



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Pedro Henrique Coelho Varoli

**ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM
HIPERAGREGABILIDADE PLAQUETÁRIA EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin
Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama
Coorientador: Prof. Dr. Jonas Alves de Araújo Júnior

**Botucatu
2024**

Pedro Henrique Coelho Varoli

ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM
HIPERAGREGABILIDADE PLAQUETÁRIA EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
DIÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin.
Coorientador: Prof. Dr. Newton Key Hokama
Coorientador: Prof. Dr. Jonas Alves de Araújo Júnior

**Botucatu
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Varoli, Pedro Henrique Coelho.

Associação do nível de atividade física com hiperagregabilidade plaquetária em pacientes com doença renal crônica em diálise / Pedro Henrique Coelho Varoli. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luis Cuadrado Martin
Coorientador: Newton Key Hokama
Coorientador: Jonas Alves de Araújo Júnior
Capes: 20702043

1. Agregação Plaquetária. 2. Exercícios físicos.
3. Hemodialise. 4. Insuficiência renal crônica. 5. Uremia.

Palavras-chave: Agregabilidade plaquetária; Atividade física; Diálise renal; Insuficiência renal crônica; Uremia.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado DE PEDRO HENRIQUE COELHO VAROLI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 28 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 09:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE Mestrado de PEDRO HENRIQUE COELHO VAROLI, intitulada **ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA COM HIPERAGREGABILIDADE PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. VANESSA DOS SANTOS SILVA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RENAN FLORET TURINI CLARO (Participação Virtual) do(a) Faculdades Integradas de Jaú. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN

"Qual benefício minha pesquisa poderá oferecer à sociedade?"

A pesquisa de mestrado sobre Agregabilidade Plaquetária e Atividade Física em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em diálise oferece contribuições valiosas para a sociedade em diversos aspectos. Em primeiro lugar, ao explorar a associação entre o nível de atividade física e a hiperagregabilidade plaquetária, a pesquisa busca fornecer *insights* cruciais para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e promoção da saúde cardiovascular nessa população específica. Compreender como a atividade física pode modular a função plaquetária é um passo significativo na personalização de programas de exercícios, potencialmente reduzindo o risco de complicações trombóticas e hemorrágica.

Além disso, a pesquisa aborda lacunas importantes no conhecimento ao investigar os efeitos da hemodiálise e do sedentarismo na agregação plaquetária. Os resultados obtidos não apenas contribuem para a compreensão desses fenômenos em pacientes renais crônicos em diálise, mas também podem impactar diretamente a prática clínica ao orientar abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficazes. A identificação de fatores associados à hiperagregabilidade plaquetária, como evidenciado pelos marcadores bioquímicos analisados, pode levar a intervenções mais direcionadas e adaptadas às necessidades específicas desses pacientes.

Por fim, a pesquisa destaca a importância de considerar a atividade física como uma prática fundamental na promoção da saúde e qualidade de vida em pacientes com DRC em diálise. Ao compreender os benefícios potenciais da atividade física, a sociedade pode ser incentivada a adotar práticas mais saudáveis, promovendo não apenas o bem-estar desses pacientes, mas também contribuindo para a redução dos custos associados ao tratamento de condições cardiovasculares. Em suma, esta pesquisa visa não apenas avançar o conhecimento científico, mas também gerar impactos tangíveis na promoção da saúde cardiovascular e na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que, de maneiras singulares, contribuíram para a concretização deste projeto, representando um capítulo significativo na minha jornada.

À minha família, cujo amor e apoio incondicionais foram a força propulsora que me impulsionou a alcançar este marco. Vocês foram a âncora nos momentos desafiadores e asas nos momentos de triunfo, tornando cada passo uma conquista compartilhada.

À família Vidativa, que se desdobraram ao longo desta jornada para que pudesse completar este desafio. Suas colaborações e incentivos foram fontes inspiradoras que moldaram a trajetória deste trabalho.

Aos meus orientadores, cujo comprometimento, paciência e orientação sábia foram bússolas essenciais nesta jornada acadêmica. Suas lideranças e inspirações foram não apenas guias, mas alicerces fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos professores e profissionais que compartilharam seus conhecimentos e experiências, moldando e enriquecendo meu entendimento e fortalecendo as bases deste trabalho.

À Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB Unesp, por meio de recursos e suporte, possibilitaram a realização desta pesquisa, seu respaldo foi um pilar essencial para a edificação deste estudo.

Por último dedicar este trabalho a todos aqueles que, com amor e confiança, caminharam ao meu lado ao longo deste desafiador percurso. Cada um de vocês não só ocupa um espaço especial no meu coração, mas também representa um elo inestimável na corrente da minha jornada acadêmica. Esta dedicatória é uma expressão carregada de emoção, onde minha gratidão transcende palavras, capturando a profundidade da confiança que depositaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que desempenharam papéis cruciais nesta jornada acadêmica. Este é um marco que não teria sido alcançado sem o constante apoio, inspiração e contribuições valiosas daqueles ao meu redor.

Em primeiro lugar, quero expressar minha profunda gratidão à minha família pelo amor incondicional, incentivo e paciência que generosamente compartilharam ao longo deste desafio. Cada conquista foi impulsionada pela força motriz que vocês representam em minha vida, e é com um coração pleno de emoção que agradeço este sucesso a vocês.

Aos meus respeitáveis orientadores Professores Dr. Luis Cuadrado Martin, Dr. Newton Key Okama e Dr. Jonas Alves de Araujo, quero expressar minha profunda gratidão. Suas sabias orientações, *insights* perspicazes e comprometimento foram pilares fundamentais para a conclusão desta pesquisa. Sou grato por ter mentores exemplares como vocês, que não só impulsionaram meu crescimento acadêmico e profissional, mas também me guiaram com inspiração e dedicação ao longo desta jornada.

Aos meus queridos colegas da Vidativa, minha sincera gratidão por caminharem ao meu lado durante toda esta jornada. O apoio constante que recebi durante estes dois anos, além da companheirismo e apoio mútuo, tornaram esta experiência verdadeiramente inesquecível. Cada um de vocês deixou uma marca permanente em minha jornada acadêmica, e por isso, expresso meu profundo agradecimento.

Em especial à notável equipe de enfermeiras Viviane Pollo Pereira Gonçalves, Giedre Soares Prates Herreira, Elisabete Crispim Rodrigues e Vanessa P. Cassimiro, e a todos os técnicos de enfermagem cuja dedicação para atender aos requisitos do estudo foi exemplar, destacando-se pela abordagem profissional, ética e atenciosa. Em muitas ocasiões, eles se dispuseram a ajustar suas rotinas, evidenciando um comprometimento extraordinário. Suas ações não apenas contribuíram para o êxito deste trabalho, mas também refletiram um padrão excepcional de serviço, pelo qual sou profundamente grato. Obrigado por sua colaboração notável e por serem verdadeiros pilares deste projeto.

Manifesto minha profunda gratidão aos pacientes do setor de diálise, que, apesar de todas as dificuldades, dedicaram-se voluntariamente ao ensaio clínico, sendo de valor incalculável para a conclusão desta tese. Sua disponibilidade e comprometimento não apenas impulsionaram o progresso da pesquisa, mas também enriqueceram de maneira significativa minha jornada acadêmica. Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental, e expressei meu mais profundo agradecimento pela dedicação exemplar e apoio inestimável fornecido ao longo desse processo desafiador. Suas contribuições não apenas impactaram este estudo, mas também fortaleceram meu compromisso com a pesquisa e com a melhoria contínua da qualidade de vida.

Agradeço à Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB/Unesp pela valiosa oportunidade de participar deste programa de pós-graduação e alcançar o título de mestre. Os recursos e o ambiente acadêmico proporcionados pela instituição criaram um cenário propício e enriquecedor para o desenvolvimento desta pesquisa. Essa jornada acadêmica foi enriquecida pela qualidade do programa e pelo suporte oferecido, os quais foram fundamentais para o meu crescimento profissional e acadêmico.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro concedido para a realização deste trabalho, conforme o Código de Financiamento 88887.817572/2023-00. O suporte fornecido pela CAPES foi fundamental para viabilizar esta pesquisa e contribuiu significativamente para o desenvolvimento do presente estudo.

Este trabalho é o resultado de esforços coletivos e do apoio generoso de muitos corações altruístas. A cada indivíduo que, com carinho e generosidade, contribuiu para esta jornada, meu mais sincero agradecimento. Suas influências e contribuições não apenas aprimoraram esta pesquisa, mas também tocaram profundamente o meu ser, tornando esta jornada acadêmica não apenas uma conquista, mas uma experiência verdadeiramente enriquecedora e emocionalmente significativa. A todos, o meu mais profundo e sentido agradecimento.

RESUMO

Introdução: A Doença renal crônica (DRC) consiste na perda progressiva e irreversível das funções renais e está associada a morbidade e mortalidade, com prevalência em portadores de doenças cardiovasculares, com síndrome metabólica e alterações nos fatores hemodinâmicos. O renal crônico em diálise pode sofrer alterações na hemostasia as quais contribuem para complicações hemorrágicas e trombóticas. A hemodiálise (HD) pode favorecer a ativação da agregação plaquetária, e o sedentarismo pode influenciar a saúde destes pacientes, os benefícios da atividade física na hiperagregabilidade plaquetária em pacientes com DRC em tratamento dialítico ainda são desconhecidos. **Objetivo principal:** Avaliar a associação do nível de atividade física com o grau da hiperagregabilidade plaquetária em pacientes com DRC em diálise e como **objetivos específicos**, descrever o comportamento da agregabilidade plaquetária nos pacientes selecionados de maneira a não haver interferências farmacológicas e hemodinâmicas. **Método:** Realizado estudo transversal prospectivo, para avaliar associação da agregabilidade plaquetária através da reagente adenosina difosfato (ADP), com o nível de atividade física quantificada pelo *International physical activity questionnaire* (IPAQ). **Resultados:** Foram selecionados 63 para o estudo, com idade média foi de 54 anos, onde 41% apresentaram hiperagregabilidade plaquetária. Os dados demográficos e clínicos foram homogêneos entre os grupos e classificação do IPAQ e não apresentou diferença estatística entre os grupos. Nos dados bioquímicos apenas a glicemia $94\pm 28,8$ mg/dL-vs $116\pm 38,6$ mg/dL ($p=0,017$), ferritina $124\pm 138,9$ ng/mL vs $338\pm 412,2$ ng/mL ($p=0,013$), saturação de transferrina $7,2\pm 10,9\%$ vs $16,5\pm 20,11\%$ ($p=0,037$); aspartato aminotransferase/ transaminase glutâmico-oxalacética (AST/TGO) $17\pm 6,1$ U/L vs $20\pm 5,3$ U/L ($p=0,015$) apresentaram significância estatística e após análise múltipla, das variáveis clínicas ao Delta ADP apenas AST/TGO apresentou associação estatisticamente significativa. **Conclusão:** Não foi constatada associação entre o IPAQ e maior intensidade de agregabilidade plaquetária. A alta proporção de hiperagregabilidade em nossos pacientes contrasta com a reconhecida tendência ao sangramento na uremia.

Palavras chave: Uremia, Doença Renal Crônica, Diálise Renal, Agregabilidade Plaquetária, Atividade Física.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease CKD consists of the progressive and irreversible loss of kidney functions and is associated with morbidity and mortality, with prevalence in patients with cardiovascular and metabolic diseases and hemodynamic factors. Chronic renal patients on dialysis may suffer changes in hemostasis, which contribute to hemorrhagic and thrombotic complications. Hemodialysis (HD) can favor the activation of platelet aggregation, and a sedentary lifestyle can influence the health of these patients. The benefits of physical activity on platelet hyperaggregability in patients with CKD undergoing dialysis are still unknown. **Objective:** To evaluate the association between the level of physical activity and the degree of platelet hyperaggregability in patients with CKD on dialysis and, as specific objectives, to describe the behavior of platelet aggregability in selected patients so as to avoid pharmacological and hemodynamic interference. **Method:** Prospective cross-sectional study was carried out to evaluate the association of platelet aggregability by ADP with the level of physical activity quantified by the International physical activity questionnaire (IPAQ). **Results:** 63 patients were selected for the study, with an average age of 54 years, with 41% showing platelet hyperaggregability. Demographic and clinical data were homogeneous between groups and IPAQ classification and there was no statistical difference between groups. Biochemical data glycemia 94 ± 28.8 mg/dL vs 116 ± 38.6 mg/dL ($p=0.017$), ferritin 124 ± 138.9 ng/mL vs 338 ± 412.2 ng/mL ($p=0.013$), transferrin saturation $7.2\pm 10.9\%$ vs $16.5\pm 20.11\%$ ($p=0.037$); aspartate aminotransferase/ glutamic-oxalacetic transaminase (AST/TGO) 17 ± 6.1 U/L vs 20 ± 5.3 U/L ($p=0.015$),.). After multiple analysis, of the clinical variables to Delta ADP, only AST/TGO showed a statistically significant association. **Conclusion:** No association was found between IPAQ and greater intensity of platelet aggregability. Despite being higher than expected in a significant proportion of our patients, this differs paradoxically from the bleeding tendency that is documented in uremia.

