

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

HIPERAGREGABILIDADE PLAQUETÁRIA EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

**MARCELO DA ROZA FERREIRA**

**ORIENTADORES**

**Newton Key Hokama**

**Cristina Ferreira Ramos Rossetto**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Biotecnologia, Campus de Botucatu, UNESP,  
para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

**BOTUCATU – SP**  
**2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ferreira, Marcelo da Roza.

Hiperagregação plaquetária em pacientes com doença renal crônica / Marcelo da Roza Ferreira. - Botucatu, 2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Newton Key Hokama

Coorientador: Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Capes: 40101053

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal crônica.  
3. Agregação plaquetária. 4. Hemodiálise.

Palavras-chave: Hiperagregação; Plaquetária; Renal.

## SUMÁRIO

<b>Resumo .....</b>	<b>4</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Metodologia .....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>10</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>10</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>14</b>
<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>15</b>

## RESUMO

A Doença Renal Crônica (DRC), consiste em lesão renal e perda progressiva das funções dos rins (glomerular, tubular e endócrina), os rins não conseguem manter mais a hemostasia do paciente, provocando excesso de toxinas no sangue. Em pacientes que fazem hemodiálise, são frequentemente observados eventos trombóticos, isso se deve a inúmeros mecanismos que podem explicar a disfunção plaquetária na DRC, esses pacientes renais crônicos possuem menor quantidade de plaquetas circulantes, tanto pelo consumo, como por exemplo em sessões de hemodiálise ou coagulação inadequada, quanto pela baixa produção. Associado a isso, quase todos os compostos nitrogenados acumulados no contexto da doença renal têm algum tipo de efeito inibitório sobre a função plaquetária. Especificamente a ureia, é capaz de inibir os processos de ativação e inibição plaquetária, interferindo diretamente na sinalização por adenosina difosfato (ADP), epinefrina e colágeno, por esse motivo, o sangramento também é uma complicação potencialmente grave da uremia que requer tratamento dialítico. Além disso, a própria anemia da doença inflamatória crônica compromete a função plaquetária. O risco de um evento trombótico e/ou cardiovascular, ainda supera a ameaça de sangramento, por isso o uso de antiagregantes como AAS e Clopidogrel se fazem necessárias, ainda que o acompanhamento deva ser mais próximo, pois o efeito das drogas nesses pacientes é menor e as doses devem ser as mínimas possíveis, pois existe, em contrapartida, esse risco aumentado de sangramento. O objetivo deste trabalho foi de avaliar a hiperagregação plaquetária nesses pacientes com Doença Renal Crônica e em tratamento com diálise, através da indução, in vitro, com Adenosina Difosfato (ADP) e Epinefrina. Foram analisadas amostras de 70 pacientes, semanalmente, realizado a quantificação de plaquetas, em Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e Plasma Pobre em Plaquetas. Os testes foram realizados no agregômetro da Helena Laboratories (Modelo AggRAM) e foram utilizados os agentes agregantes ADP (difosfato de adenosina) e Epinefrina. No presente estudo, foram observados hiperagregação plaquetária com Adenosina Difosfato (ADP), em 60 pacientes, aproximadamente 90% do número total, sendo observado que a concentração do reagente foi proporcional a agregação plaquetária, com isso conclui-se que, mesmo pacientes fazendo uso de antiagregantes como Ácido Acetilsalicílico (AAS) e/ou Clopidogrel os riscos de eventos trombóticos existe em uma alta taxa nesses pacientes, pois existe disfunção plaquetária e também dos vasos sanguíneos, além do acúmulo de compostos nitrogenados, eventos esses que alteram muito a hemostasia desses pacientes.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica, também chamada doença renal crônica (DRC), é uma doença caracterizada pela perda lenta e contínua da função dos rins, fato que provoca, entre outras alterações, o progressivo acúmulo de toxinas e lixos metabólicos no sangue (BASTOS ET AL., 2010; DANTAS, 2013; TANAKA, 2013; CORDEIRO, 2014) . É atualmente um problema de saúde pública mundial, pela incidência cada vez mais elevada na população. Esta doença avança de forma silenciosa, progressiva e irreversível, uma vez que, os sintomas só começam a aparecer quando o paciente já perdeu cerca de 50% da função renal (TANAKA, 2013).

Mesmo não havendo cura nem tratamento específico para melhorar a função renal, o seguimento com o nefrologista é importante para evitar as complicações da doença renal crônica. Há remédios para controlar a anemia, as alterações dos eletrólitos, do metabolismo dos ossos, os edemas, etc. Nos estágios finais da doença, quando o rim já não mais funciona, o tratamento indicado é a hemodiálise, a diálise peritoneal ou o transplante renal (ZAWADA, 2003).

