

INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA

CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL

FABÍOLA FIALHO FURTADO GOUVÊA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA E
ANTITROMBÓTICA DO DERIVADO DO ÁLCOOL
TETRAHIDROFURFURÍLICO**

RECIFE

2016

FABÍOLA FIALHO FURTADO GOUVÊA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA E
ANTITROMBÓTICA DO DERIVADO DO ÁLCOOL
TETRAHIDROFURFURÍLICO**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Orientadora: Prof. Dr. Fabrício Andrade Martins Esteves

RECIFE

2016

G719a

Gouvêa, Fabíola Fialho Furtado.

Avaliação da atividade antiagregante plaquetária e antitrombótica do derivado álcool tetrahidrofurfurílico./ Fabíola Fialho Furtado Gouvêa. – Recife, 2016.
35f.:il.

Monografia: Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial – Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa. Centro de Capacitação Educacional.

Orientador (a): Dr. Fabrício Andrade Martins Esteves.

1. Agregação Plaquetária. 2. Nitratos. 3. Hemostasia.
I. Título.

CDU: 612.115(043.2)

FABÍOLA FIALHO FURTADO GOUVÊA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA E
ANTITROMBÓTICA DO DERIVADO DO ÁLCOOL
TETRAHIDROFURFURÍLICO**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial.

Recife, 11 de Junho de 2016.

EXAMINADOR:

Nome: Fabrício Andrade Martins Esteves

Titulação: Doutor

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Dedico esta etapa vencida à minha Família, em especial ao meu esposo por todo apoio e carinho dedicado. Agradeço também a minha irmã, pelo companheirismo desde o início desta caminhada. E finalmente, agradeço a Deus por ter me proporcionado esta grande alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Robson Cavalcante Veras da Universidade Federal da Paraíba pelo apoio no desenvolvimento dos experimentos.

Aos doadores que possibilitaram esta pesquisa

Ao orientador, professor Fabricio pela parceria e orientação neste trabalho.

Aos amigos desta turma que fizeram esta jornada mais leve e alegre.

A toda a equipe que faz o CCE curso.

“Alegre-se, pois só os mais corajosos são capazes de buscar diante da incerteza;
somente os sábios têm o poder de ver na dúvida o caminho para a verdade”

(Célio Furtado)

RESUMO

Estudos anteriores demonstraram que o nitrato orgânico tetra-hidrofurfurílico (NTHF), promoveu efeito vasorrelaxante em artéria mesentérica de ratos normotensos, com envolvimento da via NO-cGMP-PKG e em ratos normotensos e hipertensos SHR promoveu efeito vasorrelaxante, hipotensor e bradicárdico, além de não induzir tolerância vascular. Entretanto, o seu efeito sobre a função plaquetária permanece desconhecida. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do NTHF sobre a atividade agregante de plaquetas e possível atividade antitrombótica. O sangue a ser descartado de pacientes voluntários foi coletado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). As amostras foram analisadas no Laboratório Análises Clínicas (LAC) para a realização da agregação plaquetária, do tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcialmente ativada (TTPa). A incubação do NTHF na concentração de 1 mM não foi capaz de promover alteração significativa no tempo de tromboplastina (TP) e no tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPA) em plasma humano quando comparados ao controle. Entretanto, estudos *in vitro* de agregação plaquetária induzida por ADP e Colágeno com NTHF demonstraram que o nitrato foi capaz de promover um efeito antiagregante tanto na presença do ADP como na do colágeno. Os resultados indicam que o NTHF promoveu um potente efeito antiagregante plaquetário, o que demonstra um importante achado científico sobre os efeitos promissores induzidos por este novo doador de óxido nítrico.

Palavras-chave: agregação plaquetária, nitratos, hemostasia.

ABSTRACT

Previously the organic nitrate tetrahydrofurfuryl (NTHF) induced vasorelaxation in mesenteric artery rings with involvement of the NO-cGMP-PKG pathway. NTHF promoted hypotensive and bradycardic effects in both SHR and WKY rats, with involvement of sGC enzyme, beyond did not promote in vitro tolerance. However, their effect on platelet function remains unknown. The aim of the study was to investigate the effect induced by NTHF on aggregating activity of platelets and possible antithrombotic activity. The blood was obtained from volunteer patients and was collected at the University Hospital Lauro Wanderley (HULW). Samples were analyzed in the Clinical Laboratory Analysis (LAC) for performing platelet aggregation, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). The incubation of NTHF 1 mM was not able to promote significant changes in the PT and APTT of human plasma when compared to control. However, in vitro studies of the platelet aggregation induced by ADP and collagen, NTHF was capable of promoting an anti-aggregating effect. The results indicate that the promoted NTHF a potent antithrombotic effect, demonstrating an important scientific findings on the effects of this promising new nitric oxide donor

Keywords: platelet aggregation, nitrates, hemostasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.....	18
Gráfico 1.....	22
Gráfico 2.....	23
Gráfico 3.....	25
Gráfico 4.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADP	Difosfato de Adenosina
ATP	Trifosfato de Adenosina
ATHF	Alcool Tetra-Hidrofurfurílico
Ca ²⁺	Íon Cálcio
cGMP	3,5-Monofosfato Cíclico de Guanosina
DCV	Doenças Cardiovasculares
FT	Fator Tecidual
HULW	Hospital Universitário Lauro Wanderley
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
NO	Óxido Nítrico
NTHF	Nitrato Tetra-Hidrofurfurílico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGF	Fator de Crescimento de Plaquetas
PKG	Proteína cinase G
PPP	Plasma Pobre em Plaquetas
PRP	Plasma Rico em Plaquetas
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativa
TP	Tempo de Protrombina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	JUSTIFICATIVA.....	13
1.2	OBJETIVOS.....	14
1.2.1	Objetivo Geral	14
1.2.2	Objetivos Específicos	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3	METODOLOGIA	19
3.1	OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS.....	19
3.2	AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA, TP e TTPa <i>IN VITRO</i>	19
3.2.1	Preparação das Plaquetas Humana	19
3.2.2	Protocolo Experimental para Agregação Plaquetária.....	20
3.2.3	Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPa).....	20
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
4.0	RESULTADOS E DISCUSSÕES	21
5.0	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO A	32
	DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS	
	ANEXO B	33
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	
	ANEXO C	35
	PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são um problema de saúde global, sendo considerado a causa número um de morte no mundo. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2012, representando mais de 31% de todos os óbitos no mundo. Destas mortes, estima-se que 7,4 milhões foram devido à doença coronariana e 6,7 milhões a acidente vascular cerebral. Em países em desenvolvimento estes números são mais expressivos. Dos 16 milhões de mortes de menores de 70 anos atribuídas às doenças não transmissíveis, 82% estão em países de baixa e média renda e 37% são causadas por DCV (OMS, 2013).