Keywords: Uremia, Chronic Renal Failure, Renal Dialysis, Platelet Aggregation, Physical Activity.

LISTA ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Classificação de risco do Doente renal crônico com base na taxa de filtração glomerular e nível de albuminúria.....	19
FIGURA 2.	Classificação IPAQ.....	32
FIGURA 3.	Resultado de imagem Platelet Agg. <i>Patient Bottom Chart Helena Laboratories Adenosine Diphosphate (APD)</i>	35
FIGURA 4.	Fluxograma de inclusão de pacientes.....	37

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Equação para cálculo do ΔADP 31

QUADRO 2. Equação para cálculo da média da agregação plaquetária.....35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Dados demográficos e clínicos de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária.	38
TABELA 2. Dados antropométricos, hemodinâmicos e do IPAQ de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária.	39
TABELA 3. Dados bioquímicos de 63 pacientes em diálise avaliados.	40
TABELA 4. Dados do hemograma e agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP e EPN de 63 pacientes em diálise.	41
TABELA 5. Dados Demográficos e clínicos de 63 pacientes em diálise avaliados de acordo com a agregabilidade plaquetária.	42
TABELA 6. Dados antropométricos, hemodinâmicos e do IPAQ de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária.	43
TABELA 7. Dados bioquímicos de 63 pacientes em diálise avaliados.	44
TABELA 8. Dados do hemograma e agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP e EPN de 63 pacientes em diálise.	45
TABELA 9. Dados de análise de regressão logística múltipla para verificar a associação entre características clínicas e maior agregabilidade plaquetária avaliada pela variação obtida mediante diferentes concentrações de ADP em 63 pacientes em diálise.	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP: Adenosina difosfato

ALT/TGP: Alanina Aminotransferase /transaminase glutâmico-pirúvica

AST/TGO: Aspartato Aminotransferase/transaminase glutâmico-oxalacética

ALDO: Aldosterona

AVC: Acidente vascular cerebral

CRIB: *The chronic renal impairment in Birmingham*

DCV: Doença cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

DP: Diálise peritoneal

DRA: Doença renal aguda

DRC: Doença renal crônica

DRD: Doença renal do diabetes

EPN: Epinefrina

EPO: Eritropoetina

FvW: Fator de *von Willebrand*

GV: Glóbulos vermelho

GB: Glóbulos branco

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HC-FMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

HD: Hemodiálise

IAM: Infarto agudo do miocárdio

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

IMC: Índice de massa corpora

IPAQ: *International physical activity questionnaire*

KT/V: Depuração fracional de ureia

HDL: *High density lipoprotein*

LDL: *Low density lipoprotein*

OMS: Organização mundial de saúde

PA: Pressão arterial

PCR: Proteína C reativa

PCT: Plaquetócrito

PDW: *Platelet distribution width* (grau de Anisocitose de plaquetas)

PPP: Plasma pobre em plaquetas

PRP: Plasma rico em plaquetas

PTH: Hormônio da paratireoide

RDW: *Red cell distribution width* (grau de anisocitose de hemácias)

SPV: Síndrome das plaquetas viscosas

TFG: Taxa de filtração glomerular

TGP: Transaminase glutâmico pirúvico

TPO: Trombopoietina

TRS: Terapia renal substitutiva

VPM: Volume plaquetário médio

URR: Taxa de remoção da ureia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Epidemiologia da DRC	18
1.2	Fatores de risco	20
1.3	Hemostasia	21
	Hemostasia primária.....	21
	Hemostasia secundária	22
	Hemostasia terciária	23
	Função plaquetária	23
	Hiperagregabilidade Plaquetária.....	23
1.4	Atividade física	24
1.5	Justificativa	26
2	OBJETIVOS	28
2.1	Objetivo principal	28
2.2	Objetivos específicos	28
3	MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1	Delineamento	29
3.2	Desfecho Primário	29
3.3	Variável de interesse	29
3.4	Variáveis Confundidoras	29
3.5	Aspectos éticos	30
3.6	Local	30
3.7	Participantes	30
3.8	Critérios de inclusão	30
3.9	Critérios de exclusão	30
3.10	Ponto de corte.....	31
4	PROCEDIMENTOS	32
4.1	Questionário internacional de atividade física (IPAQ)	32
4.2	Exames laboratoriais.....	33
4.3	Agregabilidade plaquetária.....	33
4.4	Agentes agregantes	34
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
6	RESULTADOS	37
7	DISCUSSÃO	47
7.1	Pontos fortes	50
7.2	Limitações.....	50
7.3	Perspectivas futuras	51
8	CONCLUSÕES	52

9	REFERÊNCIAS	53
10	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53
11	ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ) FORMA CURTA.	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da DRC

A doença renal crônica (DRC) consiste na perda progressiva e irreversível das funções renais glomerular, tubular e ou endócrina (Bastos, 2013). A perda gradativa destas funções está associada ao aumento da morbidade, limitações na vida diária, incapacidades físicas e perda da qualidade de vida e mortalidade (Chen et al., 2017).

Essa doença tem prevalência de 11% na população adulta norte-americana. No Brasil, apesar dos dados serem escassos, Riella (2017) concluiu que 11,4% da população do sul do país apresenta algum nível de DRC baseado na taxa de filtração glomerular (TGF) e albuminúria (Riella et al., 2017). Em diversos países a DRC tem sido apresentada como um problema de saúde pública (Bastos et al., 2013; Cesarino et al., 2013).

A prevalência da DRC tem aumentado mundialmente em função do envelhecimento populacional, resultado da melhora na expectativa de vida (Glasscock et Winearls, 2008), da maior prevalência dos fatores de risco metabólicos como obesidade, dislipidemia e diabetes (Jha et al., 2013) e de distúrbios hemodinâmicos como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca (Cesarino et al., 2013).

A probabilidade de progressão da DRC também pode estar associada a interações complexas que envolvem vários fatores clínicos, ambientais e genéticos, como: idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteinúria, anemia, complicações metabólicas, obesidade, tabagismo e dislipidemia. (Kirsztajn et Bastos, 2011).

A definição para diagnóstico de DRC é baseada em três componentes: O componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal), o componente funcional baseado na TFG e um componente temporal. (Kirsztajn et Bastos, 2011). A prevalência da DRC é determinada com base na presença de albuminúria (>30 mg/g) e/ou diminuição na TFG estimada usando a equação abreviada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease*. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, com TFG < 60 mL/min/1,73m² ou a TFG > 60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (albuminúria) presente há pelo menos 3 meses (KDIGO, 2023).

O KDIGO (2023) também sugeriu que a DRC deveria ser classificada em estágios baseados na TFG albuminúria é apresentada como marcador de dano renal conforme descrito na figura 1 adaptado de KDIGO 2023.

				Categorias de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30 mg/g	30 mg/g – 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1.73m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	G3a	Leve/moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

 Risco baixo	 Risco intermediário	 Risco alto	 Risco muito alto
---	---	--	--

Figura 1. classificação de risco do DRC, adaptado de Kdigo,2023

O tratamento ideal da DRC é baseado em três pilares: o diagnóstico precoce da doença, encaminhamento imediato para tratamento renoprotetor e implementação de medidas para preservar a função renal (Kirsztajn et al.,2011). Não se sabe ainda quantos pacientes com DRC evoluirão para doença renal em estágio terminal e quais pacientes apresentam maior risco de necessitar de terapia renal substitutiva (Kirsztajn et al., 2011).

A Doença renal em estágio terminal tem como tratamento a terapia renal substitutiva (TRS). O transplante renal, ou tratamento dialítico que pode ser hemodiálise (HD) ou a diálise peritoneal (DP) de acordo com o grau evolutivo da doença (Kirsztajn e Bastos, 2011).

A HD é um processo de filtração do sangue para retirada de toxinas e água acumuladas no organismo, que em geral, é realizada duas a três vezes por semana, em sessões com duração média de três a quatro horas em clínicas especializadas. Nesse tratamento, uma máquina de diálise e um acesso vascular (cateter ou fístula) são necessários para realizar o procedimento. Já a diálise peritoneal utiliza o peritônio como membrana para a filtração do sangue, por meio da fixação de um cateter flexível no abdômen (SBN, 2007).

Em comparação com a DP, a HD proporciona uma alteração mais rápida na composição de solutos do plasma e a possibilidade de uma remoção mais eficaz do excesso de líquido corporal. A diálise também possibilita a sobrevivência dos portadores de DRC terminal (Rios, 2009) e representa, de forma isolada, terapêutica de manutenção permanente, até a realização do transplante renal.

No processo de HD ocorre turbulência, redução da velocidade do fluxo sanguíneo e atrito das plaquetas com o circuito extracorpóreo (*shear stress* ou força de cisalhamento) que resulta em lesões endoteliais, por consequência ativação da agregação plaquetária que vem a favorecer a hipercoagulabilidade (Alem, 2019).

O renal crônico, em processo de diálise, pode sofrer alterações na hemostasia, afetando as funções dos sistemas da coagulação e da fibrinólise, contribuindo para complicações hemorrágicas e/ou trombóticas, consequentes da uremia. (Rios, 2009).

1.2 Fatores de risco

Doentes renais apresentam alto risco de morte por eventos cardiovasculares mesmo antes de atingir os estágios avançados da DRC, comparados aos indivíduos com função renal normal, o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) torna-se ainda maior, e a mortalidade aumenta significativamente nos pacientes que necessitam de tratamento dialítico. De acordo com (*American College of Cardiology*, 2016) quarenta por cento desses pacientes em diálise falecem por doença cardiovascular (DCV).

Terapias medicamentosas com agentes antiagregantes e anticoagulantes plaquetários destacam-se como tratamentos primários da DCV em pacientes com DRC. Observado por *Antithrombotic Trialists Collaboration* (2002), a terapia com antiagregantes plaquetários reduz o risco de IAM e acidente vascular cerebral (AVC) em 25%, além de reduzir significativamente a mortalidade desses pacientes por insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Pacientes com ICC, bem como os pacientes com DRC, podem apresentar remodelação miocárdica, disfunção endotelial, congestão venosa e piora da função renal (Mentz et O'Connor, 2016; Schwinger, 2021). Além disso, apresentam sintomas típicos como dispneia, fadiga e intolerância ao exercício (Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda, 2021).

A severidade da disfunção endotelial está relacionada à disfunção diastólica e incapacidade de praticar exercícios físicos (Alem, 2019; Giannitsi et al., 2019; Zuchi et al., 2020). Esta dificuldade na prática de atividade física estimula comportamento sedentário, e é considerada preditora de mortalidade nos pacientes com ICC e DRC (Walborn et al., 2019).

1.3 Hemostasia

A hemostasia é uma resposta fisiológica do organismo, responsável em manter o sangue em seu estado fluido, evitando trombozes e hemorragias espontâneas. Este processo é dividido em três etapas: hemostasia primária, secundária e terciária ou fibrinólise.

Hemostasia primaria

As células do endotélio vascular, as plaquetas, as proteínas da fibrinólise e os fatores de coagulação atuam de forma complexa e em equilíbrio entre os mecanismos pró-trombóticos e antitrombóticos (Lasne; Jude; Susen, 2006; Mackie; Bull, 1989). O fígado atua como o principal produtor de trombopoietina (TPO), a citocina primordial na maturação dos megacariócitos e na formação de plaquetas.

O endotélio vascular fisiologicamente libera substâncias antitrombóticas, como o óxido nítrico. Em casos de lesão ocorre liberação de substâncias pró-coagulantes e ativadoras de plaquetas, responsáveis pela vasoconstrição no local lesionado vindo a reduzir o fluxo sanguíneo e conseqüentemente a perda de sangue. Neste momento ocorre a exposição de substâncias trombogênicas presentes na camada subendotelial, envolvidas na adesão plaquetária (Lasne et al., 2006).