A plaquetopenia é frequentemente observada em pacientes em hemodiálise, e sua correta investigação e controle permanecem um desafio. Estima-se que, durante a sessão de hemodiálise, ocorra queda de até 15% da contagem de plaquetas, com recuperação após o término do tratamento. Essa queda de plaquetas é decorrente de adesão plaquetária e ativação do complemento, independentemente do material da membrana (CORDEIRO, 2014).

A agregação plaquetária à parede do vaso lesado é a primeira etapa da hemostasia que envolve a plaqueta e ela ocorre aproximadamente de 1 a 3 segundos após a lesão do endotélio vascular, as plaquetas interagem com os componentes da matriz extracelular, que são expostos na parede do vaso após lesão. Assim como em outras células, a plaqueta também apresenta receptores em sua membrana, entre eles, o complexo de adesão glicoproteico Ib (GPIba, GPIb $\beta$ , GPIX e GPV) que a liga ao fator de von Willebrand (FvW), essa ligação entre o complexo glicoproteico Ib e FvW, é o que possibilita a adesão de outras plaquetas circulantes. Então é formada uma monocamada de células que cobre o tecido lesado, esse mecanismo é o responsável pela regulação primária de adesão. O fator de von Willebrand é um multímero produzido pelas células do endotélio vascular e age como uma espécie de quimiotaxia entre a plaqueta e o colágeno subendotelial (KICKLER, 2006).

A ligação do fator de von Willebrand com o complexo glicoproteico Ib, induz também a

secreção de Adenosina Difosfato (ADP), que aumenta essa adesão plaquetária e contribui para a formação de um agregado plaquetário pela ligação ao fibrinogênio (ZACHARY, 2013).

As plaquetas ligam-se umas às outras, levando a formação da “teia plaquetária”. A ligação de uma plaqueta à outra é o resultado da ligação do fibrinogênio à glicoproteína IIb – IIIa. O fibrinogênio se encontra solúvel no plasma e a glicoproteína IIb – IIIa está presente na membrana fosfolipídica da plaqueta. A glicoproteína IIb – IIIa apenas se liga ao fibrinogênio após a plaqueta sofrer a alteração para a forma de pseudópode, ou seja, a glicoproteína IIb-IIIa é cálcio-dependente. Essa reação de agregação plaquetária é autocatalítica ativando outras plaquetas, levando à formação do tampão hemostático primário (KICKLER, 2006).

A agregação plaquetária é geralmente estudada *in vitro*, usando-se um aparelho denominado agregômetro. Quando os agentes agregantes são misturados à suspensão de plaquetas, estas formam grumos que alteram a transmissão de luz através da suspensão, e isso é registrado pelo agregômetro. Observa-se então, duas ondas ou fases de agregação plaquetária. A primeira onda é consequência direta da estimulação pelo ADP liberado dos tecidos lesados, é reversível, e não está associada a reação de liberação plaquetária ou formação de prostaglandinas pelas plaquetas.

A segunda onda é irreversível, e está associada à reação de liberação das plaquetas. A agregação plaquetária não ocorre na ausência de cálcio extracelular ou fibrinogênio. (ROTHER, 2007).

Em pacientes com doença renal crônica e principalmente os que estão em diálise, essa homeostasia se altera, pois a taxa de filtração glomerular é prejudicada, por isso deixam de eliminar substâncias tóxicas ao organismo. Pacientes portadores de DRC mais frequentemente morrem por complicações cardiovasculares do que pela doença em si, e essas complicações estão intimamente relacionadas com distúrbios trombóticos e hemorrágicos consequentes da uremia. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a hiperagregação plaquetária nesses pacientes com Deficiência Renal Crônica através da indução, *in vitro*, com Adenosina Difosfato (ADP) e Epinefrina.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal prospectivo em pacientes com DRC atendidos pelo programa de diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) e as amostras destes pacientes submetidos ao teste de agregação plaquetária com ADP e Epinefrina no laboratório de Hemostasia do Hemocentro do HCFMB.

No corrente estudo, foram coletados 3 tubos de 4,5 ml de sangue de cada indivíduo, um número total de 70 pacientes que faziam acompanhamento e sessões semanais de hemodiálise no Hospital das Clínicas de Botucatu-SP, dos quais 47 eram homens e 23 mulheres, com idades entre 46 e 57 anos.