A maioria das DCV pode ser atribuída a fatores de riscos convencionais (GAZIANO 2005). Segundo o estudo “Inter Heart” de 2004, nove fatores são responsáveis por 90% destas doenças (YUSUF et al., 2004), dentre eles estão: dislipidemia, hipertensão, tabagismo, estresse, diabetes, obesidade (especialmente de distribuição de gordura abdominal), inatividade física, dietas insuficientes em frutas, legumes e verduras, e consumo excessivo de álcool (SCHENCK-GUSTAFSSON, 2009). As DCV compreendem um grupo de doenças cardíacas e vasculares, tais como: cardiomiopatias, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, hipertensão e aterosclerose (KUMAR et al., 2007).

A agregação plaquetária não deixa de ser um processo central no desenvolvimento de complicações isquêmicas tanto após intervenções coronárias como também em outros vasos (GURBEL et al., 2004), pois gera a formação de trombos muitas vezes ainda no ambiente intravascular e estes são de difícil tratamento agudo. Uma maneira de impedir os eventos coagulantes é por meio da utilização de drogas antiagregantes, que podem atuar ativando enzimas inibidoras da coagulação, antagonizando a ação de agonistas prócoagulantes endógenos e aumentando a disponibilidade do óxido nítrico (NO) (PALOMO et al, 2008).

A produção constitutiva do NO está implicada em diversos eventos fisiológicos, dentre estes o controle da hemostasia, controle do tônus vascular e da pressão sanguínea (REES, PALMER et al. 1989; MONCADA, PALMER et al. 1991). Desde a sua descoberta, quando era, ainda, denominado de fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), o NO destaca-se em estudos científicos e, atualmente, cada vez mais, seu mecanismo de ação, alvos moleculares e transdução de sinais bioquímicos têm sido avaliados. A diminuição da biodisponibilidade do NO é um mecanismo comum envolvido na patogênese de várias desordens vasculares, incluindo hipertensão, aterosclerose, diabetes e isquemia por injúria (LEFER; LEFER 1996; SORIANO, VIRAG et al. 2001; JOHN; SCHMEIDER 2003), por isso é de extrema relevância um estudo sobre compostos que possam restabelecer as concentrações adequadas deste importante mediador biológico ou de drogas que possam auxiliar na prevenção dos eventos trombóticos.

1.1 JUSTIFICATIVA

Como as plaquetas exercem importância central para o processo de hemostasia primária e coagulação, anormalidades na função das plaquetas (resultando em trombose ou sangramento) resultam em consequências graves e potencialmente letais. Em princípio, a ativação de plaquetas resulta imediatamente na agregação de plaquetas e subsequente formação de trombo, no entanto estas consequências da ativação plaquetária podem, em certa medida, serem antagonizadas pelo endotélio funcional, devido à liberação de mediadores derivados do endotélio que neutralizam a ativação de plaquetas (óxido nítrico e prostaciclina) (HEBER; VOLF, 2015). Portanto, a busca de novos compostos com atividade antiagregante parece ser uma importante via para a indústria farmacêutica e também para a população que teria acesso a medicamentos mais baratos e com eficácia e segurança asseguradas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O presente estudo possui tem como objetivo principal uma proposta investigativa sobre a atividade de drogas de origem natural ou sintética sobre a agregação plaquetária e sobre a prevenção de eventos trombóticos, sendo estes intimamente relacionados com as DCVs.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a atividade antiagregante do NTHF em plaquetas
- Avaliar a atividade do NTHF sobre o TTPa e TP
- Contribuir para os estudos dos efeitos cardiovasculares induzidos pelo NTHF

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A natureza, de forma geral, tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas. Dentre os diversos reinos da natureza, o reino vegetal é o que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento de metabólitos secundários, muitos destes de grande valor agregado devido às suas aplicações como medicamento, cosméticos, alimentos e agroquímicos. Muitas dessas substâncias constituem-se, sobretudo, em modelos para o desenvolvimento de medicamentos sintéticos modernos, tais como procaína, cloroquina, tropicamida, ou de fármacos imprescindíveis como, vimblastina (Velban®), vincristina (Oncovin®), podofilotoxina e os análogos etoposídeo (VP-16-213; Vepeside®) e teniposídeo (VM-26; Vumon®), taxol (Paclitaxel; Taxol®) e mais recentemente camptotecina e seus derivados, com participação em um mercado que movimenta cerca de 50 bilhões de dólares anualmente (BARREIRO; MANSOUR, 2008).

A química de produtos naturais contribui para a produção de fármacos inovadores, sendo uma alternativa de sucesso historicamente privilegiada (BARREIRO; MANSOUR, 2008; MANN, 1992). Diversos estudos reafirmam a importância dos produtos naturais, seus derivados e análogos, como fonte de novos fármacos e ferramentas para biologia química e pesquisa químico-medicinal (BARREIRO; MANSOUR, 2008; KUMAR; WALDMANN, 2009; SRIVASTAVA et al., 2005).

Modificações de produtos bioativos estão intimamente associadas ao aumento da qualidade de vida das segundas gerações da sociedade humana. Talvez, por este motivo é que os produtos sintéticos e semi-sintéticos começaram a se destacar em diversidade e em competitividade em relação aos produtos naturais em diversos setores industriais, atingindo aproximadamente 75% do total de fármacos consumidos no mundo, devido principalmente ao seu maior rendimento químico, menor custo e elevado grau de pureza (BARREIRO 1990; PINTO, BOLZANI et al. 2002). Vários compostos são estudados no intuito de evidenciar

relevantes atividades biológicas, neste contexto, a busca por novas moléculas despertam interesse para o tratamento de diversas doenças cardiovasculares.

Na aterosclerose, observa-se uma significativa disfunção endotelial, eventos agudos graves, com hemorragia e formação de trombos e/ou processos de remodelamentovascular (GRUNDY, 1999). A formação de trombos ocorre no local de uma placa coronária instável, por com adesão de plaquetas à parede do vaso, dando início à oclusão trombótica do vaso coronariano (GAWAZ, 2004), que pode promover isquemia e infarto agudo do miocárdio (GURBEL et al., 2004).

