

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 Tiourea 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 $[10 \text{ mg/kg}]$ ($97,83 \pm 1,40\%$) mostrou valores de inibição semelhantes ao AAS $[10 \text{ mg/kg}]$

($98,17 \pm 1,83\%$) 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 Torres, 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 $100,000 \mu\text{L}$. 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.

Conclusão: As principais manifestações de MATs na gravidez são pré-eclâmpsia e Síndrome de HELLP. Dor no hipocôndrio direito e distúrbios visuais, muito embora possam parecer sintomas distintos, inespecíficos e não relacionados, nas MATs podem ocorrer de forma concomitante e em ambas as formas de apresentação clínica. Portanto, tais sintomas, mesmo díspares, devem ser considerados, pois pensar na hipótese clínica de MAT de forma precoce é importante, visto que, quanto mais cedo for seu diagnóstico, maiores serão as chances de recuperação do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1021>

A INESPERADA TROMBOSE ARTERIAL, E AGORA?

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

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

Introdução/objetivos: A aterosclerose é a causa mais comum de trombose arterial, no entanto, existem outras causas que propiciam a ativação da cascata de coagulação. Eventos trombóticos arteriais sem uma etiologia aparente apresentam desafios de diagnóstico e tratamento. A etiologia das trombozes arteriais inexplicadas tem sido relacionada a substâncias químicas, anormalidades vasculares e anatômicas, distúrbios sistêmicos, Síndrome Antifosfolípide (SAF) e trombofilias. Ao tentar determinar a etiologia e o tratamento subsequente, é necessário confirmar a localização vascular anatômica e entender quais fatores propiciaram o evento. Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo evidenciar a necessidade da investigação clínica para diagnósticos diferenciais. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema na base de dados PUBMED a partir de janeiro de 2020. Foram utilizados os descritores: *Pathogenesis OR Treatment OR Diagnosis AND Unexplained arterial thrombosis*. A busca resultou em 314 artigos. Foram excluídos artigos que abordaram a trombose arterial por causa arteriosclerótica ou embólica, artigos de opinião, relatos ou séries de casos. Foram incluídos 27 artigos que abordaram a patogênese, o diagnóstico e o tratamento da trombose arterial de causa inexplicada. **Discussão:** Substâncias químicas exógenas são a principal causa de trombose arterial não provocada por placas de ateroma, pois advém da hiperviscosidade, aumento da produção e ativação dos fatores coagulantes, vasoespasmo, disfunção endotelial e ativação plaquetária. Essa etiologia tem sido associada a indivíduos jovens e a trombos em locais comuns, como o encéfalo e o coração, gerando acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, respectivamente. Anormalidades vasculares também podem precipitar a formação de trombos, frequentemente em locais pouco usuais. Normalmente ocorre por alterações na parede arterial, tais como vasculite ou displasia fibromuscular, ou no calibre, por compressão externa ou por vasoespasmo. Doenças sistêmicas que cursam com hiperviscosidade, como as neoplasias

hematológicas, ou ainda aquelas que cursam com distúrbios autoimunes inflamatórios, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e vasculite associada a ANCA, propiciam uma ativação da cascata de coagulação e, por consequência, formação de trombos não ateroscleróticos. Na SAF, os anticorpos antifosfolípidos induzem trombose arterial em sítios pouco usuais, ao ativar receptores plaquetários, como apoER2' e GPIIb α , via complexos anti- β 2GPI/ β 2GPI. Por fim, trombofilias, hereditárias ou adquiridas, também estão associadas à trombose arterial de causa inexplicada, podendo se manifestar em diversos locais da circulação e, inclusive, acometendo diferentes faixas etárias. Portanto, sua investigação é crucial. **Conclusão:** A ocorrência de trombose em indivíduos fora da faixa etária comum ou ausência de fatores comórbidos usuais que envolve a doença aterosclerótica, ou mesmo o acometimento vascular em local pouco usual, cria o alerta necessário para a hipótese de se estar diante de um caso de trombose arterial inexplicada. Portanto, é necessário, além do tratamento, uma investigação detalhada das possíveis causas, pelo elevado risco de recorrência da trombose.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1022>

QUANDO A ANTICOAGULAÇÃO É NECESSÁRIA DIANTE DE UM PACIENTE COM CÂNCER QUE DESENVOLVE TROMBOSE AGUDA E TROMBOCITOPENIA

TC Rezende, GLS Cordeiro, LF Alves, MBS Nascimento, ACA Oliveira, LLR Matos, VTR Matos, LM Tôrres, CDS Porto, LKA Rocha

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

Introdução/objetivos: Pacientes com câncer apresentam mais chances de sofrer um evento trombótico do que a população em geral, sendo o tromboembolismo a segunda maior causa de morte dos pacientes com câncer. Por outro lado, a trombocitopenia apresenta alta incidência durante o combate ao câncer, seja pela doença em si, seja pelo tratamento. Portanto, não é raro que haja concomitância entre os dois quadros, fazendo com que o manejo clínico se torne desafiador. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema utilizando a base de dados PUBMED a partir de 2020. Foram utilizados os descritores: *Cancer AND Thrombocytopenia AND Thromboembolism OR Venous thromboembolism*. A busca resultou em 172 artigos. Foram excluídos relatos de caso e séries de casos. Foram escolhidos e analisados 14 documentos por apresentarem o tema de forma mais abrangente, porém objetiva, dentre os quais estão artigos originais, revisões sistemáticas e estudos prospectivos. **Resultados:** Os estudos buscaram avaliar o risco e benefício da utilização da heparina de baixo peso molecular (HBPM) em doses variadas a depender da contagem de plaquetas e do quadro desenvolvido pelo paciente. Em alguns trabalhos, desenvolveu-se pesquisa quanto a eficácia da transfusão plaquetária para garantia de uma anticoagulação mais segura. **Discussão:** Os primeiros trinta dias de tratamento representam o período de