O processo de adesão das plaquetas ao endotélio libera substâncias contidas nos seus grânulos, como o tromboxano A₂ o qual ativa e recruta outras plaquetas, e através da glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) e do fibrinogênio (FI), irão se ligar umas às

outras (Lasne et al., 2006). As plaquetas ativas, ligam-se ao fator de *von Willebrand* (FvW) por meio de receptores, principalmente a GPIIb/IIIa, presentes na membrana plaquetária (Lasne et al., 2006).

O FvW é uma glicoproteína multimérica, sintetizado pelas células endoteliais e pelos megacariócitos (Mackie et Bull, 1989). Um importante estabilizador do fator VIII da cascata de coagulação. Para que o FvW seja secretado pelas células endoteliais é necessário que tenha ocorrido ativação plaquetária e, portanto, ativação do endotélio (Gragano et al., 2017). As plaquetas ativadas são capazes de iniciar a hemostasia secundária como, por exemplo, a fosfatidilserina, que é exposta na camada externa da membrana plaquetária (Lasne et al., 2006).

Hemostasia secundária

A fase de coagulação, é o principal sítio da síntese de fibrinogênio e dos demais fatores pró-coagulantes (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII) são responsáveis pela formação e estabilização do coágulo de fibrina. Se inicia pela ação dos fatores de pro-coagulação sintetizados no fígado na maioria dos casos. Além dos fatores pró-coagulantes, esse órgão também tem função na produção das principais proteínas anticoagulantes, como Proteína C, Proteína S e Antitrombina III, as quais são ativadas de forma sequencial (cascata). Por isso, o uso do termo cascata de coagulação (Lasne et al., 2006), que é dividida didaticamente em três vias: intrínseca, extrínseca e comum (Versteeg *et al.* 2013).

O início da coagulação é a exposição do fator tecidual subendotelial pela via extrínseca, sendo necessários fatores externos (teciduais) para a sua iniciação (Monroe et Hoffman, 2006). A via intrínseca ocorre na superfície das plaquetas ativadas, pela exposição de cargas negativas ao sangue (Monroe et Hoffman, 2006), dando início, à via comum da coagulação (Lasne et al., 2006). Ambas as vias, intrínseca e extrínseca, ocorrem simultaneamente após a ruptura do vaso sanguíneo e convergem para a chamada via comum, onde os filamentos de fibrina se polimerizarão formando uma “rede” de fibrina instável que será, por sua vez, estabilizada pela ação do fator XIII ativado (Hall *et al.*, 2011).

Hemostasia terciária

A fibrinólise, é um processo enzimático de remoção do coágulo de fibrina estável para impedir crescimento desordenado de trombos e o seu desprendimento da parede do endotélio evitando, dessa forma, a oclusão de vaso.

Função plaquetária

Função plaquetária anormal na uremia tem sido atribuída a diversos fatores, externos e internos em relação à plaqueta. Ocorre uma redução na ativação e agregação das plaquetas em resposta a estímulos. Isso pode ser explicado por uma diminuição na produção e/ou liberação de substâncias importantes, como tromboxano A2 e grânulos densos, além de altos níveis de inibidores plaquetários, como AMP cíclico e GMP cíclico. É importante observar que esses problemas de função plaquetária foram encontrados apenas em alguns pacientes e não são uma descrição universal da disfunção plaquetária em pacientes com insuficiência renal. Além disso, foi documentada a ocorrência de outros problemas, como uma resposta pró-coagulante prejudicada e alterações nos receptores de superfície das plaquetas. A anemia, que é comum em pacientes com insuficiência renal, também pode contribuir para a disfunção plaquetária, pois os glóbulos vermelhos podem inativar substâncias que normalmente favorecem a função das plaquetas. Além disso, os glóbulos vermelhos também podem promover uma melhor adesão e agregação das plaquetas em sistemas de laboratório (Casari & Bergmeier, 2016).

Hiperagregabilidade Plaquetária

Pacientes com DRC têm risco elevado de complicações trombóticas e cardiovasculares e também apresentam um risco aumentado de hemorragia, marca registrada da CKD devido ao acúmulo de retenção urêmica solutos na corrente sanguínea devido à diminuição da função renal (Baatén et al., 2021).

A despeito da disfunção plaquetária observada em pacientes urêmicos, observa-se alta taxa de eventos trombóticos. Com o intuito de se averiguar eventual associação com causas reconhecidas para trombofilia, verificou-se alta incidência de

hiperagregação plaquetária em pacientes DRC, assim como em pacientes transplantados (Yagmur et al., 2015).

A hiperagregabilidade plaquetária pode ser caracteriza-se pela observação laboratorial de agregação plaquetária anormal espontânea ou induzida por baixas concentrações de ADP e/ou EPN (Kubisz et al., 2019). Quando estes achados estão associados com eventos tromboembólicos em jovens ou com alta incidência familiar, na ausência de outras causas de trombofilia, o quadro é denominado Síndrome das Plaquetas Viscosas (SPV); a doença pode ser responsável por cerca de 20% de eventos trombóticos arteriais inexplicados assim como 13% de eventos venosos trombóticos sem causa reconhecida e como causa de abortos recorrentes (Bick, 1998).

Os eventos tromboembólicos observados em pacientes pós-transplante renal com SPV podem influenciar negativamente no prognóstico, incluindo perda do enxerto e eventos como AVC e IAM no período pós-operatório. Sugere-se que a investigação para o reconhecimento da SPV deve ser considerada em pacientes transplantados renais com histórico familiar de eventos trombóticos e/ou oclusões recorrentes ou perda de fístula arteriovenosa (Mühlfeld; et al.,2007). Outros estudos reportam alta prevalência de hiperagregabilidade plaquetária em crianças e adultos com Síndrome Nefrótica (Eneman et al., 2016), uma entidade associada com aumento significativo de risco de eventos trombóticos.

1.4 Atividade física

Caspersen et al., (1985) definiram a atividade física como qualquer movimento corporal, produzido pelos músculos esqueléticos, que resulta em gasto energético acima do nível basal, por exemplo, como: caminhada, dança, jardinagem, subir escadas, dentre outras atividades. Já o exercício físico e toda atividade física planejada de forma estruturada e repetitiva, com objetivo da melhora e manutenção dos componentes da aptidão física (Nahas, 2006).

Matsudo, et al. (2002), salientam que a importância em determinar o nível de atividade física da população, de forma que esses dados contribuam para melhorar e quantificar o nível dessa atividade, além de servir como parâmetro para a necessidade de adesão, prescrição e acompanhamento dos programas de exercícios físicos (Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atlas Corações do Brasil, 2005).

Para determinar o nível de atividade física foi criado o *International physical activity questionnaire* (IPAQ) que surgiu em decorrência de estudos realizados por agências normativas de saúde, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos e o Instituto Karolinska, na Suécia (Matsudo et al., 2002).

Validado em 12 países, o IPAQ é um questionário que permite estimar o tempo semanal gasto em atividades físicas de intensidade leve, moderada e vigorosa. Disponível em três versões, o questionário apresenta uma no formato longo, uma no curto e outra adaptada (Matsudo et al., 2002).

Sua versão no formato curto apresenta sete questões, cujas informações estimam o tempo despendido por semana em diferentes dimensões de atividade física, como caminhadas e esforço físico entre as intensidades leve, moderada e vigorosa (Beneditti et al., 2007; Mazo et al., 2010).

A baixa capacidade cardiopulmonar e funcional está associada a maior risco de mortalidade, internações hospitalares e comorbidades em indivíduos desta população. Por outro lado, vários tipos de atividades físicas mostraram uma melhora à tolerância ao exercício com a otimização da atividade física em indivíduos submetidos a HD (Heiwe et al., 2011; Aoike et al., 2015).

O exercício físico em pacientes que fazem tratamento hemodialítico proporciona benefícios físicos e funcionais (Lessa et al., 2018). Investigações prévias observaram o impacto do treinamento aeróbico de intensidade moderada sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes com DRC em terapia dialítica (Stringueta Belik et al., 2018.; Oliveira e Silva et al., 2019). Nas quais os pacientes que sofreram intervenção com exercício físico regular apresentaram melhora significativa na vasodilatação, redução da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e na Aldosterona (ALDO) (Oliveira e Silva et al., 2019).

O exercício físico regular não só melhora a aptidão física, mas também desempenha um papel benéfico e potencialmente terapêutico em adultos com DRC, através do controle da pressão arterial, diminuição na frequência cardíaca em repouso e diminuição das citocinas inflamatórias (Heiwe et al., 2011, Ploeger, et al., 2009).

Outro estudo observou que o exercício físico domiciliar (*home based exercise*) induziu melhora significativa dos processos inflamatórios e da função vascular de pacientes com doença arterial periférica assintomática (Parmenter et al., 2015). Revisões sistemáticas mostraram que o treinamento com exercício melhora a

capacidade funcional de pacientes com doença arterial periférica, no entanto deve-se considerar o volume e a intensidade do treinamento. Por outro lado, os benefícios do exercício físico na hiperagregabilidade plaquetária em pacientes com DRC ainda são desconhecidos.

A apatia está associada a fatores como: acidose metabólica, inflamação e estresse oxidativo, inatividade física e neuropatia periférica, que levam ao surgimento da sarcopenia representada pela perda de massa muscular esquelética, diretamente relacionada à DRC e ao envelhecimento (Watson et al., 2015).

O sedentarismo é um dos fatores que influenciam de forma negativa na saúde de pacientes submetidos à diálise, pois estes apresentam menos força, resistência aeróbica e capacidade funcional quando comparados a pessoas inativas saudáveis e na mesma faixa etária. (Moinuddin et Leehey, 2008). Encontra-se diretamente ligado ao declínio físico e funcional, acentuando o risco cardiovascular, podendo este ser proporcionado pelos efeitos da própria DRC.

Assim, a análise da capacidade funcional dos portadores de DRC e o nível de atividade física, representam um ponto importante a ser analisado nestes indivíduos (Correa et al., 2009; Seixas et al., 2009).

1.5 Justificativa

Tendo em vista que a DRC pode se associar a hiperagregabilidade plaquetária e essa pode ser modificada por um estilo de vida ativo, formulamos a seguinte hipótese: o nível de atividade física está associado ao grau de adesividade plaquetária nos portadores de DRC em diálise.

Estudos de agregabilidade plaquetária em diálise foram realizados sem considerar vários aspectos que podem interferir nos resultados da agregação plaquetária. Portanto, o presente trabalho também pretende avaliar a real prevalência de hiperagregabilidade plaquetária padronizando o método de coleta, o local e eliminando variáveis que possam interferir nos resultados, principalmente uso de antiagregantes e anticoagulantes.

A maioria dos trabalhos pesquisados não consideram ou mesmo não mencionam este critério. Também não encontramos estudos na literatura que tenham avaliado a associação entre a hiperagregação plaquetária e atividade física em pacientes em tratamento dialítico.

Portanto, a justificativa deste trabalho foi a necessidade de observar o impacto relacionado ao nível de atividade física sobre a hiperagregabilidade plaquetária em pacientes renais crônicos em diálise.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo principal foi avaliar a associação entre o nível de atividade física e a hiperagregabilidade plaquetária em pacientes com DRC submetidos a diálise.

2.2 Objetivos específicos

Descrever o comportamento da agregabilidade plaquetária em portadores de DRC em diálise que foram selecionados de maneira a não haver interferências farmacológicas e hemodinâmicas (coleta do acesso vascular).

Observar as possíveis associações existentes entre os biomarcadores de hiperagregabilidade plaquetária e variáveis clínicas e laboratoriais em pacientes em tratamento por hemodiálise ou diálise peritoneal.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento

Foi realizado um estudo transversal prospectivo, cujo a base populacional foram pacientes com DRC atendidos pelo programa de diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (HC-FMB). Foram elegíveis para o presente estudo pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, que cumpriram os pré-requisitos dos critérios de inclusão, exclusão e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

3.2 Desfecho Primário

Grau de hiperagregabilidade plaquetária avaliada por Adenosina difosfato (ADP).

3.3 Variável de interesse

Foram avaliadas as possíveis correlações existentes entre hiperagregabilidade plaquetária e nível de atividade física quantificada pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) forma curta (Matsudo et.al 2001).