As etapas críticas para o desenvolvimento do infarto do miocárdio são: a oclusão trombótica de uma artéria coronária epicardial com uma placa aterosclerótica instável; microembolização de agregados ricos em plaquetas aterotrombóticas; vasoconstrição mediada por plaquetas; aumento da formação de trombos na microcirculação; e reações inflamatórias mediadas por plaquetas no miocárdio isquêmico. A combinação destes eventos determina o grau da isquemia miocárdica (GAWAZ, 2004).

O NO é uma importante molécula sinalizadora, cuja maioria das suas ações é no sistema cardiovascular, (SCATENA et al., 2010), onde este gás é continuamente produzido pelas células endoteliais, a partir da conversão da L-arginina em NO mais L-citrulina pela sintase do NO endotelial (eNOS), em resposta a estímulos mecânicos ou químicos que podem agir por mobilização do Ca²⁺. O NO difunde-se da célula de origem, passando facilmente através das membranas das células vizinhas, regulando uma série de eventos fisiológicos (MILLER; MEGSON, 2007).

A perda da atividade do NO endógeno tem um número de ações prejudiciais, intimamente relacionadas às DCV (VANHOUTTE, 2009), principalmente vasoconstrição, aumento da proliferação das células do músculo liso, bem como o aumento da atividade e aderência das plaquetas e células inflamatórias em locais de lesão endotelial. Com o endotélio deteriorado, o fluxo sanguíneo é interrompido e os vasos se tornam ocluídos com placas de ateroma, trombose ou embolia, levando por fim a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e isquemia periférica (MILLER; MEGSON, 2007).

O desenvolvimento de doadores de NO fornece um vasto campo para a farmacoterapia na medicina cardiovascular. A variabilidade clínica nos efeitos encontrados para diferentes doadores de NO deve-se às diferentes quantidades

liberadas, local em que é liberado e principalmente as diferentes formas de liberação do estado redox do NO: o estado oxidado, o cátion nitrosônio (NO^+), e no estado reduzido, o ânion nitroxil (NO^-) (IGNARRO; NAPOLI; LOSCALZO, 2002). Entretanto, os efeitos vasculares do NO têm sido atribuídos à forma radicalar do NO ($\text{NO}\cdot$) (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991).

Para o tratamento das doenças associadas à deficiência de NO foram desenvolvidos fármacos capazes de interferir na modulação dos mecanismos celulares do NO com diferentes resultados (SCATENA et al., 2010). Como o manuseio do gás NO é muito difícil, foram desenvolvidas as moléculas carreadoras de NO (fármacos doadores de NO; Figura 1), como o nitroprussiato de sódio (SNP), diazeniodiolatos (dietilamino NONOato; DEA/NO), S-nitrosotióis (S-nitrosoglutationa; GSNO), oximas (trans-cinamaldeído oxima; E-CAOX) e os nitratos orgânicos (trinitrato de gliceril, GTN), que estabilizam o radical até quando a liberação for requerida (MILLER; MEGSON, 2007).

Diante do enorme potencial do NO na medicina cardiovascular, é surpreendente que apenas dois tipos de fármacos doadores de NO sejam, atualmente, utilizados clinicamente, já que nenhum novo doador chegou ao mercado desde a sua descoberta como mediador biológico em 1980 (MILLER; MEGSON, 2007). Devido à diversidade na estrutura dos doadores de NO, o modo de liberação de cada classe de compostos para gerar NO pode diferir significativamente, como as reações: enzimáticas ou não enzimáticas, redução e oxidação.

Os doadores de NO podem ser divididos em: doadores diretos, nitrosotióis e nitratos orgânicos. Os nitratos são doadores de NO, que representam a mais antiga classe de doadores de NO utilizados na terapêutica cardiovascular (BRUNTON, 1867; LINDENFELD et al., 2010). Trata-se de compostos sintéticos, produzidos por nitroxilação ($\text{R-OH} + \text{HNO}_3 \rightarrow \text{RONO}_2$). Esta reação ocorre entre o ácido nítrico e um álcool, com a formação de ésteres de ácido nítrico (RONO_2), onde "R" representa qualquer resíduo orgânico (CSONT; FERDINANDY, 2005; KOENING et al., 2007).

A metodologia utilizada na síntese de fármacos precisa ser capaz de viabilizar o acesso, com maior rendimento químico possível e na escala adequada de menor custo, a compostos com atividade terapêutica, de elevado grau de pureza, passíveis de serem empregados com segurança (BARREIRO, 1991). Neste contexto, de maior

rendimento realizado a baixo custo, está a reação para obtenção do nitrato tetra-hidrofurfurílico (NTHF).

Dentre os nitratos pesquisados no Brasil, o nitrato orgânico derivado do álcool tetra-hidrofurfurílico foi obtido em larga escala, utilizando como matéria-prima o bagaço da cana-de-açúcar. Este resíduo agrícola configura uma alternativa econômica e sustentável, uma vez que é gerado em toneladas pelas usinas de açúcar e álcool. A reação a partir de biomassas consiste em uma rota de síntese conhecida, por meio da digestão do bagaço da cana, seguida da desidratação das pentoses para obtenção do furfural. Na segunda etapa, o furfural é convertido no álcool tetra-hidrofurfurílico (ATHF), e na terceira etapa ocorre a esterificação do ATHF para obtenção do NTHF, com um rendimento de 81% (Figura 1) (ATHAYDE-FILHO et al., [S.I.]).