Para a coleta de sangue foram usados 3 tubos de polipropileno contendo citrato de sódio 3,2%, na proporção de 1:9. A punção foi livre de trauma e mínimo de estase, que comprovadamente ativam as plaquetas, interferindo em seu desempenho no teste. A amostra foi mantida em temperatura ambiente e processada em até, no máximo, 3 horas após a coleta.

Inicialmente foi realizado hemograma para a quantificação de plaquetas em sangue total e em seguida o sangue foi imediatamente centrifugado a 900 rpm, durante 10 minutos para obter o Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Este deverá ser separado, vedado e mantido em temperatura ambiente por 30 minutos (período necessário para a estabilização da morfologia plaquetária), após esta estabilização, foi realizado o hemograma para a quantificação de plaquetas do Plasma Rico em Plaquetas (PRP). Uma nova centrifugação a 2500 rpm durante 15 minutos, foi realizada para obtenção do Plasma Pobre em Plaquetas (PPP) e quantificação das plaquetas por  $\text{mm}^3$ .

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

Diluição do PRP:  $(\text{Número de plaquetas}/300) - 1$

Os testes foram realizados no agregômetro da Helena Laboratories (Modelo AggRAM). Antes do procedimento para a calibração óptica o aparelho necessita ficar ligado pelo menos 20 minutos antes do início e também realizado com água destilada, para atingir  $37^\circ$  celsius, temperatura necessária para a simulação parcial do ambiente orgânico pelo aparelho.

Foram utilizados os seguintes agentes agregantes:

ADP: (difosfato de adenosina) - solução reconstituída com água destilada (1 ml) para obter concentração final de  $20\mu\text{M}$ ; em seguida serão feitas diluições para obter as seguintes concentrações: 2,34; 1,17;  $0,58\mu\text{M}$ , usando soro fisiológico a 0,9% como diluente.

Epinefrina: (bitartarato de epinefrina) - Solução será reconstituída com água destilada (1 ml) para obter concentração final de 300 $\mu$ M, em seguida serão feitas diluições para obter as seguintes concentrações: 11; 1,1; 0,55  $\mu$ M, usando soro fisiológico a 0,9% como diluente.

Os reagentes utilizados estavam em temperatura ambiente. Os dados dos pacientes são digitados no aparelho e, em seguida, é iniciada a calibração dos 4 canais ópticos do agregômetro, o PPP (250  $\mu$ L) é inserido na cubeta de vidro contendo agitador magnético para calibrar 100% da agregação de cada amostra a ser analisada. Da mesma forma o PPP (225  $\mu$ L) deverá ser inserido na cubeta de vidro contendo agitador magnético, ou a mistura, caso a contagem das plaquetas do PRP seja maior que 300.000/mm<sup>3</sup>. Em seguida, o agonista (25 $\mu$ L) é dispensado através do orifício da tampa do canal, acionando o interruptor do equipamento. Neste momento, tem início o valor 0% da agregação, com a leitura inicial do PRP. Este passo foi repetido para todos os 4 canais existente no agregômetro,

A tela do monitor exibirá o gráfico, onde o resultado cinético do ensaio é visualizado durante 10 minutos. O resultado é expresso em porcentagem de agregação. Dos resultados obtidos, são avaliados a média de agregação, mais ou menos 2 desvios, para cada concentração de agonista utilizado em nosso estudo, assim temos o valor médio de cada concentração utilizada para uma população normal.

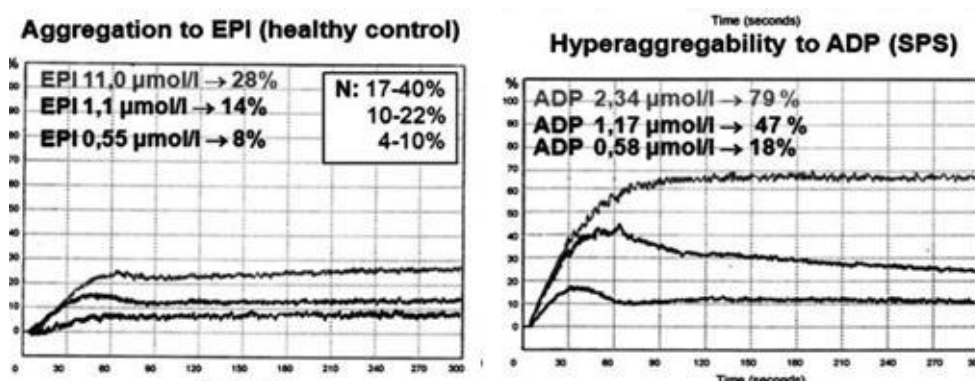
## RESULTADOS

Os agentes agregantes usados neste trabalho, Adenosina Difosfato e Bitartarato de Epinefrina, tiveram resultados diferentes, sendo o ADP (Adenosina Difosfato) o mais potente entre ambos.