3.4 Variáveis Confundidoras

Idade, sexo, Índice de massa corpora (IMC), etnia, etiologia da DRC, transplante prévio, tempo de início da diálise, características da sessão de hemodiálise (frequência, duração da sessão, volume de ultrafiltração, composição do dialisato, tipo de dialisador, depuração fracional de ureia (KT/V), medicamentos utilizados, hormônio da paratireoide (PTH), pressão arterial (PA), creatinina, ureia, potássio, bicarbonato de sódio (BIC), glicemia, beta2microglobulina, PCR, albumina, alumínio, cálcio, fósforo, hemograma (hemoglobina, hematócritos, número de plaquetas, *red cell distribution width* (RDW), volume plaquetário médio (VPM), *platelet distribution width* (PDW), plaquetócrito (PCT), glóbulos brancos (GB), ferritina, ferro sérico, transferrina, saturação da transferrina, colesterol, *Low Density Lipoprotein*

(LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL), triglicérides, taxa de remoção da ureia (URR), hemoglobina glicada, AST/TGO e ALT/TGP.

3.5 Aspectos éticos

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMB. Todos os voluntários foram orientados em relação aos objetivos da pesquisa e em seguida assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Apêndice A). O qual foi aprovado pelo comitê da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (FMB-HC) CEP/FMB: 5.019.820

3.6 Local

O estudo foi desenvolvido no departamento de clínica Médica, no setor de Diálise do HC- FMB UNESP - Botucatu.

3.7 Participantes

Participantes com diagnóstico de DRC, independente da etiologia, que realizam HD ou DP atendidos HC- FMB UNESP.

3.8 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, ambos os sexos, portador de DRC em tratamento hemodialítico por um período maior ou igual a três meses.

3.9 Critérios de exclusão

Os critérios de não inclusão foram pacientes com deficiências cognitivas, diagnóstico de transtornos psiquiátricos, amputados, gestantes e não alfabetizados e pacientes em vigência de infecção grave, portadores de neoplasia, insuficiência hepática, uso de antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e inibidores da calcineurina. Foram excluídos também pacientes que apresentavam enxerto renal prévio, não retirado.

3.10 Ponto de corte

Os padrões de agregação plaquetária foram determinados como hiperagregação com base na função plaquetária e diminuição dos padrões de agregação Δ com fórmula descrita no quadro 1, (diferença da média da agregação plaquetária entre a concentração mais alta versus a média mais baixa de ADP conforme estudos de Yagmur et al. (2013) realizados em pacientes com DRC em comparação com pacientes sem DRC, sem complicações tromboembólicas e controles saudáveis. A resposta do Δ agregação plaquetária significativamente menor que 64% para ADP foi considerada anormal (Yagmur.et al. 2013).

Quadro 1. Equação cálculo Δ ADP

$$\Delta\text{ADP} = \frac{(\text{Média agregação plaquetária } 2,5\text{mM} - \text{Média agregação plaquetária } 0,7\text{mM}) \times 100}{\text{Média agregação plaquetária } 2,5\text{mM}}$$

4 PROCEDIMENTOS

4.1 Questionário internacional de atividade física (IPAQ)

Foi aplicado o IPAQ (anexo A), um questionário que permite estimar o nível de prática habitual de atividade física diagnosticando o tempo semanal gasto em atividades físicas de intensidade **leve**: são aquelas que exigem nenhum esforço de e mantem sua respiração normal sem sentir alteração, **moderada**: são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar um pouco mais forte que o normal e **vigorosa**: são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar muito mais forte que o normal, em diferentes contextos do cotidiano, como: trabalho, transporte, tarefas domésticas e lazer, e ainda o tempo despendido em atividades passivas (Matsudo et al.; 2001), conforme figura abaixo adaptado do Centro Coordenador Do IPAQ No Brasil– CELAFISCS.

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICA
SEDENTÁRIO	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
INSULFICIENTEMENTE ATIVO	Aquele que realiza atividade física porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:
IRREGULARMENTE ATIVO B:	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
IRREGULARMENTE ATIVO A:	Aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade: a) Frequência: 5 dias /semana ou b) Duração: 150 min / semana
ATIVO	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
MUITO ATIVO:	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão

Figura 2. Centro Coordenador Do IPAQ No Brasil– CELAFISCS - Informações Análise, Classificação E Comparação De Resultados No Brasil

4.2 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados de acordo com os critérios dos procedimentos operacionais padrões empregados pela Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC-FMB. São eles: creatinina, ureia, potássio, Bicarbonato de sódio (BIC), glicemia, beta2microglobulina, PCR, depuração KT/v, Albumina, alumínio, cálcio, fósforo, PTH, hemograma (hemoglobina, hematócritos, número de plaquetas, RDW, VPM, PDW, PCT, GB), ferritina, ferro sérico, transferrina, saturação da transferrina, colesterol, LDL, HDL, triglicérides, URR, hemoglobina glicada, AST/TGO e ALT/TGP.

4.3 Agregabilidade plaquetária

A agregabilidade plaquetária foi realizada in vitro por intermédio do agregômetro da Helena Laboratories (modelo AggRAM500). Os agentes agregantes misturados a uma suspensão de plaquetas formam grumos que alteram a transmissão de luz através dessa suspensão. A luz que passa pela suspensão é registrada pelo agregômetro. Pode-se observar dessa forma duas fases da agregabilidade plaquetária:

- A primeira fase é a consequência direta da estimulação do ADP liberado pelo tecido lesado. É reversível, e não está associada à reação de liberação plaquetária ou a formação de prostaglandinas pelas plaquetas.
- A segunda fase é irreversível, e está associada à reação de liberação das plaquetas.

Para a análise foram coletados 2 tubos de 4,5 ml de sangue, em tubo de polipropileno contendo citrato de sódio 3,2%, na proporção de 1:9. Este foi ser mantido em temperatura ambiente. A coleta de acordo com os critérios e procedimentos operacionais padrões empregados pela Seção Técnica de Laboratório e Análises Clínicas do HC-FMB.

O sangue foi centrifugado a 500 rpm, durante 5 minutos para obter o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Este foi separado, vedado e mantido em temperatura ambiente por 30 minutos (período necessário para a estabilização da

morfologia plaquetária). O restante do sangue foi novamente centrifugado a 3000 rpm durante 15 minutos, para a obtenção do Plasma Pobre em Plaquetas (PPP).

A contagem das plaquetas do PRP, se for maior que $300.000/\text{mm}^3$, foi feita uma diluição com PPP do próprio indivíduo, utilizando a seguinte fórmula:

Diluição do PRP: $(N^\circ \text{ de plaquetas} / 300) - 1$.

As amostras foram processadas até no máximo 3 horas após a coleta de sangue.

O aparelho foi ligado pelo menos 20 minutos antes da calibração óptica, feita com água destilada, para atingir 37°C . Essa é a temperatura necessária para a simulação parcial do ambiente orgânico pelo aparelho.

4.4 Agentes agregantes

ADP: (difosfato de adenosina) - solução aquosa de 20mM nas seguintes concentrações de 2,5; 1,25 e 0,7mM, diluídas a soro fisiológico de 0,9%.

Epinefrina: (bitartarato de epinefrina) - solução aquosa de 3000uM nas seguintes concentrações de 10; 1 e 0,5 uM, diluídas a soro fisiológico de 0,9%.

Os dados do paciente foram digitados no aparelho e, em seguida, iniciada a calibração dos 4 canais. O PPP (250mL), inserido na cubeta contendo agitador magnético para calibrar 100% de agregação de cada amostra analisada. Da mesma forma o PRP (225mL), inserido na cubeta contendo agitador magnético. Em seguida, o agonista (25mL) é dispensado através do orifício da tampa do canal, acionando-se o interruptor do equipamento. No momento, tem início o valor de 0% da agregação, com a leitura inicial do PRP. Este passo se repete para todos os canais.

A tela do monitor exibiu o gráfico, onde o resultado cinético do ensaio é visualizado durante 10 minutos.

O resultado foi dado em porcentagem de agregação, e obtidos através da média de agregação e desvios-padrão, para cada concentração de Agonista utilizada em nosso estudo, com valor médio de cada concentração utilizada para uma população normal conforme fórmula da média da agregação plaquetária descrito no quadro 2 abaixo.

Quadro 2. Equação para cálculo da média da agregação plaquetária para cada concentração

$$\text{Média agregação Plaquetária} = \{(\% \text{conc. ADP1} + (\% \text{conc. ADP2})) / 2$$

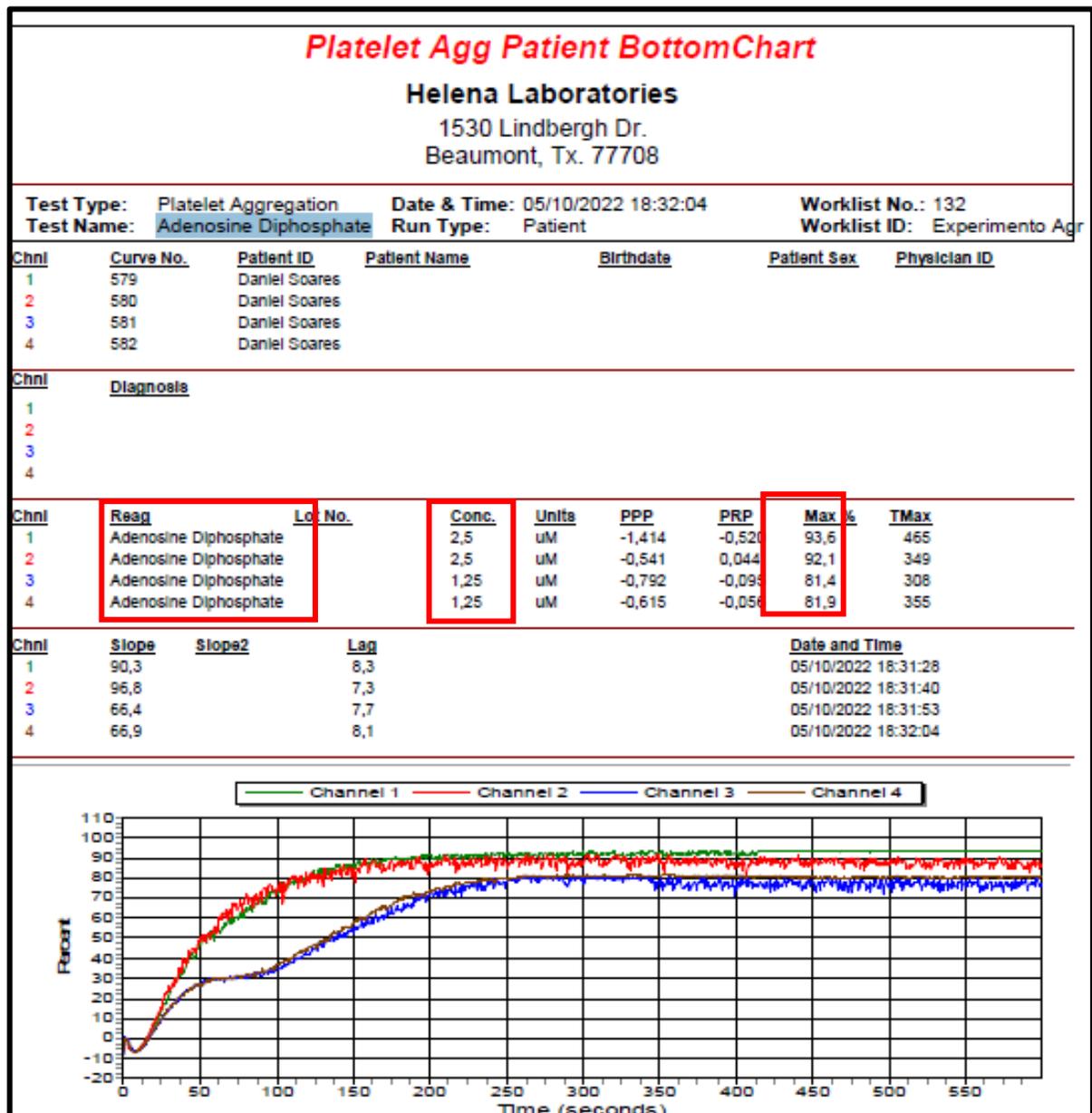


Figura 3. Resultado de imagem Platelet Agg Patient Bottom Chart Helena Laboratories Adenosine Diphosphate (APD). Resultando em porcentagem de agregação plaquetária Reag: reagente; Conc. Concentração de reagente; PPP plasma pobre em plaquetas; PRP plasma rico em plaquetas; Max% porcentagem de agregação plaquetária

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise da normalidade foi aplicado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis foram descritas em média e desvio-padrão e, caso os dados que apresentaram distribuição não normal em mediana e intervalo interquartilico. As variáveis categóricas em números absolutos, porcentagens e comparadas com o teste QUI-quadrado. Utilizado o teste “*t*” ou teste de *Mann-Whitney* para comparação de dados contínuos. As variáveis que atingiram valor alfa de 5% entre os grupos foram selecionadas para análise de regressão logística múltipla. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o SPSS versão 20 IBM.