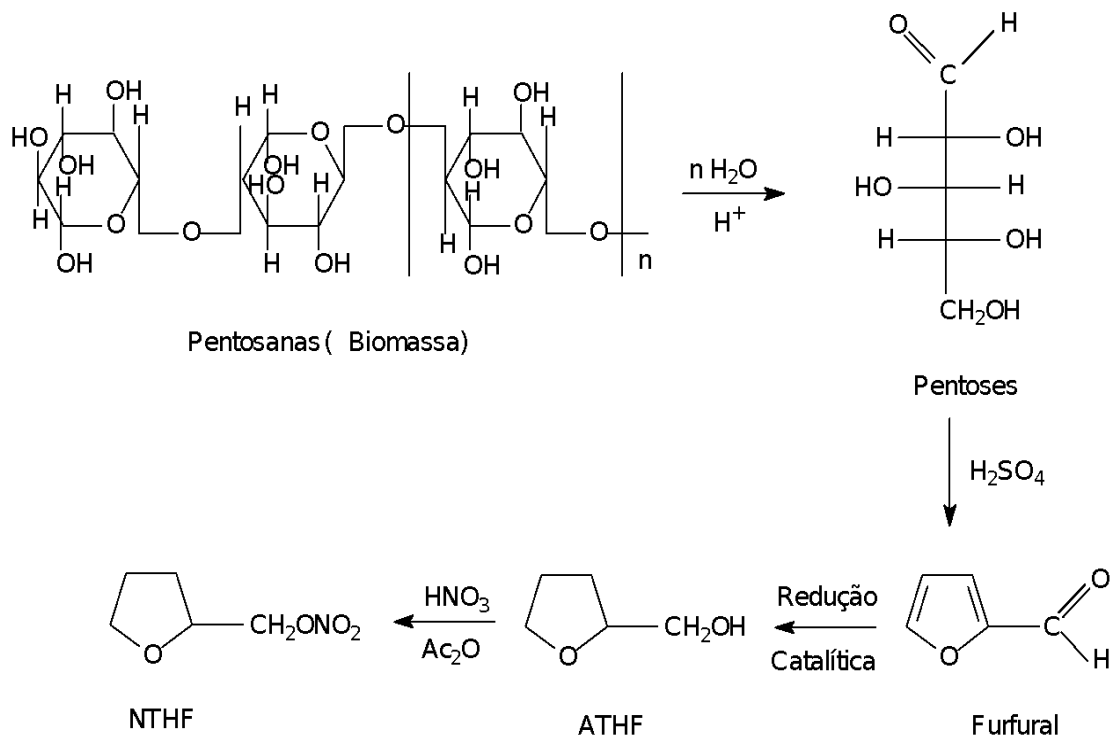


Figura 1 – Reações para obtenção do NTHF

Fonte: Athayde-Filho et al, [S.I.]

Assim, o estudo de drogas com potencial interatividade ou mesmo similaridade de ação ao NO são dignas de um estudo apurado e criterioso, pois esta molécula está implicada no controle do tônus vascular e também na hemostasia do sistema da coagulação, cuja falha pode levar a formação de trombos intravasculares muitas vezes relacionados à morbidade ou fatalidades.

3 METODOLOGIA

Os protocolos realizados em plasma humano foram desenvolvidos utilizando sangue coletado, a ser descartado de pacientes voluntários do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). As amostras foram analisadas no Laboratório Análises Clínicas (LAC) para a realização da agregação plaquetária, do tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcialmente ativada (TTPa).

3.1 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

Foram excluídos deste estudo indivíduos: diabéticos, fumantes, obesos ou que estavam fazendo uso de ácido acetilsalicílico (AAS), antiagregantes plaquetários, anticoagulantes, contraceptivos orais ou hormônios. E ainda os que apresentaram história prévia e evidência de trombose de membros inferiores. Os pacientes não sofreram alterações de seus hábitos alimentares ou de seu estilo de vida. Participaram da pesquisa um total de 50 voluntários.

Após oito horas de jejum, foi coletada de cada paciente, através da veia antecubital, uma amostra de 10 ml de sangue venoso utilizando-se sistema a vácuo (Becton-Dickinson- Mountain View, CA,USA), contendo tubo plástico siliconado com citrato de sódio à 3,8% na proporção de 9 partes de sangue para 1 de anticoagulante (9:1).

3.2 AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA, TP e TTPa *IN VITRO*

3.2.1 Preparação das Plaquetas Humana

O plasma rico em plaquetas (PRP) foi obtido por centrifugação a 1000 rpm por 10 minutos à temperatura ambiente e depois o plasma foi, novamente, centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos para aquisição do plasma pobre em plaquetas (PPP). As plaquetas resultantes foram ressuspensas em tampão de lavagem em pH = 6,6 (NaCl 140 mM; KCl 2,7mM; NaH₂PO₄.2H₂O 0,4 mM; NaHCO₃ 12 mM; MgCl₂.6H₂O 1 mM; glicose 5 mM; HEPES 10 mM; PGE1 100 nM; e Albumina sérica bovina à 3,5 mg/mL). A suspensão de plaquetas foi lavada duas vezes e ressuspensa no mesmo tampão.

As plaquetas foram contadas por meio da utilização de um contador de células sanguíneas automatizado, Abbott Rubi (Abbott, AlbaLab, Brasil) e ajustadas para uma concentração de 4x10⁸ plaquetas/mL (HUANG et al., 2007; YONEDA et al., 2004).

3.2.2 Protocolo Experimental para Agregação Plaquetária

O PRP de plaquetas lavadas foi incubado com concentrações isoladas de NTHF (10, 100 e 1000 µM), e com aspirina (50 µM) a 37°C durante 3 minutos no agregômetro com agitação contínua a 100 rpm e, então, estimulado com ADP (200 µM), colágeno (100 µg/mL) ou trombina (3 U/mL) por 5 minutos (HUANG et al., 2007; YONEDA et al., 2004). A agregação plaquetária foi medida utilizando um agregômetro NET LAB 2020. Mudanças na transmissão da luz foram registradas por pelo menos 5 minutos e a agregação máxima foi estimada. O grau de agregação foi expresso como uma porcentagem da transmissão máxima de luz em uma amostra de PPP (YONEDA et al., 2004). Cada protocolo experimental com os diferentes agonistas foi composto por dez experimentos.

3.2.3 Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPa)

O PPP recém-coletado e mantido a 37°C foi submetido aos testes de TP e o TTPa em coagulômetro automatizado (Amax destiny plus) através de técnica de leitura óptica. Os resultados foram comparados antes (CONTROLE) e depois da

adição de concentrações isoladas de NTHF (10, 100 e 1000 μ M, n=10 para cada concentração) foram comparados com o controle (veículo). Os reagentes utilizados foram Kits comerciais do fabricante AMAX.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. Foram utilizados testes estatísticos apropriados para avaliar os resultados obtidos neste estudo, tais como teste t e análise de variância ANOVA. Os valores foram considerados significantes quando $p < 0,05$.

4.0 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O NTHF destaca-se como um produto de elevado rendimento, viabilizando os estudos de sua atividade biológica e possíveis estudos clínicos sobre o sistema cardiovascular. Este nitrato orgânico foi anteriormente estudado pelo grupo de Farmacologia Cardiovascular- PgPNSB-UFPB, evidenciou-se que o NTHF promoveu efeito vasodilatador potente, em anéis de artéria mesentérica superior de ratos normotensos, dependente da bioconversão enzimática e ativação da via NO-cGMP-PKG, além dos canais para potássio (ALUSTAU, 2010).