A molécula de ADP é armazenada nos grânulos densos e liberada quando há ativação plaquetária, outra fonte de ADP são também os eritrócitos, além disso o ADP reage com dois receptores purinérgicos (P2Y1 e P2Y12) ligados à proteína G. Toda essa sequência bioquímica leva a mudança conformacional da plaqueta e secreção dos grânulos, além da ativação de GPIIb/IIIa causando a agregação plaquetária.

No caso da Epinefrina (Adrenalina) os resultados obtidos foram praticamente dentro da normalidade o que se deve ao fato de ambos os gêneros apresentarem contagem de hemácias abaixo do valor de referência, resultado semelhante ao estudo de Soares (2015), que demonstrou valores de hemácias para homens entre 2,43 a 4,61 milhões/mm<sup>3</sup> e 1,5 a 4,58 milhões/mm<sup>3</sup> para mulheres, isso também sugere que a anemia da Doença Renal Crônica é hipoproliferativa. A resposta plaquetária por ação da epinefrina é mediada pela subclasse i das proteínas G, através do receptor adrenérgico  $\alpha$ 2a que tem um papel complementar ao receptor P2Y12, a Epinefrina inicia uma primeira fase de agregação sem induzir mudança conformacional, e já que o número de hemácias está abaixo dos valores normais de referência em pacientes com Doença Renal crônica, a Epinefrina não chega a causar agregação plaquetária significativa.

Foram observados hiperagregação plaquetária com Adenosina Difosfato (ADP), em 60 pacientes, aproximadamente 90% do número total, sendo observado que a concentração do reagente foi proporcional à agregação plaquetária como mostra o gráfico abaixo.



Sendo que a Epinefrina teve resultados dentro da normalidade, independente da concentração molar. Já o ADP (Adenosina Difosfato), começa a agregar no primeiro segundo após a inserção do reagente na cubeta contendo o plasma do paciente.

Observa-se que a hiperagregabilidade acontece em diferentes momentos conforme a concentração molar do ADP.

No caso da concentração 0,58  $\mu\text{mol/l}$ , temos uma agregação exponencial a partir do primeiro segundo, atingindo a hiperagregabilidade em aproximadamente 35 segundos após o contato com esse agonista, seu platô se dá de 35 à 50 segundos, atingindo seu máximo observado com 18% de agregação, o que está fora dos parâmetros de normalidade.

Com as concentrações de 1,17  $\mu\text{mol/l}$  e 2,34  $\mu\text{mol/l}$ , podemos observar, também um crescimento exponencial de agregabilidade plaquetária, praticamente igual até transcorrer os primeiros 29 segundos, após esse tempo a concentração menor, ou seja 1,17  $\mu\text{mol/l}$ , atinge seu máximo de agregabilidade que foi de 17%, sendo seu valor de normalidade de 10 à 22%. Quando observamos a maior concentração usado nesse estudo, que foi de 2,34  $\mu\text{mol/l}$ , percebemos que seu valor máximo, que foi de 70%, é atingido em 60 segundos e permanece neste platô até o final da captação óptica do agregômetro que é de 300 segundos.

## **DISCUSSÃO**

A hemostasia normal exige a adesão plaquetária e a ativação das plaquetas somente quando o endotélio sofre alguma lesão. (BASTOS ET AL., 2010; DANTAS, 2013; TANAKA, 2013; CORDEIRO, 2014)

A adesão plaquetária ocorre pela exposição ao colágeno e ao fator de von Willebrand (FvW) por meio dos receptores glicoproteicos expressos em sua membrana, isto é, das plaquetas ao subendotélio vascular exposto, precisa do fator de von Willebrand (FVW) e do complexo plaquetário da glicoproteína Ib-IX. (Renne T, G.D. 2007).

A ativação plaquetária promove a agregação e a ligação de fibrinogênio e precisa do complexo glicoproteína IIb-IIIa das plaquetas. A ativação envolve a liberação de adenosina difosfato (ADP) a partir dos grânulos de armazenamento das plaquetas e a conversão do

ácido araquidônico em tromboxano A<sub>2</sub>, reação mediada por cicloxigenase. A liberação de Adenosina Difosfato age no receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> em outras plaquetas, ativando-as e recrutando-as para o local da lesão. Além disso, a ADP (e o tromboxano A<sub>2</sub>) promovem alterações no complexo IIb/IIIa da glicoproteína plaquetária que, por sua vez, aumenta a ligação ao fibrinogênio, permitindo assim a agregação plaquetária. (Meijers JC, T.W., Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. 2000).