6 RESULTADOS

No início da coleta dos dados, no setor de diálise do HC-FMB havia 296 pacientes em HD e DP. Destes, 262 foram rastreados, e 63 pacientes foram incluídos na pesquisa. Foram excluídos da pesquisa 199 pacientes, sendo eles, 127 por uso de medicamentos antiagregantes, anticoagulantes ou inibidores de calcineurina, 35 por se recusarem a participar, 14 por apresentarem alguma deficiência física, mental ou amputação de membros, oito por estarem em vigência de doenças agudas ou tratamento de neoplasia, três por serem menores de idade e 12 por terem falecido durante a coleta de dados. O fluxograma de inclusão de pacientes está ilustrado na figura 4.

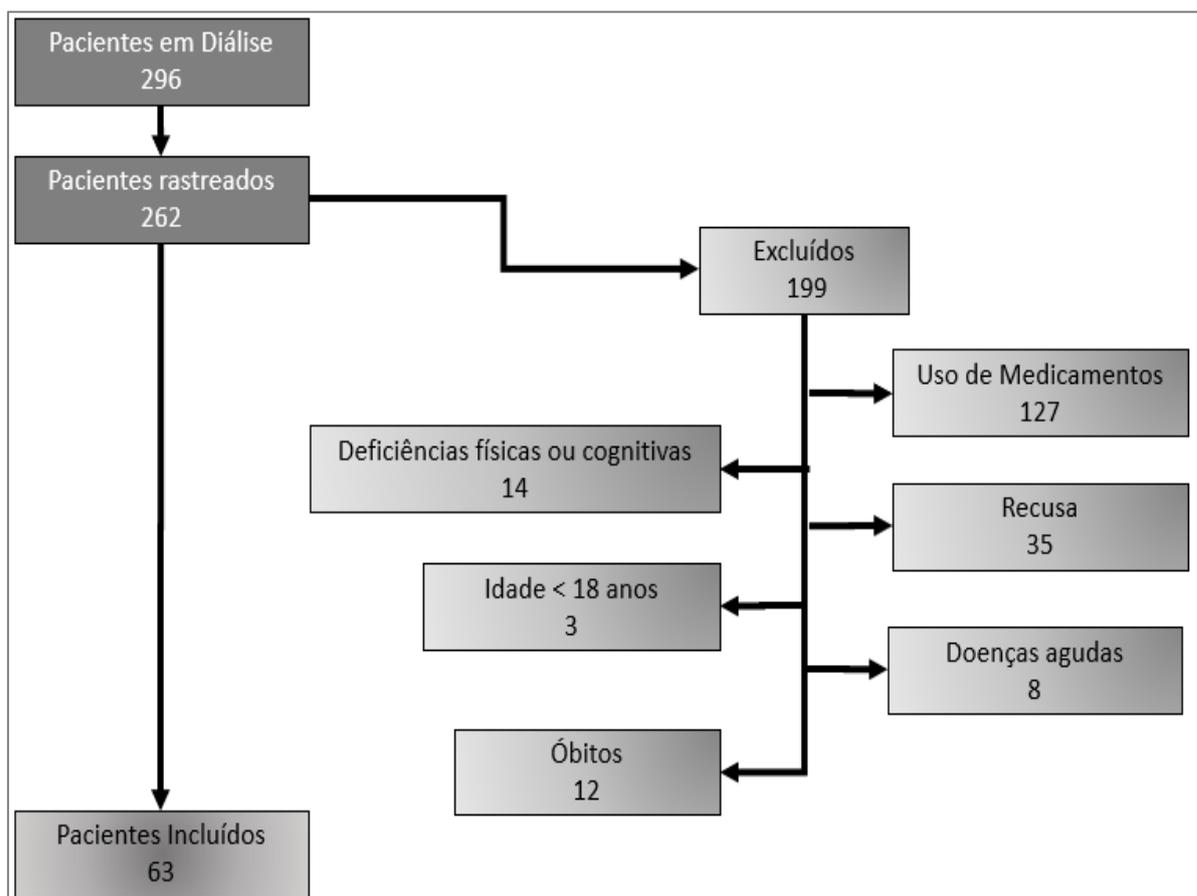


Figura 4. Fluxograma de inclusão de pacientes

Os dados demográficos e clínicos estão expressos na tabela 1. A média de idade foi de $54 \pm 15,4$ anos com variação de 20 a 81 anos, 37 homens. A classificação da etnia foi a seguinte: 53 brancos, três pretos e sete pardos. Em tratamento na HD

foram 51 e 12 em tratamento por DP. O tempo médio de tratamento em diálise foi 34 ± 35 meses e mediana de 24 meses. Onze pacientes realizaram transplante prévio. A etiologia da doença renal foi doença renal do diabetes (DRD) em seis casos, nefroangiosclerose hipertensiva em 15, glomerulopatias em 18, e, outras causas em 24 pacientes. Quatorze pacientes eram diabéticos e 50 apresentavam HÁ.

Tabela 1. Dados Demográficos e clínicos de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária

Variável	Resultado
Idade (anos)	54 \pm 15,4
Sexo masculino	37
Etnia	
Branco	53
Preto	3
Pardo	7
Tipo de diálise	
Hemodiálise	51
Peritoneal	12
Tempo em diálise (meses)	35 \pm 34,0 (24*)
Transplante prévio	11
Etiologia da doença renal	
DRD	6
Nefroangiosclerose hipertensiva	15
Glomerulopatias	18
Outras	24
Presença de diabetes	14
Presença de hipertensão	50
Tabagismo	
Ativo	12
Prévio	12
Nunca	39
Dose de EPO (UI/kg de peso/ sem)	170,6 \pm 186,33

DRD: Doença renal do diabetes *: mediana.

Na tabela 2 estão expressos dados antropométricos, hemodinâmicos e do IPAQ. O IMC foi de $27,3 \pm 5,83$ Kg/m², portanto na média com sobrepeso. A PAS foi de $138,8 \pm 11,0$ mmHg e PAD $82,2 \pm 11,0$ mmHg. A classificação do IPAQ foi a seguinte:

foram classificados em pacientes muito ativos seis, ativos 35, insuficientemente ativos B oito, insuficientemente ativos A dez e sedentários quatro.

Tabela 2. Dados antropométricos, hemodinâmicos e do (IPAQ) de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária

Variável	Resultado
Estatura (cm)	166±9
Peso (Kg)	76,2 ±18,66
IMC (Kg/m ²)	27,3 ±5,83
PAS (mmHg)	138 ±11,0
PAD (mmHg)	82 ±11,0
IPAQ	
Sedentário	4
Insuf. Ativo A	10
Insuf. Ativo B	8
Ativo	35
Muito ativo	6

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).

Os dados bioquímicos estão expressos na tabela 3. creatinina 10,5±2,75mg/dL, ureia 121,6±32,51mg/dL, potássio 5,2±0,70mmo/dL, BIC 22,1±3,28 mmo/L, glicemia 107,2±37,00mg/dL, beta2microglobulina 18803±8099,3ng/mL, PCR 1,2±1,12mg/dL, Kt/V 1,4±0,30, albumina 3,8±0,40 mmo/L, alumínio 6,1±6,77mmo/L, cálcio 9,7±9,66mmo/L, fósforo 6,0±1,41mmo/L, PTH basal 724,8±538,42pg/ml, ferritina 250,3±347,12ng/ml, ferro 61,1±28,97g/dL, transferrina 15,3±13,27g/L, Saturação de transferrina 12,7±17,43%, colesterol total 145,7±39,56mg/dL ,LDL 125,0±175,12mg/dL, HDL 39,0±12,46mg/dL, triglicérides 172,0±109,48mg/dL, URR 65,5±14,34%. Hemoglobina Glicada 5,4±1,36%, AST/TGO 19,1±5,87U/L e ALT/TGP 17,6±9,94U/L.

Tabela 3. Dados bioquímicos de 63 pacientes em diálise avaliados

Variável	Resultado
Creatinina (mg/dL)	10,5 ±2,75
Ureia (mg/dL)	121,6±32,51
Potássio (mmo/dL)	5,2±0,70
BIC (mmo/L)	22,1±3,28
Glicemia (mg/dL)	107,2±37,00
Beta2 Microglobulina (ng/mL)	18803,1±8099,30
PCR (mg/dL)	1,2±1,12
Dep. fracional de ureia KT/v	1,4±0,30
Albumina (mmo/L)	3,8±0,40
Alumínio (mmo/L)	6,1±6,77
Calcio (mmo/L)	9,7±9,66
Fósforo (mmo/L)	6,0±1,41
PTH basal (pg/ml)	724,8±538,42
Ferritina (ng/ml)	250,3±347,12
Ferro Sérico (ug/dL)	61,1±28,97
Transferrina (g/L)	15,3±13,27
Saturação de transferrina (%)	12,7±17,43
Colesterol total (mg/dL)	145,7±39,56
LDL (mg/dL)	125,0±175,12
HDL (mg/dL)	39,0±12,46
Triglicérides (mg/dL)	172,0±109,48
URR (%)	65,5±14,34
Hemoglobina Glicada (%)	5,4±1,36
AST/TGO (U/L)	19,1±5,87
ALT/TGP (U/L)	17,6±9,94

BIC: bicarbonato de sódio; PCR: proteína C reativa; PTH: hormônio da paratireoide; LDL: *low density lipoprotein*; HDL; *high density lipoprotein*; URR: taxa de remoção da ureia; AST/TGO: aspartato aminotransferase / transaminase glutâmico-oxalacética função hepática; ALT/TGP: alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica

Os dados do hemograma e agregação plaquetária estão expressos na tabela 4. A hemoglobina foi de 11,4±1,92g/dL, Glóbulos Vermelhos (GV) 3,8±0,61MI/mm², hematócritos 35,8±5,42%, N^o de plaquetas 196,8±63,38 x10³/mm³, RDW 16±2,1%, VPM 8,8±0,88 mm³, PDW 8,8±0,9%, PCT 0,18±0,057%, GB 6,7±1,90 x10³/mm³. Já os dados de agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes foram médias e desvio padrão e mediana ADP 0,7: 25,3±23,15 (17), ADP 1,25: 41,4±28,75 (33), ADP 2,5: 62,9±25,09 (63) Δ ADP 62,82±24,45 (68).

Tabela 4. Dados hemograma e agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP e EPN de 63 pacientes em diálise.

Variável	Resultado
Hemograma	
Hemoglobina (g/dL)	11,4±1,92
Glóbulos Vermelhos (MI/mm ²)	3,8±0,61
Hematócritos (%)	35,8±5,42
N de plaquetas (x10 ³ /mm ³)	196,8±63,38
RDW (%)	16±2,1
VPM (mm ³)	8,8±0,88
PDW (%)	8,8±0,9
PCT (%)	0,18±0,057
Glóbulos brancos(x10 ³ /mm ³)	6,7±1,90
Agregação plaquetária	
ADP 0,70 (%)	25,3±23,15 (17*)
ADP 1,25 (%)	41,4±28,75 (33*)
ADP 2,50 (%)	62,9±25,09 (63*)
Δ ADP (%)	62,82±24,45 (68*)
EPN 10,0 (%)	85,8±12,60 (88*)
EPN 1,0 (%)	72,1±25,0,7 (84*)
EPN 0,5 (%)	60,3±30,52 (75*)
Δ EPN (%)	31,5±30,90 (16*)

RDW: *platelet distribution width*; VPM: volume plaquetário médio; PDW: *platelet distribution width*; PCT: plaquetócrito; ADP: adenosina difosfato; EPN: epinefrina: *: mediana

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes em diálise de acordo com a agregação plaquetária estão expressos na tabela 5. Esses dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com maior ou menor agregabilidade plaquetária.

