças trombóticas é avassaladora, sendo responsável por uma em cada quatro mortes em todo o mundo. Com o envelhecimento progressivo da população, a prevalência dessas patologias tende a aumentar, consolidando a terapia anticoagulante como um fundamento indispensável para a preservação da vida e da funcionalidade dos pacientes. Embora os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tenham substituído com sucesso os antagonistas da vitamina K na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) em pacientes com fibrilação atrial e no manejo do tromboembolismo venoso, o campo da anticoagulação ainda enfrenta desafios significativos.

A expansão das indicações dos DOACs incluiu a inibição de via dupla, onde a combinação de rivaroxabana em baixa dose com aspirina demonstrou superioridade na redução de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com doença arterial coronariana ou periférica estável. Entretanto, o custo elevado desses agentes, embora tenda a diminuir com o surgimento de genéricos, e a

persistência de complicações hemorrágicas em sítios anatômicos específicos, como os tratos gastrointestinal e geniturinário, limitam sua aceitação universal. O receio de sangramentos graves frequentemente induz os profissionais a prescreverem doses subjacentes às recomendadas, o que compromete a eficácia preventiva e expõe o paciente a riscos isquêmicos desnecessários.

### **6.1 Desafios em populações com disfunção renal e válvulas mecânicas**

A gestão da anticoagulação em pacientes com insuficiência renal crônica representa uma das situações mais complexas da medicina cardiovascular. Diferente dos antagonistas da vitamina K, os DOACs dependem da eliminação renal em variados graus, o que eleva o risco de acúmulo do fármaco e hemorragias em indivíduos com depuração reduzida. Em pacientes com doença renal terminal (DRT) sob hemodiálise, as evidências sobre a segurança da apixabana e rivaroxabana ainda são raras, baseando-se em coortes limitadas que não demonstram uma redução clara de sangramentos intracranianos ou gastrointestinais em comparação à varfarina.

Além da questão renal, existem grupos nos quais os DOACs são formalmente contraindicados. Pacientes portadores de válvulas cardíacas mecânicas e indivíduos com síndrome antifosfolípídica (SAF) de alto risco — caracterizados pela positividade tripla de anticorpos — apresentam desfechos desfavoráveis com o uso de inibidores diretos da trombina ou do fator Xa. Ensaios clínicos demonstraram que o uso de dabigatrana em válvulas mecânicas resultou em maior incidência de eventos tromboembólicos e hemorrágicos, enquanto a rivaroxabana falhou em prevenir a recorrência de trombose na SAF em comparação aos antagonistas da vitamina K. Surge, assim, a necessidade de agentes com depuração extra-renal e eficácia na mitigação da coagulação induzida por dispositivos médicos, como cateteres e oxigenadores extracorpóreos.

## **7. ENSAIOS CLÍNICOS COM INIBIDORES DE FATORES DE CONTATO**

A investigação clínica de novos anticoagulantes inicia-se estrategicamente em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, como a artroplastia total de joelho, devido ao alto risco intrínseco de tromboembolismo venoso pós-operatório. Essa população permite a avaliação precisa da dose-resposta e da segurança hemorrágica por meio de venografias de rotina. Atualmente, os inibidores do fator XI e XII encontram-se em diversos estágios de maturação, com uma predominância de estudos focados no fator XI.

### **7.1 Oligonucleotídeos antisense: o pioneirismo do IONIS-FXI Rx**

O IONIS-FXI Rx (também identificado como IONIS416858) destaca-se como o medicamento mais avançado nesta classe. Em estudos de fase 1, a administração subcutânea deste agente reduziu os níveis de fator XI de maneira dependente da dose, com um efeito máximo alcançado entre a terceira e quarta semana de tratamento. No ensaio de fase 2 envolvendo pacientes submetidos à artroplastia de

joelho, a dose de 300 mg de IONIS-FXI Rx demonstrou uma incidência de eventos tromboembólicos de apenas 4%, significativamente inferior aos 30% observados com a enoxaparina, sem aumentar a taxa de sangramentos clinicamente relevantes.