Pacientes com doença renal crônica, sofrem alterações significativas das plaquetas e do endotélio vascular o que predispõe à coagulação excessiva do sangue e aumenta o risco de doenças cardiovasculares, além de alterações da coagulação sanguínea, a DRC está associada a um estado de inflamação constante. Os processos da coagulação e inflamação estão interligados; alterações em um repercutem no outro, e isso pode resultar no aparecimento de doenças cardiovasculares e levar à morte precoce. (ZAWADA, E.T. 2003).

Sabe-se hoje que o endotélio atua ativamente no controle da coagulação sanguínea, tanto favorecendo quanto dificultando a formação do coágulo de fibrina. As plaquetas também têm a função de fiscalizar a integridade vascular e são ativadas segundos após a ocorrência de lesão do vaso sanguíneo. Sem o propósito de estancar um sangramento, a coagulação é altamente indesejável, pois pode impedir a circulação e o cumprimento das funções vitais do sangue. (TANAKA, 2013).

Geralmente, os eventos trombóticos são causados por alterações nos componentes da cascata de coagulação, como o aumento da concentração dos fatores por diferentes mecanismos e diminuição da excreção de metabólitos pelos rins. Além disso, contribuem para os eventos trombóticos o aumento da concentração de fibrinogênio, FT e FVIII, além do comprometimento da fibrinólise e da diminuição da anticoagulação natural. (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. 2019).

Alguns dos distúrbios gerados pela uremia são irreversíveis, e a filtração das toxinas pela hemodiálise não é suficiente para reverter completamente a disfunção plaquetária, por exemplo. Os mecanismos responsáveis pelos distúrbios trombóticos e hemorrágicos na Doença Renal Crônica são interdependentes e envolvem diferentes etapas da hemostasia, o que explica distúrbios opostos acontecerem simultaneamente como eventos trombóticos e hemorragias. (YAGMUR, E.; FRANK, R.D.; NEULEN, J.; FLOEGE, J.; MU'HLFELD. 2015).

A curva de agregação plaquetária mostra ser, um método laboratorial eficiente como auxiliar para o controle das coagulopatias e funcionalidade das plaquetas. A curva de agregação plaquetária é um método de controle e auxílio no uso também de agentes antiagregantes com a Aspirina (AAS), Ticlopidina, Clopidogrel e Dipyridamol. O uso do teste de agregação plaquetária, dentro da rotina de um laboratório traz um custo-benefício alto em relação aos pacientes, pois a cada dia cresce o número de pacientes que fazem uso contínuo de agentes antiagregantes e esses pacientes poderão fazer controles de uso de seus medicamentos rotineiramente, sendo assim um teste importante na rotina laboratorial de hematologia e hemostasia.

## **CONCLUSÃO**

No presente estudo, onde foram avaliados 70 pacientes com Doença Renal Crônica e em tratamento com hemodiálise, foram observados hiperagregação plaquetária com Adenosina Difosfato (ADP), em 60 pacientes, aproximadamente 90% do número total, sendo observado que a concentração do reagente foi proporcional a agregação plaquetária, com isso conclui-se que, mesmo pacientes fazendo uso de antiagregantes como Ácido Acetilsalicílico (AAS) e/ou Clopidogrel os riscos de eventos trombóticos existe em uma alta taxa nesses pacientes, pois existe disfunção plaquetária e também dos vasos sanguíneos, além do acúmulo de compostos nitrogenados, eventos esses que alteram muito a hemostasia desses pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

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.

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.

Meijers JC, T.W., Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR., High Levels of Coagulation Factor XI as a Risk Factor for Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2000. 342: p. 696 – 701.

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. doi: 10.1007/s40279-014-0261-z. PMID: 25230780.

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.

SBN (Sociedade Brasileira de Nefrologia) Temas em nefrologia – Diálise. Disponível em <http://www.sbn.org.br/.s.d>. Acessado em 12 jan. 2007.

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.

YAGMUR, E.; FRANK, R.D.; NEULEN, J.; FLOEGE, J.; MÜHLFELD, 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.

ZAWADA, E.T. Indicações para diálise. In: DAUGIRDAS, J.T.; ING. T.S. Manual de diálise (3a ed). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, cap. 1, p. 1-14.

Renne T, G.D., Role of Factor XII in Hemostasis and Thrombosis: Clinical Implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007. 5: p. 733 – 741.