Tabela 5. Dados Demográficos e clínicos de 63 pacientes em diálise avaliados de acordo com a agregabilidade plaquetária

Variável	ΔADP<64% (n=26)	ΔADP\geq64% (n=37)	p
Idade (anos)	52 \pm 15,6	55 \pm 15,4	0,481
Sexo masculino	15	22	0,891
Etnia			
Branco	23	30	0,500
Preto	1	2	
Pardo	2	5	
Tipo de diálise			
Hemodiálise	22	29	0,542
Peritoneal	4	8	
T. diálise (meses)	37 \pm 32,1	34 \pm 35,6	0,698
Transplante prévio	6	5	0,584
Etiologia da DRC			
Diabetes	2	4	
Hipertensão	7	8	
Glomerulopatias	9	9	
Outras	8	16	
Diabetes	4	10	0,281
Hipertensão	20	30	0,694
Tabagismo			
Ativo	6	6	0,317
Prévio	6	6	
Nunca	14	25	
EPO (U/Kg/semana)	158 \pm 215,7	179 \pm 186,3	0,678

Δ ADP: variação da agregabilidade plaquetária de acordo com a redução da concentração do ADP; T. diálise: tempo em diálise; EPO: dose de eritropoietina.

Os dados antropométricos, hemodinâmicos e do IPAQ dos pacientes em diálise de acordo com a agregação plaquetária estão expressos na tabela 6. A estatura apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com maior ou menor agregabilidade plaquetária. As demais variáveis foram homogêneas entre os grupos.

Tabela 6. Dados antropométricos, hemodinâmicos e do (IPAQ) de 63 pacientes em diálise avaliados quanto à agregabilidade plaquetária

Variável	Δ ADP<64% (n=26)	Δ ADP≥64% (n=37)	p
Estatura (cm)	169±9,2	164±8,6	0,014
Peso (Kg)	78±22,3	74±16,7	0,460
IMC (Kg/m ²)	26,9±6,22	27,7±5,62	0,619
PAS (mmHg)	138±16,4	139±14,5	0,906
PAD (mmHg)	80±8,6	83,65±12,6	0,210
IPAQ			
Sedentário	0	4	
Insuf. Ativo A	4	6	0,266
Insuf. Ativo B	4	4	
Ativo	13	22	
Muito ativo	5	1	

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IPAQ (International Physical Activity Questionnaire), Insuf. Ativo A

Os dados bioquímicos dos pacientes em diálise de acordo com a agregação plaquetária estão expressos na tabela 7. A glicemia ($p=0,017$), ferritina ($p=0,013$), saturação de transferrina ($p=0,037$); AST/TGO ($p=0,015$) e ALT/TGP ($p=0,020$), apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com maior ou menor agregabilidade plaquetária, sendo que o grupo com maior agregabilidade plaquetária apresentou valores menores dessas variáveis. As demais variáveis foram homogêneas entre os grupos.

Tabela 7. Dados bioquímicos de agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP de 63 pacientes em diálise

Variável	ΔADP<64% (n=26)	ΔADP\geq64% (n=37)	ρ
Creatinina (mg/dL)	10,7 \pm 2,96	10,3 \pm 2,62	0,593
Ureia (mg/dL)	120,8 \pm 34,20	122,5 \pm 31,72	0,787
Potássio (mmo/dL)	5,4 \pm 0,83	5,2 \pm 0,59	0,205
BIC (mmo/L)	21,4 \pm 3,99	22,7 \pm 2,6	0,117
Glicemia (mg/dL)	94,1\pm28,86	116,4\pm38,60	0,017
Beta2 Microglobulina (η g/mL)	21060 \pm 7521	17414 \pm 8368	0,277
PCR (mg/dL)	1,0 \pm 0,92	1,2 \pm 1,24	0,464
Dep. fracional de ureia KT/v	1,4 \pm 0,22	1,4 \pm 0,36	0,685
Albumina (mmo/L)	3,8 \pm 0,45	3,8 \pm 0,37	0,851
Alumínio (mmo/L)	4,5 \pm 1,91	7,5 \pm 9,02	0,200
Calcio (mmo/L)	11,3 \pm 15,04	8,6 \pm 0,56	0,270
Fósforo (mmo/L)	6,1 \pm 1,77	5,8 \pm 1,08	0,353
PTH basal (pg/ml)	777 \pm 578	687 \pm 515	0,516
Ferritina (ηg/ml)	124,5\pm138,89	338,7\pm412,19	0,013
Ferro Sérico (ug/dL)	52,7 \pm 24,88	67,0 \pm 30,47	0,053
Transferrina (g/L)	17,1 \pm 13,28	13,5 \pm 13,24	0,291
Sat.de transferrina (%)	7,2\pm10,93	16,5\pm20,11	0,037
Colesterol total (mg/dL)	152,0 \pm 43,29	141,3 \pm 36,68	0,294
LDL (mg/dL)	111,5 \pm 112,31	134,6 \pm 210,65	0,612
HDL (mg/dL)	39,2 \pm 15,61	38,8 \pm 9,84	0,903
Triglicérides (mg/dL)	150,2 \pm 81,26	187,2 \pm 124,40	0,189
URR (%)	65,2 \pm 14,09	68,1 \pm 7,74	0,349
Hemoglobina Glicada (%)	5,2 \pm 1,16	5,6 \pm 1,47	0,233
AST/TGO (U/L)	17\pm6,1	20,6\pm5,30	0,015
ALT/TGP (U/L)	14,1\pm6,85	20,0\pm11,09	0,020

BIC: bicarbonato de sódio; PCR: proteína C reativa; PTH: hormônio da paratireoide; LDL: *low density lipoprotein*; HDL: *high density lipoprotein*; URR: taxa de remoção da ureia; AST/TGO: aspartato aminotransferase / transaminase Glutâmico-oxalacética função hepática; ALT/TGP: alanina aminotransferase/transaminase glutâmico-pirúvica.

Os dados hematológicos e de agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP e EPN dos pacientes em diálise de acordo com a variação da agregação plaquetária estão expressos na tabela 8. Os dados de agregabilidade plaquetária não foram submetidos a inferências estatísticas, tendo em vista que estes

constituíram o critério para divisão dos grupos. Os dados do hemograma foram homogêneos entre os grupos.

Tabela 8. Dados hemograma e agregação plaquetária distribuídas pelos agentes agregantes ADP e EPN de 63 pacientes em diálise

Variável	Δ ADP<64% (n=26)	Δ ADP≥64% (n=37)	p
Hemograma			
Hemoglobina (g/dL)	11,3±1,57	11,4±2,15	0,792
GV (MI/mm ²)	3,6±0,57	3,8±0,63	0,318
Hematócritos (%)	35,3±4,90	36,1±5,81	0,576
Pla. (x10 ³ /mm ³)	208±65,7	188±61,2	0,227
RDW (%)	15,5±2,15	15,7±2,18	0,742
VPM (mm ³)	8,9±0,93	8,7±0,83	0,287
PDW (%)	14,8±2,60	14,4±2,24	0,516
PCT (%)	0,19±0,064	0,17±0,051	0,519
GB(x10 ³ /mm ³)	6,9±2,06	6,8±1,80	0,697
Agregação plaquetária			
ADP 0,70 (%)	45,4±23,59	11,2±6,18	-
ADP 1,25 (%)	55,6±26,56	31,5±26,21	-
ADP 2,50 (%)	74,1±20,84	54,6±24,93	-
Δ ADP (%)	40,2±21,87	78,7±8,16	-
EPN 10,0 (%)	90,1±10,17	82,8±13,38	-
EPN 1,0 (%)	81,1±21,21	65,7±25,87	-
EPN 0,5 (%)	77,1±23,27	48,5±29,66	-
Δ EPN (%)	15,7±22,10	42,7±31,56	-

GV: Globulos vermelho;GB: Globulos branco RDW: Platelet Distribution Width; VPM: Volume Plaquetário Médio; PDW: Platelet Distribution Width; PCT: Plaquetócrito; ADP: Adenosina Difosfato; EPN: Epinefrina.

Os dados de análise múltipla, quanto à associação de variáveis clínicas ao Δ ADP, estão expressos na tabela 9. Foram selecionadas quatro variáveis (glicemia, ferritina, saturação de transferrina e AST/TGO) para compor análise de regressão logística com base na associação com maior agregabilidade em análise univariada ao nível de $p < 0,05$. O IPAQ foi incluído no modelo uma vez que constitui a variável de interesse deste trabalho. Após seleção automática de variáveis, preservando as que se associaram ao desfecho em nível de $p < 0,1$, obtivemos modelo com as seguintes variáveis: glicemia, ferritina e AST/TGO. Neste último passo da regressão, apenas

AST/TGO apresentou associação, independente das demais variáveis, com a presença de aumento da agregabilidade plaquetária.

Tabela 9. Dados de análise de regressão logística múltipla para verificar a associação entre características clínicas e maior agregabilidade plaquetária avaliada pela variação obtida mediante diferentes concentrações de ADP em 63 pacientes em diálise

	p	Razão de chance	IC 95% RC	
			Inferior	Superior
Glicemia	0,054	0,982	0,964	1,000
Ferritina	0,105	0,997	0,993	1,001
Sat. Transferrina	0,576	0,985	0,935	1,038
IPAQ	0,244	1,453	0,775	2,723
AST/TGO	0,089	0,901	0,799	1,016
Glicemia	0,053	0,982	0,964	1,000
Ferritina	0,067	0,997	0,993	1,000
IPAC	0,217	1,482	0,794	2,767
AST/TGO	0,079	0,899	0,798	1,012
Glicemia	0,054	0,982	0,964	1,000
Ferritina	0,057	0,997	0,994	1,000
AST/TGO	0,047	0,888	0,789	0,999

AST/TGO: aspartato aminotransferase / transaminase glutâmico-oxalacética função hepática; IPAQ.

7 DISCUSSÃO

O corrente trabalho avaliou a associação entre o grau da atividade física avaliada pelo IPAQ e o nível de agregação plaquetária de pacientes em diálise. Não foi encontrado associação do grau de atividade física com o nível de agregação plaquetária. Não é de nosso conhecimento a existência de artigos da literatura médica que tenham avaliado essa questão.

Um dos motivos, dentre outros, pelos quais os pacientes em diálise se tornam sedentários é o tempo utilizado no tratamento de substituição renal particularmente entre os pacientes em hemodiálise os quais permanecem quatro horas em tratamento por diálise, não contando o tempo de instalação (aproximadamente 30 min) e de retirada do procedimento (aproximadamente 30 min), três vezes por semana, o que perfaz aproximadamente 15 horas por semana, sem contar o tempo de deslocamento. Todo esse período dificulta muito a dedicação aos exercícios físicos. Para os pacientes em diálise peritoneal há que recordar que devem permanecer todos os dias aproximadamente 10 horas conectados à máquina cicladora.

Porém, no presente estudo, encontramos um número baixo de pacientes classificados como sedentários. Esse fato poderia ter relação com os critérios de exclusão, pois não foram arrolados pacientes com problemas trombóticos ou com DCV, que tenderiam a ser mais sedentários. Por outro lado, é importante frisar que o nível de atividade física avaliado pelo IPAQ não corresponde ao nível de exercício físico.

Existe já literatura expressiva que avaliou o efeito do treinamento físico sobre a agregabilidade plaquetária tanto em pessoas saudáveis como em pessoas com doenças cardiovasculares. Entre mulheres hipertensas, o programa de exercícios resistidos foi capaz de normalizar a hiperagregabilidade plaquetária (Cardoso et al. 2023). Importante notar que o trabalho mencionado utilizou métodos de avaliação de agregação plaquetária diferentes do nosso. Além do mais, o corrente trabalho é uma análise transversal e não um trabalho de intervenção. Outros artigos encontraram resultados semelhantes (Coppola et al., 2004; Aggren et al., 1991; Di Massimo et al., 2004).