A aplicação deste oligonucleotídeo em pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise também foi explorada em estudos piloto, revelando que doses semanais de 200 a 300 mg conseguem reduzir a atividade do fator XI em mais de 50%. Inspeções visuais indicaram uma menor formação de coágulos nas membranas e armadilhas de ar do circuito de diálise, sugerindo um benefício adicional no manejo desses pacientes complexos. A evolução para o IONIS-FXI-LRx, um agente de segunda geração conjugado à N-acetil galactosamina, promete aumentar a potência e permitir administrações mensais com menor volume, reduzindo reações no local da injeção.

## **7.2 Anticorpos monoclonais e a inibição direta do fator XIa**

Entre os anticorpos monoclonais, o osocimabe (BAY 1213790) e o abelacimabe (MAA868) representam abordagens distintas de bloqueio enzimático. O osocimabe, um anticorpo IgG1 totalmente humano, liga-se ao domínio catalítico do fator XIa, bloqueando sua atividade funcional. No estudo de fase 2 FOXTROT, doses pré-operatórias de osocimabe mostraram-se superiores à enoxaparina na prevenção de tromboembolismo venoso, com perfis de sangramento comparáveis aos da apixabana.

O abelacimabe, por sua vez, possui um mecanismo de ação duplo: liga-se ao domínio catalítico do fator XI, bloqueando-o na conformação de zimogênio e impedindo sua ativação pelo fator XIIa ou pela trombina, além de inibir o fator XIa já formado. Em voluntários saudáveis, o fármaco demonstrou meia-vida prolongada de até 28 dias e um prolongamento do TTPa dependente da dose, sem registro de eventos hemorrágicos ou reações de hipersensibilidade.

## **7.3 Pequenas moléculas orais: milvexian e asundexian**

A busca por inibidores orais potentes resultou no desenvolvimento do milvexian e do asundexian. O milvexian é uma pequena molécula que se liga reversivelmente ao sítio ativo do fator XIa. No estudo AXIOMATIC-TKR, o uso pós-operatório de milvexian em doses de até 200 mg duas vezes ao dia resultou em uma redução expressiva de eventos tromboembólicos em comparação à enoxaparina, mantendo taxas de sangramento extremamente baixas.

O asundexian foi avaliado no estudo PACIFIC-AF, que comparou este inibidor oral com a apixabana em pacientes idosos com fibrilação atrial e risco aumentado de sangramento. Os resultados foram contundentes: o asundexian, em doses de 20 mg e 50 mg, promoveu uma inibição quase completa da atividade do fator XIa e resultou em taxas de sangramento significativamente menores do que a dosagem padrão de apixabana. A síntese dos principais resultados desses estudos clínicos é

apresentada na Tabela 5, permitindo uma comparação técnica entre as diferentes abordagens de inibição.

**Tabela 5** – Resumo dos ensaios clínicos de fase 2 com inibidores de fatores de contato

<b>Agente</b>	<b>População do Estudo</b>	<b>Comparador</b>	<b>Desfecho de Eficácia (TEV/AVC)</b>	<b>Desfecho de Segurança (Sangramento)</b>
<b>IONIS-FXI Rx</b>	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	4% (dose 300mg) vs 30% (Enoxaparina)	3% vs 8% (sem diferença estatística)
<b>Osocimabe</b>	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	11,3% (pré-op) vs 26,3% (Enoxaparina)	4,7% vs 5,9%
<b>Milvexian</b>	Artroplastia de Joelho	Enoxaparina	12% (média) vs 21% (Enoxaparina)	1% (sangramento maior) vs 2%
<b>Asundexian</b>	Fibrilação Atrial	Apixabana	Inibição de >90% do FXIa	Redução significativa vs Apixabana
<b>Garadacimabe</b>	COVID-19 Grave	Placebo + SOC	Sem diferença na mortalidade	Seguro, sem eventos hemorrágicos

Conforme detalhado na Tabela 5, os dados emergentes sustentam a hipótese de que a inibição dos fatores de contato pode oferecer uma proteção antitrombótica eficaz com um risco hemorrágico consideravelmente reduzido em relação às terapias atuais.