Estudos recentes demonstraram que este nitrato é capaz de promover a liberação de NO em células musculares lisas vasculares e cardiomiócitos, além de promover efeito hipotensor e bradicárdico em animais hipertensos SHR e Wistar Kyoto, sendo este efeito atribuído, em parte ao efeito vasorrelaxante em vasos de animais hipertensos. Destaca-se ainda que este nitrato não promoveu tolerância vascular, fazendo com que ele se destaque frente aos fármacos utilizados clinicamente (FURTADO, 2013), entretanto a ação do NTHF sobre hemostasia permanecia desconhecida.

A avaliação do efeito de NTHF sobre os fatores de coagulação foi obtida através do teste de TP e a TTPa in vitro. Os fatores de coagulação fazem parte da homeostase normal, a ativação da cascata da coagulação resulta na formação de fibrina que estabiliza o tampão plaquetário primário, promovendo a formação do coágulo. Na presença de quantidade suficiente de cálcio, ocorre a conversão da

protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina, que envolvem as plaquetas, as células sanguíneas e o plasma, para formar o coágulo, caracterizando a fase secundária da hemostasia (GUYTON; HALL, 2006).

O TTPa é responsável por avaliar as proteínas do sistema intrínseco e da via comum, para tanto observa-se a formação do coágulo após a adição de cloreto de cálcio. Já o TP avalia as proteínas de coagulação do sistema extrínseco e da via comum (HENRY, 2008). Com o intuito de avaliar o efeito do NTHF sobre o tempo de protrombina (TP) e tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) em plasma humano foram desenvolvidos protocolos experimentais na presença de concentração isolada de NTHF e posteriormente comparada com o controle (Gráfico 1 e Gráfico 2). É possível observar que a incubação do NTHF na concentração de 1 mM não foi capaz de promover alteração significativa no tempo de TP e TTPA, em plasma humano comparados ao controle.

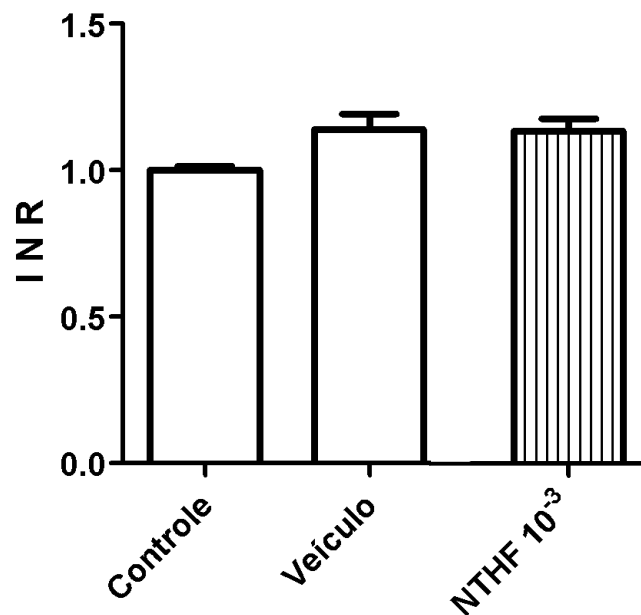


Gráfico 1 : Efeito de NTHF sobre o tempo de protrombina (TP) em plasma humano. Os resultados estão representados como média ± erro padrão da média, veículo (n=6); NTHF 1mM (n=6).

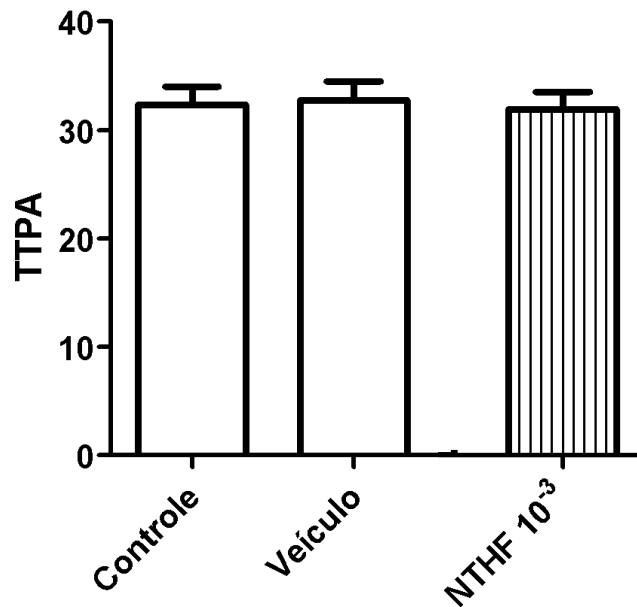


Gráfico 2 : Efeito do NTHF sobre o tempo de tromboplastina parcial ativa (TTPA) em plasma humano. Os resultados estão representados como média \pm erro padrão da média, veículo (n=6); NTHF 1mM (n=6).

A clássica cascata de coagulação foi proposta em 1964 por Macfarlane, Davie e Ratnoff, apesar de não explicar satisfatoriamente todos os fenômenos da hemostasia in vivo, é bem documentada na literatura e foi aceita por cinquenta anos. Entretanto, atualmente há um novo modelo de coagulação baseado em observações experimentais e clínicas. Demonstrando que a via extrínseca opera na superfície das células que expressam Fator Tecidual (FT) para iniciar o processo de coagulação (MACFARLANE, 1964; DAVIE, 1964; HOFFMAN, 2003; FERREIRA et al., 2010).

Os componentes da via intrínseca operam na superfície das plaquetas ativadas para produzir grande quantidade de trombina que resultará na formação e estabilização do coágulo de fibrina. Assim, o TP avalia os níveis de procoagulantes envolvidos na fase de iniciação da coagulação, enquanto o TTPa avalia os níveis de procoagulantes envolvidos na produção de grande quantidade de trombina na superfície das plaquetas ativadas, gerada durante a fase de propagação (FERREIRA et al., 2010).

É conhecido pela literatura que a hemostasia exige um balanço entre eventos pró-coagulantes e eventos anticoagulantes. A ativação de plaquetas, sua adesão e agregação ocorrem quando elas interagem com tecidos externos ao ambiente

intravascular induzindo desta forma a formação de um trombo, o qual passa a ser estável quando ocorre a formação da rede de fibrina (HUANG, et al. 2007).