Por outro lado, em pacientes que apresentaram infarto do miocárdio recente (um mês) e que estavam em dupla antiagregação plaquetária, o treinamento físico por 14 semanas não conseguiu obter melhora na agregabilidade plaquetária em relação

a um grupo controle (Dalçóquio et al., 2023). Em revisão sistemática, Kristiansen et al. (2023) concluíram que o treinamento físico regular não teve um impacto claro sobre a agregabilidade plaquetária tanto em pessoas saudáveis como em portadores de doença cardiovascular. Entretanto, este artigo não realizou metanálise e concluiu de forma subjetiva, sendo que verificando os artigos citados se nota uma disparidade entre os resultados obtidos e a conclusão do autor.

A prevalência de hiperagregabilidade plaquetária em doentes renais crônicos em diálise é elevada, e serve como indicador de eventos tromboembólicos futuros (Yagmour, 2013). No presente estudo de 63 pacientes avaliados 26 (41%) pacientes apresentaram hiperagregabilidade plaquetária. Estes valores estão pouco abaixo do trabalho de Yagmour e colaboradores, porém, no nosso trabalho foi considerado a hiperagregabilidade plaquetária com base no reagente ADP sem considerar os dados da EPN, o que pode ter subestimado a prevalência da hiperagregabilidade plaquetária neste trabalho.

Revisão sistemática, que avaliou estudos de pacientes renais crônicos não dialíticos e que não estavam em tratamento com antiagregantes ou anticoagulantes, revelou, de maneira geral, que a contagem e volume plaquetários foram normais na maioria dos estudos, porém com predominância de aumento do tempo de sangramento. A adesividade plaquetária avaliada pelo colágeno mostrou diminuição estatisticamente significativa entre os portadores de DRC com relação aos controles normais. Já a agregação plaquetária, avaliada pelo estímulo pelo ADP, em 23 trabalhos, foi baixa em 10, normal em nove e elevada em quatro (Baaten et al., 2021). Em metanálise de 14 trabalhos, não se identificou efeito estatisticamente significativo. Assim, não há, todavia, consenso a respeito do efeito da uremia sobre a agregação plaquetária. Quanto ao efeito de toxinas urêmicas avaliadas *in vitro*, de 12 toxinas, oito apresentaram ação pró-trombótica (Baaten et al. 2021).

É sabido que existe uma associação entre a função renal, atividade plaquetária e risco de DCV, e que evidências clínicas sugerem que a ativação plaquetária aumenta com o grau de comprometimento renal. No estudo CRIB (*The Chronic Renal Impairment In Birmingham*) (Landray et al., 2004), o nível de P-selectina solúvel, um marcador da ativação plaquetária, foi maior nos portadores de DRC em relação aos controles normais, mesmo após exclusão dos portadores de doença cardiovascular concomitante à DRC. Nesse mesmo estudo CRIB, a P-selectina foi progressivamente maior à medida em que fases mais avançadas da DRC eram avaliadas. De maneira

geral, dobrar o nível de cistatina-C implicava em aumento de 9% do nível de P-selectina, mesmo após ajuste para idade, sexo, doença vascular e outras comorbidades. Esse artigo avaliou também os níveis de FvW e de marcadores inflamatórios, os quais apresentaram comportamento análogo ao do marcador de ativação plaquetária.

Em portadores de doença coronariana aguda submetidos a dupla antiagregação plaquetária, a presença de doença renal crônica se associou a aumento da resposta plaquetária ao ADP e à presença de hiperagregabilidade residual, principalmente quando usado o clopidogrel em relação a outros antiagregantes (Ilard et al., 2019).

Toxinas urêmicas (dimetil-arginina assimétrica, fosfato, indoxilsulfato) diminuem a produção e a biodisponibilidade do óxido nítrico que é um inibidor da agregabilidade plaquetária. Portanto, esse pode ser um mecanismo pelo qual os pacientes em diálise têm aumento da agregabilidade plaquetária (Meijers et al. 2009).

Assim, é muito provável que o acúmulo de toxinas urêmicas exerça ação importante na modulação da atividade plaquetária na DRC. Como essas toxinas podem influenciar a ativação plaquetária, ou quais fatores de risco estão envolvidos são assuntos que permanecem obscuros (Addi, et al., 2010).

No presente trabalho, foram evidenciadas associações entre maior agregabilidade plaquetária e os biomarcadores: glicemia, ferritina, saturação da transferrina e enzimas hepáticas. Após regressão logística múltipla apenas o TGO apresentou significância estatística.

In vitro, paradoxalmente a AST/TGO se associa a aumento da disponibilidade de ADP e aumento da agregação plaquetária (Tomasiak, 1986). Por outro lado, há associação entre presença de cirrose e menor agregabilidade plaquetária (Nassar et al., 2023). Em pacientes que receberam *shunt* portossistêmico para tratamento de cirrose descompensada, a agregabilidade plaquetária estava diminuída tanto antes como após a implantação do dispositivo. Pacientes submetidos a transplante hepático bem-sucedido apresentam aumento da agregação plaquetária (Yang et al., 2023). Se essas observações podem ter relação com o achado do presente estudo, não sabemos. Dessa maneira, devido à escassez da literatura nesse assunto, na verdade, não temos explicação para este achado.

Quanto à glicemia, o corrente trabalho obteve uma relação inversa com a agregação plaquetária, ou seja, os pacientes com níveis maiores de agregação

plaquetária apresentaram menores níveis de glicemia, porém com hemoglobina glicada semelhante. Em portadores de doença coronariana, portanto em um grupo de pacientes diferente do nosso, os níveis de hemoglobina glicada se associaram a maior agregabilidade plaquetária (Neergaard-Petersen et al., 2015), o que difere do nosso trabalho. Por outro lado, no diabetes experimental em ratos, o jejum foi capaz de aumentar a agregabilidade plaquetária, o que poderia estar de acordo com nosso dado (Rosenblum et al., 1981).

7.1 Pontos fortes

Podemos citar, dentre os pontos fortes do corrente estudo, o fato de termos cuidado das condições clínicas e metodológicas que poderiam afetar a agregabilidade plaquetária. Assim, excluímos pacientes que recebiam medicamentos que podem interferir na agregabilidade plaquetária, bem como pacientes em vigência de atividade de doença aguda e com enxerto renal prévio não retirado. Ainda, a coleta de sangue para a avaliação da agregabilidade plaquetária foi realizado em veia periférica e não do acesso para hemodiálise, o que também poderia interferir nos resultados. Importante citar que a maioria da literatura a respeito não menciona esses pormenores (Yagmour, 2013; Chen et al., 2022; Mourikis et al., 2020). Portanto, esses cuidados metodológicos contribuem para aumentar a validade interna deste estudo. Ademais, como ponto forte, não encontramos na literatura trabalhos que tenham avaliado a associação entre atividade física e agregação plaquetária em pacientes em diálise.

7.2 Limitações

Como limitações deste trabalho tivemos a não utilização da Epinefrina, como definidor da hiperagregabilidade plaquetária, pois a diluição utilizada durante os ensaios não foi a mesma padronizada para a interpretação correta do teste. Por outro lado, foi mantida uma proporcionalidade em comparação ao ADP, mesmo assim, optamos em não utilizar essa avaliação na identificação da hiperagregabilidade, pois isso poderia afetar diretamente a reprodutibilidade do estudo e, portanto, a validade externa. Outra limitação que reduz a possibilidade de generalização dos dados é a sub-representação do diabetes como doença de base, porém, esse fato pode

aumentar a validade interna do trabalho, por ter ocorrido menor efeito da presença de diabetes o que ressalta o efeito da uremia de *per se*.

7.3 Perspectivas futuras

Passos futuros na mesma linha de pesquisa deste trabalho serão a utilização da EPN como regente em paralelo com ADP e realizar um estudo controlado e randomizado para avaliar o efeito realização de um programa de treinamento sobre o nível de agregação plaquetária nos pacientes em diálise.

8 CONCLUSÕES

O nível de atividade física, expressa pelo IPAQ, não se associou à maior intensidade de agregabilidade plaquetária.

Dentre os 63 pacientes avaliados, 26 deles apresentavam uma redução da agregação plaquetária inferior ao esperado frente ao menor nível do ADP, o que denota aumento da agregabilidade plaquetária em uma proporção expressiva de nossos pacientes, o que difere, de maneira aparentemente paradoxal, da tendência ao aumento do tempo de sangramento, que é documentada na uremia.

O nível de atividade da AST/TGO se associou a menor agregabilidade plaquetária, independentemente dos fatores de confundimento avaliados. Não temos explicações fisiopatológicas para esse achado.

9 REFERÊNCIAS

ADDI T, DOU L, BURTEY S. **Tryptophan-derived uremic toxins and thrombosis in chronic kidney disease.** *Toxins* (Basel). 2018; 10:412. 41.

AGGREN J.J., PEKKARINEN H., LITMANEN H., HÄNNINEN O. **Fish diet and physical fitness in relation to membrane and serum lipids, prostanoid metabolism and platelet aggregation in female students.** *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1991;63(5):393-8.

ALEM, M. M. **Endothelial dysfunction in chronic heart failure: assessment, findings, significance, and potential therapeutic targets.** *International Journal of Molecular Sciences*, 20, n. 13, p. 3198, 2019.

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION.: **Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients** *BMJ* 2002; 324 :71.

AOIKE, D.T; BARIA, F, KAMIMURA, M.A; AMMIRATI A, MELLO, M.T.; CUPPARI, L. **Impact of home-based aerobic exercise on the physical capacity of overweight patients with chronic kidney disease.** *Int. Urol. Nephrol.* 2015;47(2):359-67.

BASTOS, M.G.; CANZIANI, M.E.F; KIRSZTAJN, G.M.: **Doença renal crônica no idoso.** In: *Doença renal crônica: manual prático.* São Paulo: Livraria Balieiro, 2013. p.50-65.

BAATEN, C.F.M.J.; STERNKOPF, M.; HENNING, T.; MARX, N.; JANKOWSKI, J.; NOELS, H. **Platelet function in CKD: A systematic review and meta-analysis.** *JASN* 32: 1583–1598, 2021.

BENEDETTI, T.R.B, ANTUNES, P.C, RODRIGUES-AÑEZ, C.R, MAZO, G.Z, PETROSKI, E.L. **Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física (IPAQ) em homens idosos.** *Rev. Bras. Med. Esporte* 2007;13(1):11-16.

BICK R.L. **Sticky Platelet Syndrome: A Common Cause of Unexplained Arterial and Venous Thrombosis.** *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 1998;4(2):77-81.

CARDOSO A.M., ANELI N.M., LAMMERS M., MÂNICA A., ZANINI D., MACIEL S.F.V.O., SÉVIGNY J., CORRALO V.D.S., DE SÁ C.A. **Resistance training reduces platelet activation in hypertensive women: the role of purinergic signaling.** *J Hypertens.* 2023 Nov 1;41(11):1745-1752.

CASARI C, BERGMEIER W. **Acquired platelet disorders.** *Thromb Res.* 2016 May;141 Suppl 2:S73-5.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E., CHRISTENSEN, G. M. **Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research.** *Public Health Reports,* 100:126131, 1985.

CESARINO, C.B.; BORGES, P.P.; RIBEIRO, R.C.H.M.; RIBEIRO, D.F.; KUSUMOTA L. **Avaliação do risco cardiovascular de pacientes renais crônicos segundo critérios de Framingham.** *Acta paul. enferm.* 2013; 26(1): 101-107.

CHEN, Y.C.; WENG, S.C.; LIU, J.S.; CHUANG, H.L.; HSU, C.C.; TARNG. D.C.. **Severe decline of estimated glomerular filtration rate associates with progressive cognitive deterioration in the elderly: a community-based cohort study.** *Sci Rep* 2017; 7: 42690.

CHEN, C.Y., LIOU, H.H., CHANG, M.Y., WANG, H.H., LEE, Y.C., HO, L.C., LIN, T.M., HUNG, S.Y.. **The use of a low-flux hemo-dialyzer is associated with impaired platelet aggregation in patients undergoing chronic hemodialysis.** *Medicine (Baltimore).* 2022 Oct 28;101(43).

COPPOLA L., GRASSIA A., COPPOLA A., TONDI G., PELUSO G., MORDENTE S., GOMBOS G.. **Effects of a moderate-intensity aerobic program on blood viscosity, platelet aggregation and fibrinolytic balance in young and middle-aged sedentary subjects.** *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004 Jan;15(1):31-7.