## **8. AGENTES DE PRECISÃO: INIBIÇÃO SELETIVA E MECANISMOS ALTERNATIVOS**

A diversificação dos alvos terapêuticos dentro do sistema de contato permitiu o surgimento de moléculas com mecanismos de ação altamente específicos, que buscam isolar a proteção contra a trombose da interferência na hemostasia básica.

### 8.1 Garadacimabe (CSL312) e a modulação da caliceína-cinina

O garadacimabe representa uma evolução significativa nos anticorpos monoclonais, sendo uma variante de afinidade amadurecida do anticorpo 3F7. Trata-se de uma imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humana que exerce sua função inibindo a via caliceína-cinina ao nível do fator XIIa. Esta propriedade despertou interesse não apenas na área hematológica, mas também como uma estratégia protetora para mitigar a progressão de doenças inflamatórias graves, como a COVID-19.

Em um estudo de fase 2, o garadacimabe foi administrado em dose única intravenosa de 700 mg em pacientes hospitalizados com quadros graves de COVID-19. Embora os resultados primários não tenham demonstrado uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas ou na necessidade de intubação traqueal quando comparado ao tratamento padrão, o perfil de segurança foi exemplar. Não houve registro de mortes ou eventos hemorrágicos relacionados ao fármaco, mesmo em pacientes que utilizavam heparina concomitantemente. A observação de um prolongamento transitório do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) confirmou o engajamento do alvo molecular sem comprometer a integridade hemostática.

### 8.2 Xisomabe (AB203) e o bloqueio do domínio *apple 2*

O xisomabe é uma versão humanizada do anticorpo 14E11, que possui uma afinidade específica pelo domínio *apple 2* do fator XI. O diferencial deste agente reside na sua seletividade: ele inibe a ativação do fator XI mediada pelo fator XIIa, mas não interfere na ativação impulsionada pela trombina. Dessa forma, o xisomabe atua indiretamente como um inibidor do fator XIIa ao bloquear o seu substrato no sistema de contato.

Nos estudos iniciais de fase 1, o xisomabe demonstrou um prolongamento do TTPa dependente da dose, apresentando uma farmacocinética interessante. Em doses baixas, sua meia-vida é curta devido à rápida ligação e saturação do fator XI circulante. Uma vez que os sítios de ligação estão saturados, a meia-vida do fármaco aumenta significativamente, refletindo uma depuração mais lenta do complexo anticorpo-fator XI, o que pode favorecer esquemas posológicos mais espaçados na prática clínica futura.

## 9. INIBIDORES ORAIS DE PEQUENA MOLÉCULA: EFICÁCIA CLÍNICA COMPROVADA

A transição para agentes de uso oral é fundamental para a viabilidade do tratamento crônico fora do ambiente hospitalar. O milvexian e o asundexian surgem como os principais expoentes desta categoria.

### 9.1 Milvexian e o estudo AXIOMATIC-TKR

O milvexian atua como um inibidor seletivo e reversível do sítio ativo do fator XIa. A robustez de sua eficácia foi testada no estudo de fase 2 que envolveu 1.242 pacientes submetidos à artroplastia total de joelho. O desenho do estudo comparou sete regimes diferentes de milvexian com a enoxaparina, utilizando como desfecho primário de eficácia a ocorrência de tromboembolismo venoso, detectado por venografia ou eventos sintomáticos.

Os resultados evidenciaram uma relação dose-resposta clara: a incidência de tromboembolismo venoso em pacientes que receberam milvexian duas vezes ao dia variou de 21% (dose de 25 mg) a apenas 8% (dose de 200 mg). Notavelmente, a incidência de 12% observada no grupo de tratamento foi significativamente menor do que o parâmetro de referência estabelecido de 30%. No que tange à segurança, o sangramento de qualquer gravidade ocorreu em apenas 4% dos pacientes, índice idêntico ao da enoxaparina, consolidando o milvexian como uma alternativa altamente eficaz e segura para a profilaxia pós-operatória.