Além da ativação e ação plaquetária, existe a ação dos fatores de coagulação que quando ativados promovem a formação e estabilização da rede de fibrina. De acordo com os resultados, parece que o NTHF não exerce ação inibitória sobre a ativação desses fatores, pois sua presença na concentração de 1 mM não alterou de forma significativa o TP e o TTPa.

As plaquetas são essenciais na coagulação sanguínea, são provenientes da fragmentação citoplasmática dos megacariócitos produzidos na medula óssea. Apesar de não possuir núcleo, armazenam diversas proteínas necessárias ao processo de coagulação. Além da coagulação, participam também de processos inflamatórios, crescimento vascular e metástase tumoral. No citoplasma encontra-se lisossomos, peroxissomos e grânulos alfa. Estes contêm várias proteínas, fibrinogênio plaquetário, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator Von Willebrand (vWF), fator V de ligação de proteína de multimerina, p-selectina, beta tromboglobulina (bTG), fator plaquetário neutralizante da heparina (PF), difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), 5-hidroxitriptamina (5-HT) e cálcio (JURK; KEHREL, 2005; STENBERG, 1985; BERMAN, 1986).

Após a ativação do sistema de coagulação há produção de trombina, potente estímulo para ativação plaquetária. Além da trombina, o colágeno também pode promover esta ativação, o que induz a plaqueta a uma mudança da forma discóide para esférica, ocorrendo a liberação dos grânulos, dependendo da força do estímulo. Esta mudança na conformação do complexo de glicoproteínas IIb/IIIa, resultando na formação de receptores capazes de ligação com algumas proteínas plasmáticas, dentre estas pode-se destacar o fibrinogênio (PHERSON; RICHARD, 2012).

É possível avaliar a função plaquetária através de um exame laboratorial de agregação e secreção plaquetárias em resposta a agentes que promovam a estimulação das plaquetas em um agregômetro, o plasma citratado rico em plaquetas é submetido a um feixe de luz através da suspensão, nesta técnica a agregação é detectada por alterações na capacidade de transmissão de luz. Os aglomerados formados permitem uma maior passagem de luz para o fotodetector.

Diversos agonistas podem ser empregados para ativar o processo, dentre estas pode-se citar: colágeno, epinefrina, ADP, U46619, ristocetina, ionóforo de cálcio, dentre outros (PHERSON; RICHARD, 2012).

O ADP é caracterizado como um agonista da ativação plaquetária, atua através de receptores purinérgicos P2Y que são acoplados a proteína G. O receptor, quando ativado, promove a ativação da proteína fosfolipase C, com consequente mudança na forma da plaqueta e mobilização de cálcio, adicionalmente a ativação do receptor P2Y₁₂ atua estabilizando agregados de plaquetários por inibição da ciclase de adenilil. O colágenos promove a ativação devido a ativação da sinalização de TXA₂, liberação de Ca²⁺, liberação de ADP dentre outros (LOPEZ FARRE; MACAYA, 2013).

Com o intuito de avaliar se o NTHF seria capaz de promover inibição da agregação plaquetária, foram realizados experimentos na presença de dois clássicos ativadores da agregação, ADP e Colágeno (Gráfico 3 e 4).

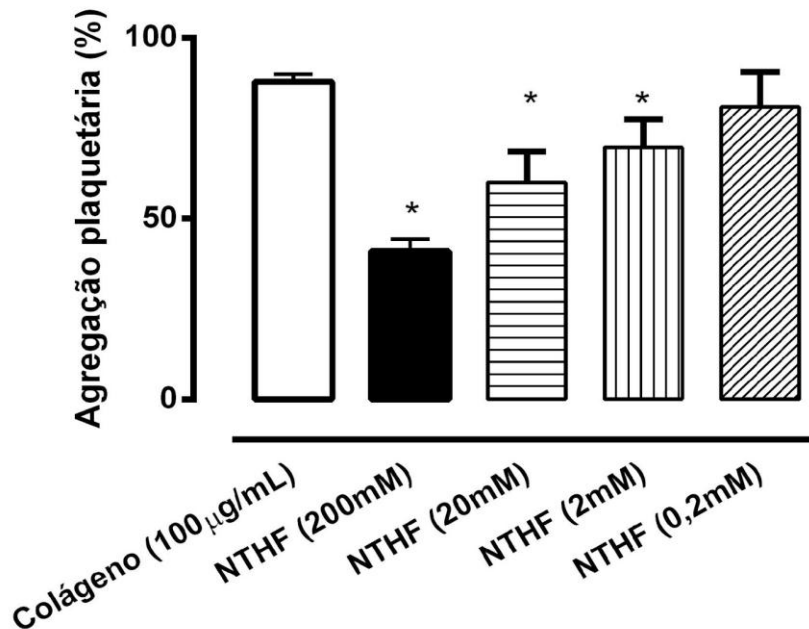


Gráfico 3 : Efeito do NTHF sobre a agregação plaquetária induzida por colágeno em plasma humano. Os resultados estão representados como média \pm erro padrão da média, colágeno, (n=6); NTHF 200mM; 20mM; 2mM e 0,2mM (n=6). *p<0,05).

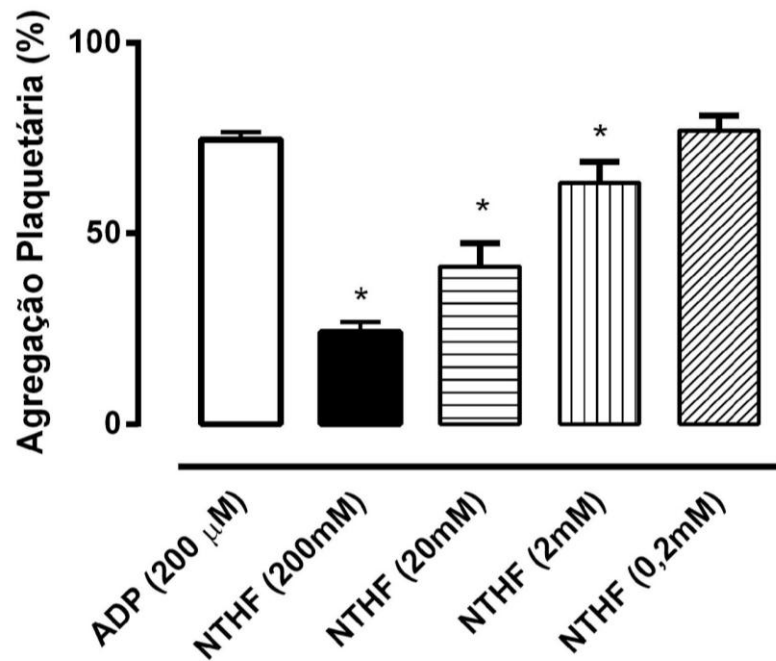


Gráfico 4 : Efeito do NTHF sobre a agregação plaquetária induzida por ADP 200µM em plasma humano. Os resultados estão representados como média \pm erro padrão da média, colágeno, (n=6); NTHF 200mM; 20mM; 2mM e 0,2mM (n=6). * $p < 0,05$).