DALÇÓQUIO T.F., ALVES DOS SANTOS M., SILVA ALVES L., BITTAR BRITO ARANTES F., FERREIRA-SANTOS L., PINTO BRANDÃO RONDON M.U., FURTADO R.H.M., GEHLEN A.F., GENESTRETI RIZZO P.R., SALSOSO R., FRANCI A., MOREIRA BARACIOLI L., DE NAZARE NUNES ALVES M.J., NEGRÃO C.E., NICOLAU J.C. **Effects of exercise on platelet reactivity after myocardial infarction: a randomized clinical trial.** *Platelets.* 2023 Dec;34(1):2139821.

DI MASSIMO C., SCARPELLI P., PENCO M., TOZZI-CIANCARELLI M.G. **Possible involvement of plasma antioxidant defenses in training-associated decrease of platelet responsiveness in humans.** *Eur J Appl Physiol.* 2004 Apr;91(4):406-12.

DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA. **Arquivos brasileiros de cardiologia,** 111, n. 3, p. 436-539, 2021.

ENEMAN B, LEVTCHENKO E, VAN DEN HEUVEL B, VAN GEET C, FRESON K. **Platelet abnormalities in nephrotic syndrome.** *Pediatr Nephrol.* 2016 Aug;31(8):1267-79.

GIANNITSI, S.; MARIA, B.; BECHLIOULIS, A.; NAKA, K. **Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation.** JRSM cardiovascular disease. 2019, 8, p.

GLASSOCK, R.J.; WINEARLS, C. **Screening for CKD with e GFR: doubts and dangers.** Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1563-8.

GRAGNANO, FELICE *ET AL.* **Von Willebrand Factor and Cardiovascular Disease: from a biochemical marker to an attractive therapeutic target.** *Current Vascular Pharmacology*, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 404-415, 8 ago. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.

HALL, JOHN E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HEIWE, S., JACOBSON, S.H.. **Exercise training for adults with chronic kidney disease.** Cochrane Database Syst Rev. 2011;10(10):CD003236.

JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B. *ET AL.* **Chronic kidney disease: global dimension and perspectives.** Lancet 2013; 382(9888): 260-72. [http:// doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).

KDIGO. **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.** Kidney Int Suppl 2023; 118p.

KIRSZTAJN, G.M.; BASTOS, M.G. **Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise.** *J Bras Nefrol* 2011;33(1):93-108.

KRISTIANSEN J., GROVE E.L., PEDERSEN O.B., KRISTENSEN S.D., HVAS A.M. **Effect of regular exercise training on platelet function in patients with cardiovascular disease and healthy individuals: A systematic review.** *Thromb Res.* 2023 Nov. 231:223-235.

KUBISZ P, HOLLY P, STASKO J. **Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidenciem.** *Semin Thromb Hemost.* 2019 Feb;45(1):61-68.

LANDRAY M.J, WHEELER D.C, LIP G.Y, **Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study.** *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:244–253.

LASNE D, JUDE B, SUSSEN S. **From normal to pathological hemostasis.** *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D'Anesthésie*, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 2-11, jun. 2006. Springer Science and Business Media LLC.

LESSA, L.H.; GRANJA, K.S.; LIRA, J.L.; EXEL, A.L.; CALLES A.C.; BARBOSA, E.A.; ALMEIDA, L.G. **Level of physical activity in chronic kidney patients undergoing hemodialysis.** *Conscientize Saúde*, 2018;17(3): 281-285.

MACKIE, I.J; BULL, H.A. **Normal hemostasis and its regulation.** *Blood Reviews*, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 237-250, dez. 1989. Elsevier BV.

MATSUDO, S.; ARAUJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.C.; BRAGGION, G. **Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo De Validade e Reprodutibilidade no Brasil.** Centro de estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul- CELAFISCS 2001.

MATSUDO, S.M., MATSUDO, V.R., ARAÚJO, T., ANDRADE, D., ANDRADE, E., OLIVEIRA, L., **Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento.** *Rev. Bras. Ciên. Mov.* 2002;10(4):41-50.

MAZO, C.Z E BENEDETTI T.R.B. **Adaptação do questionário internacional de atividade física para idosos.** *Rev. Bras. Cineantropom Desempenho Hum* 2010.

MEIJERS B.K., VAN KERCKHOVEN S., VERBEKE K., DEHAEN W., VANRENTERGHEM Y., HOYLAERTS M.F., EVENEPOEL P. **The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage.** *Am J Kidney Dis.* 2009 Nov;54(5):891-901.

MENTZ, R. J.; O'CONNOR, C. M. **Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure.** *Nature Reviews Cardiology*, 13, n. 1, p. 28-35, 2016.

MOINUDDIN, I.; LEEHEY, D.J. **A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease.** *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15(1):83-96.

MONROE, D, HOFFMAN, M.. **What Does It Take to Make the Perfect Clot? Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 41-48, jan. 2006.

MOURIKIS, P., HELTEN, C., DANNENBERG, L., HOHLFELD, T., STEGBAUER, J., PETZOLD, T., LEVKAU, B., ZEUS, T., KELM, M., POLZIN, A.. **Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease and hemodialysis.** *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jan;49(1):168-172.

MÜHLFELD AS, KETTELER M, SCHWAMBORN K, EITNER F, SCHNEIDER B, GLADZIWA U, KNÜCHEL R, FLOEGE J. **Sticky platelet syndrome: an**

underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Jul;7(7):1865-8.

NAHAS, M. V. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: Conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo.** Londrina, Editora Mediograf, 4ª edição, 2006.

NASSAR, A., HUBER, J.P. STALLMANN, D., SHARIPOVA, D., HAMAD, M.A., SCHULTHEISS, M., THIMME, R., DUERSCHMIED, D., SCHARF, R.E., BETTINGER, D., KRAUEL, K. **Decreased Platelet Aggregation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and TIPS Implantation.** Biomedicines. 2023 Jul 21;11(7):2057.

NEERGAARD-PETERSEN S., HVAS A.M., GROVE E.L., LARSEN S.B., GREGERSEN S., KRISTENSEN S.D.. **The Influence of Hemoglobin A1c Levels on Platelet Aggregation and Platelet Turnover in Patients with Coronary Artery Disease Treated with Aspirin.** PLoS One. 2015 Jul 6;10.

OLIVEIRA E SILVA, V.R.; STRINGUETTA BELIK, F.; HUEB. J.C.; DE SOUZA GONÇALVES, R.; COSTA TEIXEIRA CARAMORI, J; PEREZ VOGT, B.; BARRETTI, P.; ZANATI BAZAN, S.G.; DE STEFANO, G.M.M.F.; MARTIN LC, D.A.; SILVA FRANCO, R.J. **Aerobic Exercise Training and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients: Results from a Prospective Randomized Trial.** Cardiorenal Med. 2019;9(6):391-399.

PARMENTER, B.J.; DIEBERG, G.; SMART, N.A. **Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis.** Sports Med. 2015 Feb;45(2):231-44.

PLOEGER, H.E., TAKKEN, T., GREEF, M.H.G., Timmons BW. **The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review.** Exerc Immunol Rev. 2009;15(1):6-41.

RIELLA, M.C.; PICCOLLI, A.P.; NASCIMENTO, M.M.; **Prevalência da doença renal crônica em uma população do Sul do Brasil (estudo Pro-Renal) Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefro.) 2017;39(4):384-390..**

RIOS, D.R.A. **Estudo de biomarcadores de trombose do acesso vascular em pacientes sob hemodiálise** Programa De Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas Universidade Federal De Minas Gerais Faculdade De Farmácia MG, 2009.

ROSENBLUM W.I., EL-SABBAN F., LORIA R.M. **Pro-aggregatory effect of fasting**

on platelet aggregation in the microcirculation of mice with streptozotocin diabetes. *Arteriosclerosis*. 1981 Mar-Apr;1(2):127-33.

SEIXAS, R.J; GIACOMAZZI, C.M; FIGUEIREDO, A.E.P.L. **Fisioterapia intradialítica na reabilitação do doente renal crônico**. *J. Bras. Nefrol.*, v:31, n: 3, p: 235-36, 2009

SBN (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA) **Temas em nefrologia – Diálise**. Disponível em <http://www.sbn.org.br/.s.d>. Acessado em 12 jan. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **ATLAS CORAÇÕES DO BRASIL**, 2005. Disponível em: <http://prevencao.cardiol.br/campanhas/coracoedobrasil/atlas/default.asp>. Acesso em 15/10/2009.

SCHWINGER, R.H. **Pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, 11, n. 1, p. 263, 2021.

STRINGUETTA BELIK, F.; OLIVEIRA E SILVA, V.R.; HUEB, J.C.; DE SOUZA GONÇALVES, R.; COSTA TEIXEIRA CARAMORI, J; PEREZ VOGT, B.; BARRETTI, P.; ZANATI BAZAN, S.G.; DE STEFANO, G.M.M.F.; MARTIN LC, D.A.; SILVA FRANCO, R.J. **Influence of Intradialytic Aerobic Training in Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial**. *Nephron*. 2018; 140:9-17.

TOMASIAK M. **The importance of aspartate aminotransferase for platelet aggregation**. *Haematologia (Budap)*. 1986;19(2):101-12.

VERSTEEG, Henri H. *et al*. **New Fundamentals in Hemostasis**. *Physiological Reviews*, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 327-358, Jan. 2013. American Physiological Society.

YAGMUR, E.; FRANK, R.D.; NEULEN, J.; FLOEGE, J.; MUHLFELD, A.S.. **Platelet Hyperaggregability is Highly Prevalent in Patients with Chronic Kidney Disease: An Underestimated Risk Indicator of Thromboembolic Events**. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015, Vol. 21(2) 132-138.

YANG R., SHANG C., X.I.Z., YANG Y., DENG Y., GAO Y.. **Increased Platelet Aggregation in Adults After Orthotopic Liver Transplantation Indicates Higher Probability of Early Postoperative Survival**. *Ann Transplant*. 2023 Dec 29;28: e941583.

WALBORN, A.; RONDINA, M.; MOSIER, M.; FAREED, J. et al. **Endothelial dysfunction is associated with mortality and severity of coagulopathy in**

patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 25, p. 1076029619852163, 2019.

WATSON, E.L; GREENING, N.J.; VIANA, J.L; AULAKH, J; BODICOAT, D.H; BARRATT, J; FEEHALLY, J.; SMITH, A.C. **Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study**. Am J Kidney Dis., v:66, n: 2, p: 249-57, 2015.

ZUCHI, C.; TRITTO, I.; CARLUCCIO, E.; MATTEI, C. et al. **Role of endothelial dysfunction in heart failure**. Heart failure reviews, 25, n. 1, p. 21-30, 2020.

10 APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Você está sendo convidado(a) a participar voluntariamente da pesquisa: “ASSOCIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E DA HIPERAFREGABILIDADE PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM DIÁLISE”, que será desenvolvida pelo professor Dr. Luis Cuadrado Martin do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP e pelo educador físico Pedro Henrique Varoli.

O objetivo deste estudo será avaliar a associação entre o nível de atividade física e a hiperagregabilidade em pacientes com doença Renal Crônicas (DRC) submetidos a diálise

A sua participação nesse estudo não deve acarretar nenhum risco a você. Também será submetido à um questionário para avaliar o nível de atividade física, e a exames de sangue que já fazem parte da rotina laboratorial dos pacientes de HD e seguem a Portaria do Ministério da Saúde para tratamento de renais crônicos em diálise.

Estes exames e avaliações não trazem nenhum risco para você. A pesquisa consistirá também da coleta de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital. Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UNESP. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar a não divulgação em nenhum momento do seu nome e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Este documento após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) CEP será elaborado em 2 vias, sendo uma entregue ao participante da pesquisa e outra será mantida em arquivo pelo pesquisador.

Eu, _____, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do paciente: _____ data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador ou do responsável pela solicitação da autorização: _____ data: ____/____/____

Telefones e Endereços para Contato:

- Professor Dr. Luis Cuadrado Martin Fone: (14) 38801171 (departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP)
- Profissional de Educação Física Pedro Henrique Varoli: (14)997083738
- Comitê de Ética e Pesquisa da UNESP: Chácara Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo. Telefone (14)38801608

11 ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ) forma curta.

Nome: _____
Data: ____/____/____ Idade: _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

*Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.

*Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder as perguntas, pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

_____ dias por SEMANA () Nenhum

1b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que o fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)?

_____ dias por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias da última semana você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração?

_____ dias por SEMANA () Nenhum

3b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isso inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

Horas: _____ Minutos _____

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

Horas: _____ Minutos _____