### 9.2 Asundexian e o estudo PACIFIC-AF

O asundexian foi projetado para atender à necessidade de uma anticoagulação segura em pacientes com fibrilação atrial, onde o risco de acidente vascular cerebral deve ser equilibrado com o risco de hemorragias espontâneas. O estudo PACIFIC-AF, de fase 2 e duplo-cego, comparou o asundexian (20 mg ou 50 mg uma vez ao dia) com a apixabana (5 mg duas vezes ao dia) em uma população de idosos com média de 73,7 anos e múltiplos fatores de risco, incluindo doença renal crônica.

Os dados farmacodinâmicos mostraram que a dose de 50 mg de asundexian resultou em uma inibição superior a 92% da atividade do fator XIa. O desfecho primário de segurança revelou que o asundexian apresentou proporções de incidência de sangramento significativamente menores (0,16 para a dose de 50 mg) em comparação à apixabana. Este resultado é particularmente relevante, pois sugere que a inibição do fator XIa pode oferecer uma segurança hemorrágica superior ao bloqueio do fator Xa, que é o padrão atual de cuidado. As distinções entre esses novos inibidores orais e os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tradicionais constam na Tabela 6.

**Tabela 6** – Diferenciação técnica entre inibidores de FXa e inibidores de FXIa

<b>Característica</b>	<b>DOACs Tradicionais (Ex.: Rivaroxabana)</b>	<b>Novos Inibidores de FXIa (Ex.: Asundexian)</b>
<b>Alvo Enzimático</b>	Fator Xa (Via Comum)	Fator XIa (Via Intrínseca/Contato)

<b>Característica</b>	<b>DOACs Tradicionais (Ex.: Rivaroxabana)</b>	<b>Novos Inibidores de FXIa (Ex.: Asundexian)</b>
<b>Impacto na Hemostasia</b>	Moderado (pode elevar risco de sangramento)	Mínimo (preserva a via extrínseca)
<b>Eficácia Antitrombótica</b>	Elevada e Consolidada	Elevada (demonstrada em Fase 2)
<b>Segurança Hemorrágica</b>	Risco de sangramento gastrointestinal	Menor incidência de sangramentos maiores
<b>Perfil Renal</b>	Dependência variável de excreção renal	Potencial para menor depuração renal

A Tabela 6 demonstra que, embora os DOACs tenham revolucionado a terapia, os inibidores do fator XIa possuem o potencial de elevar o patamar de segurança, especialmente em pacientes com alto risco hemorrágico.

## 10. PRÁTICA CLÍNICA FUTURA

A transição da anticoagulação baseada em alvos múltiplos para inibições seletivas e específicas representa o maior avanço técnico na hematologia cardiovascular contemporânea. A trajetória que se iniciou com a heparina e os antagonistas da vitamina K alcançou um estágio de maturidade com os DOACs, mas é na modulação do sistema de contato que reside a promessa de uma anticoagulação verdadeiramente segura.

A evidência acumulada sugere que o fator XI e o fator XII são elos fundamentais na patogênese da trombose, mas são amplamente dispensáveis para a hemostasia necessária na vida cotidiana. O desenvolvimento de diversas plataformas terapêuticas — desde oligonucleotídeos antisense de longa duração até pequenas moléculas orais de ação rápida — permite que o tratamento seja personalizado de acordo com as necessidades do paciente.

Persistem, no entanto, áreas que demandam maior investigação, como a eficácia desses novos agentes em pacientes com válvulas mecânicas, síndrome antifosfolípídica e doença renal terminal, populações que ainda dependem de terapias mais antigas e arriscadas. O conhecimento contínuo sobre os resultados dos ensaios de fase 3 será determinante para que esses novos anticoagulantes sejam integrados às diretrizes clínicas mundiais, transformando a prevenção e o

tratamento da trombose em um processo com o mínimo de complicações hemorrágicas.

## 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 <sup>13</sup>C 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. Whitlon 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. Columbus 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, Wiene 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, Kubitzka D, 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. *Semin 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 Xla 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.