

168

TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO: HÁ BENEFÍCIOS NA INVESTIGAÇÃO?



D.L.A.N. Amorim, G.M. Gonzaga, A.V.T.M.J. Pacheco, A.C.C. Batista, L.R. Miranda, M.E.A. Santos, A.C.P.E. Oliveira, P.G.B. Tavares, H.I. Paula, I.B. Rios

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

Objetivos: Revisão da literatura sobre a validade da investigação de trombofilias hereditárias (THs) em gestantes com histórico de complicações na gravidez e/ou eventos trombóticos. **Materiais e métodos:** Pesquisa em base de dados da plataforma Pubmed, utilizando as palavras-chave “inherited thrombophilia”, “pregnancy”, “screening” e “complications”. **Resultados:** Foram selecionados nove artigos de revisão e sete estudos de caso. Nove não recomendam testagem de THs em gestantes, quatro recomendam, dois indicam apenas se há risco significativo de tromboembolismo venoso (TEV), e um recomenda sob risco de TEV mas não especifica conduta para gestantes. Foi apontada pelo boletim n.º 197 “Trombofilias Hereditárias na Gravidez” do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (em inglês, ACOG) a falta de evidências consistentes de que há associação significativa entre TH e complicações, como perdas fetais, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento fetal e descolamento placentário. Oito artigos relatam assimetria regional na prevalência das THs e das complicações gestacionais. **Discussão:** As THs são mutações genéticas que geram um estado de hipercoagulabilidade, seja pela redução da clivagem do fator Va, pelo aumento dos níveis de protrombina, por lesão endotelial na homocisteinemia etc. Essa condição pode ser mais preocupante na gravidez, fisiologicamente caracterizada por um período protrombótico. Assim, a TH é vista como causa de adversidades gestacionais e é tema de interesse científico e também de gestantes com histórico de complicações. Nos artigos de revisão selecionados, os estudos citados se contradizem acerca da prevalência e das complicações das THs em gestantes. Nos estudos de caso, também há contradições. Ademais, os estudos sobre as THs serem fator de risco para as complicações não sustentam uma relação causal capaz de justificar a testagem. Por último, como evidenciado pelo boletim do ACOG, inconsistências em meta-análises e estudos de caso invalidam a profilaxia antitrombótica voltada à redução da incidência de complicações placentárias em pacientes com TH. Porém, há evidência de relação significativa entre THs e TEV, o que fundamenta o grupo de risco elegível para testagem, reconhecido pelo ACOG, definido por histórico de TEV e/ou parente de primeiro grau com TH de alto risco. Isso altera satisfatoriamente o manejo para TEV. Logo, sem benefícios na investigação, visa-se a prevenção quaternária, evitando gastos desnecessários e danos, físicos e emocionais, à paciente. Por fim, percebe-se que dada a natureza multifatorial das complicações gestacionais, bem como o padrão de prevalência das THs, há variações genéticas e comportamentais em diferentes grupos regionais desconsideradas pela prática empírica de testagem e profilaxia. **Conclusão:** Assim, é notória a falta de

consenso científico quanto à validade da testagem das THs em gestantes. Portanto, é desnecessária a investigação rotineira de TH em gestantes com história de complicações, exceto se relacionada aos grupos de risco de TEV. Finalmente, enfatiza-se a importância da testagem voltada aos estudos clínicos, sendo estes preferencialmente divididos em grupos regionais, de forma que a relação de causalidade aqui discutida seja adequadamente categorizada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.169>

169

TROXERUTIN AS A POTENTIAL THROMBIN INHIBITING DRUG



L.T.T. Tobias, S.C.G. Gomes, L.L. Borges, T.M. Alquimim, L.S.F. Sá, M.H.D.S. Pitta, L.C. Pina, L.R. Pedro, R.M.M.O. Filho, G.C. Pina

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia, GO, Brazil

Goals: The aim of this work was evaluate using in silico methods the troxerutin potential to thrombin inhibition. **Material e methods:** Compounds obtained from medicinal plants with anticoagulant and cardioprotective effects were selected using PubMed, ScienceDirect, and SciELO. The Molispiration server was used for oral bioavailability analysis, and Pred-HERG and Pro Tox-II were used to predict cardiac and systemic toxicities. Analyses of biological activities were performed in PASS online and those of molecular targets in Swiss Target Prediction. Finally, pharmacophoric analysis and molecular docking were performed. **Results:** Among the molecules analyzed for anticoagulant and cardioprotective activities, classified as without pharmacodynamics and with favorable pharmacokinetic profiles, troxerutin, a natural flavanoid derivative, found in the Brazilian cerrado was the most promising and had the highest scores on the servers employed. By predicting the biological activity of this molecule, the effects that corroborated the hypothesis that troxerutin has a anticoagulant activity, such as hemostatic effect, vasoprotection, free radical scavenging, antioxidant, antithrombotic, vasodilator, platelet adhesion inhibitor, therapy for peripheral vascular disease and other descriptions that support the applicability of this species was confirmed. The aglyconated part of troxerutin is absorbable and thus does not present any cardiotoxicity. Evaluation of troxerutin on Pro-Tox II, revealed its toxicity at level 5, with 6 being the lowest. The analysis further revealed inactive hepatotoxicity, cytotoxicity, mutagenicity, carcinogenotoxicity and other toxicities with a propensity of 61% to 97%. Troxerutin fitted with required features of the pharmacophore model of thrombin inhibitors, and a greater part of the molecules was aligned. The three features shared between troxerutin and the thrombin inhibitors with the lowest IC₅₀ values indicate that troxerutin may present this inhibitor activity, which was corroborated by molecular docking analysis. **Discussion:** This study showed that thrombin can be considered a potential target to the natural chemical marker troxerutin, which could explain its anticoagulant effects. Furthermore, there is relevant evidence about the anticoagulant effects of the troxerutin, such as