O NTHF foi capaz de promover inibição da agregação plaquetária de forma significativa, em plaquetas humanas ativadas por colágeno, sendo este efeito dependente de dose. De forma semelhante, o nitrato também promoveu efeito inibitório da agregação plaquetária quando esta foi ativada pelo ADP.

É relatado na literatura que o NO liberado atua sobre as plaquetas inibindo os três componentes da sua função: adesão, agregação e ativação, assim como o recrutamento plaquetário (BREDT, 1994), mas não sobre a ativação dos fatores de coagulação. No estudo da agregação plaquetária induzida por dois agonistas, colágeno e ADP, o NTHF promoveu uma significativa inibição da agregação, demonstrando pela primeira vez que o NTHF como inibidor da agregação plaquetária, este efeito associado aos descritos anteriormente reforçam os estudos deste nitrato como uma importante molécula sobre o sistema cardiovascular.

4 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o NTHF, um nitrato orgânico obtido do bagaço da cana de açúcar, promove efeito antiagregante plaquetário em agregação induzida por colágeno e ADP. Proporcionando a perspectiva do desenvolvimento de uma molécula capaz de prevenir eventos trombóticos.

REFERÊNCIAS

- ALUSTAU, M. C. **Envolvimento da via do óxido nítrico na resposta vasodilatadora do nitrato tetra-hidrofurfurílico (NTHF) em artéria mesentérica superior de rato**. 2010. 103f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2010.
- ATHAYDE-FILHO, P. F.; BOTELHO, J. R.; SOUZA, A. G.; CONCEIÇÃO, M. M.; SANTOS, A. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MILLER, J.; LIRA, B. F. Otimização do processo de obtenção do nitrato de tetraidrofurfurila – um ótimo corretor do atraso de ignição e reforçador de cetanagem para motores do ciclo diesel. *Biodiesel*, v. [S.I.], p. 38-42, [S.I.].
- BARREIRO, E. J. Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos. *Química Nova*, v. 13, n. 1, p. 29-39, 1990.
- BARREIRO, E. J.; MANSSOUR, C. A. M. **Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**, Art Med Editora Ltda: Porto Alegre, 2008, p. 71-135.
- BRUNTON, T. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet*, v. 2, p. 97-98, 1867.
- BERMAN, C.L.; YEO, E.L.; WENCEL-DRAKE, J.D.; FURIE, B.C.; GINSBERG, M.H.; FURIE, B. A platelet alpha granule membrane protein that is associated with the plasma membrane after activation. Characterization and subcellular localization of platelet activation-dependent granule-external membrane protein. *Journal of Clinical Investigation*.v. 78, n.1, p. 130-137, 1986.
- CSONT, T.; FERDINANDY, P. Cardioprotective effects of glyceryl trinitrate: beyond vascular nitrate tolerance. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 105, n. 1, p. 57-68, 2005.
- DAVIE, E. W.; RATNOFF, O. D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, v.145, p.1310-1312, 1964.
- FERREIRA, C. N.; SOUSA, M. O.; DUSSE, L. M. S.; CARVALHO, M. G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. A cell-based model of coagulation and its implications. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*, v. 32, n.5, p.416-421, 2010.
- FURTADO, F. F **Efeitos cardiovasculares induzidos por um novo doador de óxido nítrico, o nitrato tetra hidrofurfurílico (NTHF), em ratos**. 2013. 148f. TESE (Doutorado em Farmacologia) Centro de Ciências da Saúde–Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

GAWAZ, M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. **Circulation Research**, v. 61, p. 498-511, 2004.

GAZIANO, T. A. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. **Circulation**, v. 112, p. 3547-3553, 2005.

GRUNDY, S. M. Primary prevention of coronary heart disease. **Circulation**, v. 100, p. 988-998, 1999.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 11^a ed. Rio de Janeiro, Editora Elsevier, 2006.

GURBEL, P. A.; BLIDEN, K. P.; HAYES, K. M.; TANTRY, U. Platelet activation in myocardial ischemic syndromes. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 2, n. 4, p. 535-45, 2004.

HEBER, S.; VOLF, I. Effects of Physical (In)activity on Platelet Function. **Biomed Res.** v. , p., 2015.

HOFFMAN, M. A cell-base model of coagulation and the role of factor VIIa. **Blood Rev**, v. 17(Suppl 1):S1-5, 2003.

HUANG, J.; WANG, S.; LUO, X.; XIE, Y.; SHI, X. Cinnamaldehyde reduction of platelet aggregation and thrombosis in rodents. **Thrombosis Research**, v. 119, p. 337-342, 2007.

HENRY, J. B. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. 20^a ed. São Paulo, Editora Manole, 2008.

IGNARRO, L. J.; NAPOLI, C.; LOSCALZO, J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. **Circulation Research**, v. 90, n. 1, p. 21-28, 2002.

JOHN, S.; SCHMEIDER, R. Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. **Current Hypertension Report**, v. 5, p. 199-207, 2003.

JURK, K.; KEHREL, B. E. Platelets: physiology and biochemistry. **Semin Thromb Hemost**, v. 31, n. 4, p. 381-92, 2005

KOENIG, A.; LANGE, K.; KONTER, J.; DAIBER, A.; STALLEICKEN, D.; GLUSA, E.; LEHMANN, J. Potency and *in vitro* tolerance of organic nitrates: partially denitrated metabolites contribute to the tolerance-devoid activity of pentaerythrityl tetranitrate. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 50, n.1, p. 68-74, 2007

KUMAR, R.; SINGH, V. P.; BAKER, K. M. Kinase inhibitors for cardiovascular disease. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 42, p. 1-11, 2007.

KUMAR, K.; WALDMANN, H. Synthesis of natural product inspired compound collections. **Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 3224-3242, 2009.

LEFER, A.M.; LEFER, D.J. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischemia-reperfusion. **Cardiovascular Research**, v. 36, p. 743-751, 1996.

LOPEZ FARRÉ, A.; MACAYA, C. Palqueta:fisiologia de la activación y la inhibición. **Revista Española de la Cardiología Suplementos**, v. 13, Supplement 2, p. 2-7, 2013.

