

AValiação DO PERFIL ANTI-HEMOSTÁTICO E TOXICOLÓGICO DE DERIVADOS UREIA COMO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA DOENÇAS TROMBÓTICAS

PS Rodrigues, AASC Oliveira, PS Furtado, GM Viana, TS Honório, A Simon, CR Rodrigues, LM Cabral, PC Sathler

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Os distúrbios trombóticos arteriais, são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e envolvem a perda do equilíbrio hemostático. O tratamento para estas doenças baseia-se na utilização de fármacos inibidores da agregação plaquetária, como o Ácido Acetilsalicílico (AAS). No entanto, devido às limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, reações adversas graves são verificadas em pacientes que fazem o uso de tais medicamentos. Dessa forma, faz-se necessária a criação e identificação de novos compostos capazes de auxiliar na determinação de terapias antitrombóticas alternativas com menor risco e maior eficácia. Nesse contexto, nosso grupo sintetizou novos derivados de Ureia, a partir de modificações estruturais em derivados de Tioureia que apresentaram melhores resultados em estudos anteriores. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade anti-hemostática e o perfil toxicológico, a fim de estabelecer alternativas terapêuticas para distúrbios trombóticos. O perfil anti-hemostático dos derivados sintéticos foi avaliado in vitro através de ensaios de agregação plaquetária com os indutores Adenosina Difosfato (ADP) e Ácido Araquidônico, testes de coagulação sanguínea como os testes de Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa). O perfil toxicológico in vitro foi avaliado pelo teste de hemólise e pelos ensaios de citotoxicidade com linhagem de células HEPG-2 e VERO. O ensaio de agregação plaquetária ex vivo ($n=6$), foi realizado com o derivado 3a que apresentou o melhor perfil anti-hemostático e toxicológico in vitro, utilizando ratos Wistar. Todos os protocolos neste trabalho foram amparados respectivamente pelo comitê de ética humano e animal CEP (3.807.671) e CEUA-UFRJ (141/21). Em relação aos resultados obtidos na análise de agregação plaquetária in vitro, foi observado um perfil inibitório relevante para a via do Ácido Araquidônico com destaque para os derivados: 3a ($92,30 \pm 1,57\%$), 3b ($96,60 \pm 1,25\%$), 3d ($95,67 \pm 0,58$), 3f ($97,10 \pm 1,83\%$) e 3j ($87,47 \pm 0,74\%$). Tais resultados expressam valores melhores ou semelhantes ao AAS ($90,00 \pm 0,60\%$). Nos testes realizados com ADP não foi observada atividade inibitória. A análise do IC₅₀ revelou que o derivado ureia 3a foi o mais potente da série avaliada (IC₅₀ $1,45 \mu\text{M}$) exibindo valores mais baixos que o AAS ($36,36 \pm 5,32 \mu\text{M}$). Não houve interferência na via extrínseca ou intrínseca da coagulação, avaliadas pelos testes de TP e TTPa, respectivamente. Todos os derivados não apresentaram perfil hemolítico, indicando mínima taxa de lise dos eritrócitos, com valores abaixo de 5%. Além disso, os compostos testados a [$100 \mu\text{M}$] também não apresentaram efeitos citotóxicos nas células HEPG-2 e VERO. Os resultados da agregação ex vivo, confirmaram a atividade antiagregante e o derivado 3a [10 mg/kg] ($97,83 \pm 1,40\%$) mostrou valores de inibição semelhantes ao AAS [10 mg/kg]

($98,17 \pm 1,83\%$) in vivo. Dessa forma, os estudos com os derivados Ureia indicam potente atividade antiagregante plaquetária e um perfil hemocompatível, o que torna possível a prospecção e o desenvolvimento de novas terapias para distúrbios trombóticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1020>

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA NA GRAVIDEZ: PODE HAVER RELAÇÃO ENTRE DORES NO HIPOCÔNDRIO DIREITO E DISTÚRBIOS VISUAIS?

ACA Oliveira, LF Alves, TC Rezende, LM Tôres, MBS Nascimento, LLR Matos, GLS Cordeiro, VTR Matos, MLM Martins, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução/objetivos: As Microangiopatias Trombóticas (MATs) são caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática por estresse de cisalhamento na microcirculação, oclusão microvascular generalizada decorrente da deposição de trombos e trombocitopenia. A MAT na gravidez é responsável por mortes maternas e neonatais. Este trabalho tem como objetivo evidenciar as características fundamentais para o diagnóstico de MATs na gravidez. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema na base de dados do PUBMED a partir de janeiro de 2020. Foram utilizados os descritores: *Thrombotic microangiopathy*, *Thrombotic microangiopathy in pregnancy*, *Thrombotic microangiopathy in pregnancy diagnosis*, *Thrombotic microangiopathy in pregnancy differential diagnosis* e *Thrombotic microangiopathy in pregnancy treatment*. A busca resultou em 6478 artigos. Foram excluídos artigos de opinião, relatos ou series de casos. Foram incluídos 42 artigos que abordaram as manifestações de MATs na gravidez e seus sintomas. **Discussão/resultados:** As microangiopatias trombóticas ocorrem devido ao ingurgitamento endotelial e à agregação plaquetária, que resultam em danos à microcirculação. O diagnóstico da doença é definido por nível de Lactato Desidrogenase (LDH) elevado pelo menos ao dobro do limite normal e achados hematológicos de anemia, trombocitopenia, policromasia e fragmentos de hemácias. As MATs na gravidez costumam ocorrer na forma de pré-eclâmpsia grave e de Síndrome HELLP. A pré-eclâmpsia normalmente ocorre a partir da 20ª semana gestacional associada a pelo menos um destes sintomas: pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg, diastólica maior ou igual a 110 mmHg, creatinina acima de 1,2 mg/dL, distúrbios visuais ou cerebrais, edema pulmonar, enzimas marcadoras de lesão hepática elevadas pelo menos ao dobro do seu limite normal, dor severa ou persistente no hipocôndrio direito e contagem plaquetária inferior a 100,000 μL . A Síndrome HELLP implica placentação falha durante os estágios gestacionais iniciais, associada a alterações hepáticas e da cascata de coagulação. Essa síndrome apresenta, usualmente, como característica a obstrução por eritrócitos no espaço de Disse, o que induz formação de microtrombos e isquemia de hepatócitos. Os principais sintomas indicativos de HELLP são dor no hipocôndrio direito, náusea, vômito, cefaleia e distúrbios visuais.