LINDENFELD, J.; ALBERT, N. M.; BOEHMER, J. P.; COLLINS, S. P.; EZEKOWITZ, J. A.; GIVERTZ, M. M.; KLAPHOLZ, M.; MOSER, D. K.; ROGERS, J. G.; STARLING, R. C.; STEVENSON, W. G.; TANG, W. H. W.; TEERLINK, J. R.; WALSH, M. N. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. **Journal of Cardiac Failure**, v. 16, n. 6, p. e1-e194, 2010.

MACFARLANE, R. G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. **Nature**, v.202, p. 498-4989, 1964

MANN, J. **Murder, Magic, and Medicine**, Oxford University Press: Oxford, 1992, p. 116.

MILLER, M. R.; MEGSON, I. L. Recent developments in nitric oxide donor drugs. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, p. 305-321, 2007.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacological Reviews**, v. 43, p. 109-142, 1991.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Doenças Cardiovasculares. Fact Sheets, n. 317, Mar. 2013. Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>. Acesso em: 01 Maio. 2015.

PALOMO, I. F. G.; TORRES, C. I. U.; MOORE-CARRASCO, R. E.; ALARCON, M. A. A. L.; MARAGANO, P. J. L. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso platelet antiaggregants: mechanisms of action and use asociated risks. **Revista de la Facultad de Química Farmacéutica.**, v. 16, n.1, p.133-143, 2008.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, n. 1, p. 45-61, 2002.

REES, D. D.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Role of endothelium derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 86, p. 3375-3378, 1989.

SCATENA, R.; BOTTONI, P.; PONTOGLIO, A.; GIARDINA, B. Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 61-73, 2010.

SCHENCK-GUSTAFSSON, K. Risk factors for cardiovascular disease in women. **Maturitas**, v. 63, p. 186-190, 2009.

SORIANO, F. G.; VIRÁG, L.; SZABÓ, C. Diabetic endothelial dysfunction: role of reactive oxygen and nitrogen species production and poly(ADP-ribose) polymerase activation. **Journal of Molecular Medicine**, v. 79, n. 8, p. 437-448, 2001.

SRIVASTAVA, V.; NEGI, A. S.; KUMAR, J. K.; GUPTA, M. M.; KHANUJA S. P. S. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 21, p. 5892-5908, 2005.

STENBERG, P. E.; MCEVER, R. P. SHUMAN, M. A. A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. **The Journal of Cell Biology**, v. 101, n. 3, p.880-886, 1985.

VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. **Circulation Journal**, v. 73, n. 4, p. 595-601, 2009.

YONEDA, K.; IWAMURA, R.; KISHI, H.; MIZUKAMI, Y.; MOGAMI, K.; KOBAYASHI, S. Identification of the active metabolite of ticlopidine from rat in vitro metabolites. **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 3, p. 551-557, 2004.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; ÔUNPUU, S.; DANS, T.; AVEZUM, A.; LANAS, F.; McQUEEN, M.; BUDAJ, A.; PAIS, P.; VARIGOS, J.; LISHENG, L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, v. 364, p. 937-952, 2004.

ANEXO A**DECLARAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS**

Eu, Fabíola Fialho Furtado Gouvêa, portadora do documento de identidade RG: 2668863, CPF nº 042.774.984-00, aluna regularmente matriculada no curso de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial, do programa de *Lato Sensu* da INESP – INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA, sob o nº HC1301418 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: "AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA E ANTITROMBÓTICA DO DERIVADO DO ÁLCOOL TETRAHIDROFURFURÍLICO", da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, 11 / junho de 2016.

Fabíola Fialho Furtado Gouvêa

Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo
funcionário da Secretaria da Pós-
Graduação *Lato Sensu*

ANEXO B
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a)

Esta pesquisa é sobre a atividade dos compostos Álcool Tetraidrofurfurílico e derivados de oximas sobre parâmetros da hemostasia secundária em plasma humano e está sendo desenvolvida por Priscilla Crispiniano dos Santos e Fabíola Fialho Furtado , sob a orientação do Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras.

O objetivo do estudo é avaliar a se tal compostos tem algum efeito sobre a hemostasia em humanos e tem por finalidade contribuir para a descoberta de novas substâncias com potencial terapêutico.

Solicitamos a sua colaboração para realizar a coleta de sangue, como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome foi mantido em sigilo. Informamos que essa pesquisa não oferece riscos, previsíveis, para a sua saúde.

Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o(a) senhor(a) não é obrigado(a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pelo Pesquisador(a). Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo.

Os pesquisadores estarão a sua disposição pala qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal

OBERVAÇÃO: (em caso de analfabeto - acrescentar)

Espaço para impressão

dactiloscópica

Assinatura da Testemunha

Contato com o Pesquisador (a) Responsável:

Caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para o (a) pesquisador (a)

Robson Cavalcante Veras no número de telefone 32167347 (Departamento do Curso de Farmácia da UFPB) ou (83) 8889-0933

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

ANEXO C

PARECER COMITÊ DE ÉTICA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo da Atividade Antiagregante Plaquetária e Antitrombótica de Compostos de Origem Natural e/ou Sintética

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Pesquisador: Robson Cavalcante Veras **Versão:** 1

Instituição: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB **CAAE:** 02722012.5.0000.5183

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 45813

Data da 29/05/2012

Apresentação do Projeto:

A agregação plaquetária é um processo central no desenvolvimento de complicações isquêmicas tanto após intervenções coronárias como também em outros vasos, pois gera a formação de trombos muitas vezes ainda no ambiente intravascular e estes são de difícil tratamento agudo. O óxido nítrico parece apresentar um efeito antiagregante e antitrombótico.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a atividade de drogas doadoras de nitratos orgânicos derivados do álcool tetra-hidrofurfurílico sobre a agregação plaquetária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos presumíveis. A identificação de novas possibilidades terapêuticas contribuirá para uma melhor abordagem do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Racionalidade extremamente consistente e procedimentos metodológicos apropriados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Proposta muito bem estruturada em termos de fundamentação teórica e metodológica e com a clareza desejável para o julgamento dos aspectos éticos.

Recomendações:

Rever TCLE (acessar modelo online disponível na página do CEP - Hospital Universitário Lauro Wanderley e adaptá-lo à pesquisa específica).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Favorável ao desenvolvimento da investigação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ratificamos o parecer de aprovado. Solicitamos o atendimento às recomendações do CEP-HULW,